ეკა კვარაცხელია თინათინ ტყემალაძე

იშვიათი დაავადებები

საქართველოში და მის ფარგლებს გარეთ

ინტეგრირებული მიდგომა

ეკა კვარაცხელია თინათინ ტყემალაძე

იშვიათი დაავადებები საქართველოში და მის ფარგლებს გარეთ

ინტეგრირებული მიდგომა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
თბილისი

2023

ავტორები

ეკა კვარაცხელია

ბიოლოგიის აკადემიური დოქტორი
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო
გენეტიკის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი,
სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს
საზოგადოების ვიცე-პრეზიდენტი

თინათინ ტყემალაძე

ექიმი გენეტიკოსი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო
გენეტიკის დეპარტამენტის პროფესორი
გივი ჟვანიას პედიატრიული აკადემიური კლინიკის კონსულტანტი-გენეტიკოსი

სამეცნიერო რედაქტორი

ელენე აბზიანიძე

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო
გენეტიკის დეპარტამენტის ემერიტუსი პროფესორი,
სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს
საზოგადოების პრეზიდენტი

რედაქტორი
ნატო კვარაცხელია

პროექტი განხორციელდა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მხარდაჭერით [SP-22-227; იშვიათი დაავადებები საქართველოში და მის ფარგლებს გარეთ, ინტეგრირებული მიდგომა]

პროექტის სამეცნიერო ხელმძღვანელი **ეკა კვარაცხელია**
კოორდინატორი **თინათინ ტყემალაძე**

ISBN

© ეკა კვარაცხელია, თინათინ ტყემალაძე

Eka Kvaratskhelia Tinatin Tkemaladze

Rare Diseases in Georgia and Beyond
Integrative Approach

Tbilisi State Medical University
Tbilisi

2023

Authors

Eka Kvaratskhelia, Ph.D.

Associate Professor
Tbilisi State Medical University
Department of Molecular and Medical Genetics
Georgian Society of Medical Genetics and Epigenetics
Vice President

Tinatin Tkemaladze, M.D., Ph.D.

Professor
Tbilisi State Medical University
Department of Molecular and Medical Genetics
Givi Zhvania Pediatric Academic Clinic
Consultant clinical geneticist

Scientific editor

Elene Abzianidze, Ph.D., Sci.D.

Emeritus Professor
Tbilisi State Medical University
Department of Molecular and Medical Genetics
Georgian Society of Medical Genetics and Epigenetics
President

Editor
Nato Kvaratskhelia

This work supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia [SP-22-227, Rare Diseases in Georgia and Beyond, Integrative Approach]

PI of the Project: **Eka Kvaratskhelia**
Coordinator: **Tinatin Tkemaladze**

ISBN

© Eka Kvaratskhelia, Tinatin Tkemaladze

სარჩევი

წინასიტყვაობა 9
Preface 11

თავი 1. იშვიათი დაავადებების მიმოხილვა 13
შესავალი 15
1.1 ერთეული გენით განპირობებული დაავადებების OMIM მონაცემთა ბაზა 16
1.2 ვარიანტების ACMG/AMP კლასიფიკაცია; ABC სისტემა 18
1.3 აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური, X-შეჭიდული რეცესიული, X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა 22
1.4 მიტოქონდრიული და არასტაბილური განმეორებადობებით გამოწვეული დაავადებების მემკვიდრეობა 31
1.5 მოზაიციზმი იშვიათი დაავადებების დროს 35
გამოყენებული ლიტერატურა 36

თავი 2. იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირების და მოლეკულური გენეტიკური ტესტირების მეთოდები 39
შესავალი 41
2.1. კარიოტიპირებიდან მოლეკულურ ციტოგენეტიკამდე, მიკროარეიზე დაფუძნებული დიაგნოზირების მეთოდები (CGH Array, SNP Array), FISH კვლევა, არამაკოდირებელი დნმ-ის კვლევა 41
2.2. სრული ეგზომის და სრული გენომის სექვენირება 51
2.3. ომიკები იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირებაში 52
2.4. ბიოინფორმატიკა და მონაცემთა ინტერპრეტაცია 53
გამოყენებული ლიტერატურა 55

თავი 3. იშვიათი დაავადებების მკურნალობა 59
შესავალი 61
3.1 ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია 61
3.2 მცირე მოლეკულებით მკურნალობა 66
3.3 ალელსპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდები, მცირე ზომის ნუკლეინის მჟავების პრეპარატები 68
3.4 გენური თერაპია და გენის რედაქტირება, CRISPR-Cas სისტემა 69
3.5 უჯრედული თერაპია 71

3.6 ანტისხეულებით თერაპია 72
3.7 იშვიათი დაავადებების სამკურნალო ზოგიერთი ახალი პრეპარატი..... 73
გამოყენებული ლიტერატურა..... 74

თავი 4. იშვიათი დაავადებების სკრინინგი, პრენატალური სკრინინგი და დიაგნოზირება 79

შესავალი 81
4.1 პრენატალური სკრინინგი 81
4.2 პრენატალური დიაგნოზირება, ჩვენებები 83
4.3 ახალშობილთა სკრინინგის პრინციპები და კრიტერიუმები 88
4.4 მონოგენური დაავადების მატარებლობის სკრინინგი, გაფართოებული სკრინინგ-პროგრამები 90
4.5 საქართველოში არსებული სკრინინგ პროგრამები იშვიათ დაავადებებზე 92
გამოყენებული ლიტერატურა..... 93

თავი 5. გენეტიკური კონსულტაცია და ეთიკური საკითხები იშვიათი დაავადებების დროს..... 97

5.1 გენეტიკური კონსულტაციის როლი პაციენტთა და მათი ოჯახის წევრებისთვის 99
5.2 იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული ეთიკური და სოციალური ასპექტები 104
5.3 გენეტიკურ ტესტირებასთან დაკავშირებული გამოწვევები და ეთიკური საკითხები 105
5.4 გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა დისკრიმინაცია და პაციენტთა ადვოკატირება..... 108
გამოყენებული ლიტერატურა..... 110

თავი 6. იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმები და სტრატეგიები..... 113

შესავალი 115
6.1 იშვიათი დაავადებების ევროპული პროექტები ეროვნული გეგმების შემუშავებისთვის 116
6.2 ევროკავშირის ეროვნული გეგმების მოკლე მიმოხილვა..... 117
6.3 ზოგიერთი ევროკავშირის ქვეყნის ეროვნული გეგმა..... 120
6.4 იშვიათი დაავადებების ეროვნული სტრატეგია საქართველოში 131
6.5 პროექტი Rare 2030-ის რეკომენდაციები 132
გამოყენებული ლიტერატურა..... 133

თავი 7. იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა უფლებამოსილების გაძლიერება, მხარდამჭერი ორგანიზაციები 137

შესავალი 139
7.1 პაციენტთა განათლება უფლებამოსილების გაძლიერებისათვის, ქართულენოვანი საგანმანათლებლო ლიტერატურის შემუშავება საქართველოში 140
7.2 იშვიათი დაავადებების პაციენტთა მხარდამჭერი და პაციენტთა (მშობელთა) ორგანიზაციები საქართველოში 142
7.3 იშვიათი დაავადებების სფეროს განვითარების მნიშვნელოვანი ეტაპები და ორგანიზაციების წვლილი იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის 143
გამოყენებული ლიტერატურა 151

თავი 8. პერსონალიზებული მედიცინა და იშვიათი დაავადებები 153

შესავალი 155
8.1 პერსონალიზებული მედიცინის მიდგომები; იშვიათი დაავადებების პაციენტთა რეგისტრების მნიშვნელობა 155
8.2 ბიობანკები და მონაცემთა გაზიარება 158
გამოყენებული ლიტერატურა 160

თავი 9. იშვიათი დაავადებების კვლევა 163

შესავალი 165
9.1 იშვიათი დაავადებების კვლევასთან დაკავშირებული გამოწვევები 165
9.2 ციფრული ჯანდაცვის ტექნოლოგიები 168
9.3 იშვიათი დაავადებების კვლევითი პროგრამები საქართველოში 169
9.4 კლინიკური კვლევების სხვადასხვა ფაზაში არსებული პრეპარატების შესახებ მონაცემთა ბაზები 170
გამოყენებული ლიტერატურა 172

თავი 10. საქართველოში აღწერილი კლინიკური შემთხვევები 175

შესავალი 175
შემთხვევა 1 178
შემთხვევა 2 180
შემთხვევა 3 182
შემთხვევა 4 184

შემთხვევა 5 186
შემთხვევა 6 188
შემთხვევა 7 190
შემთხვევა 8 192
შემთხვევა 9 194
შემთხვევა 10 196
შემთხვევა 11 198
შემთხვევა 12 200
შემთხვევა 13 202
შემთხვევა 14 204
შემთხვევა 15 206
შემთხვევა 16 208
შემთხვევა 17 210
შემთხვევა 18 212
შემთხვევა 19 214
შემთხვევა 20 218
შემთხვევა 21 220
შემთხვევა 22 222
შემთხვევა 23 224
შემთხვევა 24 226
შემთხვევა 25 228

ინდექსი 231

წინასიტყვაობა

იშვიათი დაავადებები იშვიათია, მაგრამ
იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტები მრავალრიცხოვანია

Orphanet

იშვიათი დაავადებები გლობალური ჯანდაცვის მზარდად გამოკვეთილი პრიორიტეტია. მიუხედავად იმისა, რომ ცალკე აღებული, ისინი იშვიათია, ჯამურად მსოფლიო მოსახლეობის დაახლოებით 6%-ია დაავადებული, რაც დაახლოებით 400 მილიონ ადამიანს შეადგენს. ევროპული განმარტების თანახმად, იშვიათი დაავადება განისაზღვრება, როგორც მდგომარეობა, რომელიც ყოველი 2000 ინდივიდიდან 1-ზე ნაკლებს გამოუვლინდება. საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2022 წლის 28 ოქტომბრის ბრძანების No MOH 4 22 00000163 თანახმად, დაავადების იშვიათად აღიარების კრიტერიუმებია: ა) სიხშირე პოპულაციაში 2000 მოსახლეზე 1–ზე ნაკლებია; ბ) სიცოცხლისათვის საშიშია და/ან იწვევს შეზღუდული შესაძლებლობების ფორმირებას; გ) ახასიათებს ქრონიკული, ხშირად მძიმე მიმდინარეობა; დ) საჭიროებს მულტიდისციპლინურ მართვას. დღემდე გამოვლენილია 6000-ზე მეტი სხვადასხვა იშვიათი დაავადება, მათი 70% გენეტიკური დარღვევებითაა გამოწვეული და უპირატესად ბავშვობის ასაკში ვლინდება. იშვიათი დაავადებების ფართო ფენოტიპური სპექტრის და დაბალი ცნობადობის გამო დიაგნოზი ხშირად დაგვიანებულია, რაც არასათანადო და ხშირად არასწორი მურნალობის მიზეზი ხდება. მიუხედავად სხვაობისა ეტიოლოგიასა და სიმპტომებში, მრავალი იშვიათი დაავადება ქრონიკულია, ახასიათებს მულტისისტემური გამოვლინება, შეზღუდულია მკურნალობის მხრივ და მოითხოვს კომპლექსურ სამედიცინო ზრუნვას. ეგრეთ წოდებული „დიაგნოსტიკური ოდისეა“ პრობლემას წარმოადგენს როგორც პაციენტებისთვის, ასევე ჯანდაცვის პროფესიონალებისთვის.

საქართველოში ჯერ კიდევ მწირია სპეციფიკური ლიტერატურა ქართულ ენაზე იშვიათი დაავადებების მიმართულებით. წარმოდგენილ მონოგრაფიაში განხილულია იშვიათი დაავადებების ყველა ასპექტი, როგორც მსოფლიოში, ასევე საქართველოში; დიაგნოზირების მეთოდები და გამოწვევები; დაავადებების მართვა და მკურნალობა; იშვიათი დაავადებების მონაცემთა ბაზები და გზამკვლევები; სკრინინგის პროგრამები; გენეტიკური კონსულტაცია; ეთიკური საკითხები და პაციენტთა ადვოკატირება იშვიათი დაავადებების დროს და სხვა. მონოგრაფიაში მნიშვნელოვანი ადგილი ეთმობა იშვიათ და უნიკალურ კლინიკურ შემთხვევებს, რომლებიც აღწერილია საქართველოში და რომელთა მოლეკულური გენეტიკური დიაგნოზი პირველად დაისვა. მონოგრაფია, გარკვეულწილად, იქნება გზამკვლევი იმ ექიმების ფართო სპექტრისთვის, მათ შორის,

პედიატრებისთვის, ნევროლოგებისთვის, ონკოლოგებისთვის, ენდოკრინოლოგებისთვის და სხვა, რომლებიც მონაწილეობენ იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირებაში, მართვაში და მკურნალობაში, ასევე, ბიოსამედიცინო განათლების სხვადასხვა საფეხურზე მყოფი სტუდენტებისთვის. აღნიშნულ საკითხებში ცოდნის გაღრმავება ხელს შეუწყობს ადრეულ და ზუსტ დიაგნოზირებას და, შესაბამისად, დაავადების მართვის ოპტიმალური მენეჯმენტის შემუშავებას პაციენტთა სიცოცხლის შენარჩუნების და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით.

ეკა კვარაცხელია
თინათინ ტყემალაძე
ელენე აბზიანიძე

Preface

Rare diseases are rare,
but rare disease patients are numerous

Orphanet

Rare diseases are an increasingly prominent global health priority. Although taken individually, they are rare, collectively they affect about 6% of the world's population, which is about 400 million people. According to the European definition, a rare disease is defined as a condition that affects less than 1 in 2,000 individuals. According to the law No. MOH 4 22 00000163 issued on 28.10.2022by the Ministry of Health, Labor and Social Affairs of Georgia, the criteria for recognizing the disease as rare are: a) frequency in the population is less than 1 per 2,000 citizens; b) poses threat to life and/or leads to the disabilities; c) is characterized by a chronic, often severe course; d) requires multidisciplinary management. There are about 6000 different rare diseases, 70% are genetic in origin and majority of them manifest in childhood. Due to the wide phenotypic spectrum and low awareness of rare diseases, diagnosis is often delayed, which leads to inappropriate and often incorrect treatment. The so-called "diagnostic odyssey" is a problem for both patients and healthcare professionals.

In Georgia, specific literature related to rare diseases in the Georgian language is still scarce. The present monograph discusses all aspects of rare diseases, both in the world and in Georgia including: diagnostic methods and challenges; disease management and treatment; rare disease databases and guidelines; screening programs; genetic counseling; ethical issues; patient advocacy and more. A special place in the book is devoted to rare and unique clinical cases, which were described and confirmed by molecular-genetic investigations for the first time in Georgia. The monograph will serve as a guide to a wide range of physicians, including pediatricians, neurologists, oncologists, endocrinologists, and others involved in the diagnosis, management, and treatment of rare diseases, as well as for students at different levels of biomedical education. Improving knowledge and awareness of rare diseases will contribute to early and accurate diagnosis and, consequently, to the development of optimal care and treatment for rare disease patients, in order to preserve their life and improve the quality of life.

Eka Kvaratskhelia
Tinatin Tkemaladze
Elene Abzianidze

თავი

1

იშვიათი დაავადებების მიმოხილვა

აბრევიატურები:

ACMG, სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის ამერიკული კოლეგია
AMP, მოლეკულური პათოლოგიის ასოციაცია
CAP, ლაბორატორიის აკრედიტაციის პროგრამა
CLIA, კლინიკური ლაბორატორიის გაუმჯობესების შესწორებები
gnomAD, გენომის აგრეგაციის მონაცემთა ბაზა
HGVS, ადამიანის გენომის ვარიაციის საზოგადოება
in-silico, პრედიქციული კომპიუტერული სიმულაცია
LoF, ფუნქციის დაკარგვა
LRG, ლოკუს რეფერენს გენომი
NCBI, ბიოტექნოლოგიური ინფორმაციის ეროვნული ცენტრი
OMIM, ონლაინ მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში
PheneGene, ფენოტიპ-გენოტიპი
VUS, გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტი

შესავალი

იშვიათი დაავადებები განსხვავებულად არის განმარტებული სხვადასხვა ქვეყანაში მათ განსაზღვრაზე პასუხისმგებელი კონკრეტული იურისდიქციის მიხედვით. ყველაზე გავრცელებული განმარტებები ეფუძნება დასაშვებობის კრიტერიუმებს, რომლებსაც იყენებენ წამლის მარეგულირებელი სააგენტოები, რათა განავითარონ იშვიათი დაავადებების თერაპიული საშუალებები (ცნობილი, როგორც „ობოლი“ წამლები). მაგალითად, იშვიათი დაავადება შეერთებულ შტატებში განისაზღვრება 1983 წლის „ობოლი“ წამლების აქტით (Orphan Drug Act), როგორც მდგომარეობა, რომელიც ზიანს აყენებს 200 000-ზე ნაკლებ ადამიანს [1], მაშინ როდესაც 2000 წელს ევროკავშირში შემოღებული ანალოგიური კანონმდებლობა მიიჩნევს, რომ დაავადება იშვიათია, როდესაც ის ვლინდება 2000 მოსახლეზე 1-ზე ნაკლებში. გარდა ამისა, ზოგიერთი დაავადება იშვიათია ზოგიერთ დემოგრაფიულ რეგიონში, მაგრამ არა სხვაში [2].

2022 წლის 28 ოქტომბრის საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანება № MOH 4 22 00000163-ის თანახმად, საქართველოში დაავადების იშვიათად აღიარებისა და ახალი ნოზოლოგიის სახელმწიფო პროგრამაში ჩართვის კრიტერიუმები დამტკიცდა, რომლის მიხედვითაც დაავადების იშვიათად აღიარების კრიტერიუმებია:

ა) სიხშირე პოპულაციაში 2 000 მოსახლეზე 1–ზე ნაკლებია;

ბ) სიცოცხლისათვის საშიშია და/ან იწვევს შეზღუდული შესაძლებლობების ფორმირებას;

გ) ახასიათებს ქრონიკული, ხშირად მძიმე მიმდინარეობა;

დ) საჭიროებს მულტიდისციპლინურ მართვას [3].

დღეისათვის იშვიათი დაავადებებით მსოფლიო მოსახლეობის 3.5–5.9%-ია დაავადებული, რაც დაახლოებით 263–446 მილიონ ადამიანს შეადგენს. დღემდე გამოვლენილია 6000-ზე მეტი სხვადასხვა იშვიათი დაავადება. იშვიათი დაავადებების დაახლოებით 70-80% გენეტიკურია, დანარჩენი კი ინფექციების, ალერგიული რეაქციების, გარემოს და გაურკვეველი მიზეზებით ვითარდება. თითოეული დაავადების დაბალი გავრცელების გამო, სამედიცინო გამოცდილება იშვიათია, ცოდნა მწირია, მკურნალობის საშუალებები ხშირად არაადეკვატურია და კვლევები შეზღუდულია. მიუხედავად ერთობლივად მათი დიდი რაოდენობისა, იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტები არიან ჯანდაცვის სისტემების „ობოლი“ პაციენტები, რომლებიც ხშირად უარს იღებენ დიაგნოზზე, მკურნალობაზე და კვლევის უპირატესობებზე.

შედარებით გავრცელებულმა სიმპტომებმა შეიძლება გადაფაროს იშვიათი დაავადებების გამომწვევი მიზეზები, რაც იწვევს არასწორ დიაგნოზს და მკურნალობის დაგვიანებას. იშვიათი დაავადების მქონე ადამიანის ცხოვრების ხარისხზე გავლენას ახდენს ავტონომიის ნაკლებობა ან დაკარგვა დაავადების ქრონიკული, პროგრესირებადი, დეგენერაციული და ხშირად სიცოცხლისათვის საშიში ასპექტების გამო.

ის ფაქტი, რომ ხშირად არ არსებობს ეფექტური სამკურნალო საშუალებები, ზრდის პაციენტებისა და მათი ოჯახების ფიზიკური და ფსიქიკური ტკივილის დონეს. იშვიათი დაავადებები არა მხოლოდ დიაგნოზირებულ ადამიანზე მოქმედებს - ისინი ასევე გავლენას ახდენენ მათ ოჯახებზე, მეგობრებზე, მზრუნველებზე და მთლიანად საზოგადოებაზე [4]. გენეტიკურად განპირობებული იშვიათი დაავადებები შეიძლება დაიყოს რამდენიმე კატეგორიად: ერთეული გენით განპირობებული (მონოგენური) დარღვევები, რომლებიც გამოწვეულია ძლიერი გავლენის მქონე გენის ვარიანტებით, ე.წ. პათოგენური ვარიანტებით; ქრომოსომული დარღვევებით გამოწვეული დაავადებები; ეპიგენეტიკური დარღვევებით გამოწვეული დაავადებები. ამ თავში ძირითადად განვიხილავთ მონოგენური დარღვევებით გამოწვეულ იშვიათ დაავადებებს და მათი მემკვიდრეობის ტიპებს. ქრომოსომული და ეპიგენეტიკური ანომალიებით გამოწვეული დაავადებების მექანიზმები და მაგალითები განხილულია მე-2 თავში (იხ. თავი 2). გარდა ამისა, აქ განვიხილავთ მონოგენურ დაავადებებთან ასოცირებული გენების ვარიანტების კლასიფიკაციას და მონაცემთა ბაზებს.

1.1 ერთეული გენით განპირობებული დაავადებების OMIM მონაცემთა ბაზა

ერთეული გენით განპირობებული (მონოგენური) დარღვევებისთვის, როგორიცაა აუტოსომურ-რეცესიული და აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევები, დამახასიათებელია მემკვიდრეობის მენდელისეული ტიპი. აქედან გამომდინარე ამ დაავადებებს მენდელისეულ დაავადებებსაც უწოდებენ. გარდა ამისა, ერთეული გენით განპირობებული სხვა დაავადებების (მაგალითად, X-შეჭიდული რეცესიული და დომინანტური, მიტოქონდრიული, არასტაბილური განმეორებადობებით გამოწვეული) მემკვიდრეობის ხასიათი არამენდელისეულია და, აქედან გამომდინარე, რთულია (გარდა X-შეჭიდული რეცესიულის და დომინანტურისა) ამ დაავადებების მემკვიდრეობით გადაცემის რისკის განსაზღვრა.

ონლაინ მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში (Online Mendelian Inheritance in Man®, OMIM) არის ადამიანის გენების და ფენოტიპების ყოვლისმომცველი, ავტორიტეტული რესურსი, რომელიც ყოველდღიურად განახლებადია და ხელმისაწვდომია ნებისმიერი მსურველისთვის. OMIM მოიცავს ინფორმაციას ყველა ცნობილ მენდელისეულ დარღვევაზე და 16 000-ზე მეტ გენზე. OMIM ყურადღებას ამახვილებს ფენოტიპსა და გენოტიპს შორის კორელაციაზე. ეს მონაცემთა ბაზა შეიქმნა 1960-იანი წლების დასაწყისში დოქტორ ვიქტორ ა. მაკკუსიკის (Dr. Victor A. McKusick) მიერ, როგორც მენდელისეული დარღვევების კატალოგი,

სახელწოდებით მენდელის მემკვიდრეობა ადამიანში (MIM). 1966-1998 წლებში MIM-ის თორმეტი წიგნი გამოიცა. ონლაინ ვერსია, OMIM, შეიქმნა 1985 წელს მედიცინის ეროვნული ბიბლიოთეკისა და ჯონს ჰოპკინსის უილიამ ჰ. უელჩის სამედიცინო ბიბლიოთეკის თანამშრომლობით. ის ხელმისაწვდომი გახდა ინტერნეტში 1987 წლიდან. 1995 წელს OMIM შემუშავდა მსოფლიო ქსელისთვის, ბიოტექნოლოგიური ინფორმაციის ეროვნული ცენტრის მიერ (NCBI) და გენეტიკური საზოგადოებისთვის აუცილებელი რესურსი გახდა [5]. მის ბაზაში შეტანილია ინფორმაცია 6800 ფენოტიპზე ცნობილი მოლეკულური საფუძვლებით და 4400-ზე მეტ გენზე ფენოტიპის გამომწვევი მუტაციით. დღეს ბევრი სამეცნიერო ჟურნალი მოითხოვს პუბლიკაციებში დაავადებების უნიკალური MIM ნომრების მითითებას. მიუხედავად იმისა, რომ MIM-ის პირველი გამოცემის ქვესათაური იყო „აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული ფენოტიპების კატალოგები“ (McKusick, 1966), 1994 წელს ქვესათაური გახდა „ადამიანის გენებისა და გენეტიკური დარღვევების კატალოგი“, რამაც ხაზი გაუსვა დაავადებების გამომწვევ გენებზე ჩანაწერების შექმნას. 1990 წელს შეიქმნა ცალკეული ჩანაწერები ფენოტიპებსა და გენებზე, რომლებიც საფუძველად ედო ამ ფენოტიპების ჩამოყალიბებას, რითაც უფრო გასაგები გახდა გენეტიკური ჰეტეროგენურობის (ერთი ფენოტიპის გამომწვევი რამდენიმე განსხვავებული გენი) და ფენოტიპური მრავალფეროვნების (ერთი გენი იწვევს რამდენიმე განსხვავებულ ფენოტიპს) საკითხი. დაავადების გამომწვევი გენების მესამედზე მეტი იწვევს ერთზე მეტ ფენოტიპს. მოლეკულური გენეტიკური კვლევის გასაადვილებლად, 2018 წელს შეიქმნა ფენოტიპ-გენოტიპის ურთიერთობების ვიზუალიზაცია, სახელწოდებით PheneGene გრაფიკა. ეს ინტერაქტიული, გრაფიკული გამოსახულებები აგებულია რეალურ დროში მიმდინარე მონაცემების მიხედვით და შეიძლება ნაჩვენები იყოს ხაზოვან ან რადიალურ ფორმატებში [6].

როგორც ცნობილია, ადამიანის გენომი ბევრად უფრო მეტია, ვიდრე ცილამაკოდირებელი გენები; OMIM-ის მოქნილი სტრუქტურა გენომის ახალი ელემენტების აღწერის საშუალებას იძლევა, რადგან მათი როლი ბიოლოგიასა და დაავადებებში სულ უფრო მეტ მნიშვნელობას იძენს. მაგალითად, OMIM მოიცავს ცალკეულ ჩანაწერებს არამაკოდირებელი რნმ-ებისთვის, რომელთაგან ხუთი მათგანი, როგორც აღმოჩნდა, იწვევს გარკვეულ ფენოტიპს. OMIM ასევე შეიცავს ინფორმაციას დნმ-ის მარეგულირებელ ელემენტებზე. მაგალითად, ZPA მარეგულირებელი თანამიმდევრობა (ZRS), რომელიც მდებარეობს *LMBR1* გენის მე-5 ინტრონში (MIM: 605522), გავლენას ახდენს *SHH* გენის ექსპრესიაზე (MIM: 600725). ZRS-ის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს პოლიდაქტილია (MIM: 174500) ან სინდაქტილია (MIM: 186200), მაშინ როდესაც *LMBR1* გენის პათოგენური ვარიანტები იწვევენ იშვიათ მალფორმაციას, რომელსაც ახასიათებს ხელებისა და ფეხების ორმხრივი თანდაყოლილი ამპუტაცია, სახელწოდებით აქეიროპოდია (MIM: 5002). ინფორმაცია ZRS-ზე შედის *LMBR1* გენის ჩანაწერში, რათა მიეთითოს, თუ სად არის ელემენტი გენომში. მიუხედავად იმისა, რომ დელეცია/დუბლიკაციების სინდრომები ზოგადად არ არის მემკვიდრული, ზოგიერთი მათგანი შედის OMIM-ში (მაგ., 16p11.2 დუბლიკაციის სინდრომი; MIM: 614671) [7].

2021 წლის მონაცემით OMIM ყველაზე ფართოდ გამოიყენება შემდეგი მიზნებისთვის:

1. დიფერენციალური დიაგნოზის დასმა კლინიცისტის მიერ, რომელსაც ეჭვი აქვს პაციენტის გენეტიკურ დიაგნოზზე.
2. ცოდნის მიღება დაავადების შესახებ. OMIM აღწერს 7500-ზე მეტი მენდელისეული მდგომარეობის კლინიკურ მახასიათებლებს, რომელთაგან ბევრი იშვიათია.
3. ცოდნის მიღება გენების შესახებ. პაციენტების შესაფასებლად ეგზომის სექვენირების (თანამიმდევრობების დადგენა) ფართოდ გამოყენების ფონზე გენების ფუნქციის შესწავლა, რასაც ვარიანტის ანალიზი ეწოდება, ძალზე სასარგებლოა. OMIM აღწერს 16 400-ზე მეტ გენს. პრიორიტეტი ენიჭება ფენოტიპთან დაკავშირებულ გენებს და ცნობილ ფუნქციებს.
4. დაავადებასთან ასოცირებული გენების იდენტიფიცირება. ჰეტეროგენური ფენოტიპებისთვის, OMIM-ის ფენოტიპური სერიის (Phenotypic Series) ფუნქცია უზრუნველყოფს გამომწვევი გენების სწრაფ იდენტიფიცირებას.
5. გენების და ფენოტიპების იდენტიფიცირება გენომურ ინტერვალში. OMIM-ის გენების რუკის მოძიება შესაძლებელია გენომის კოორდინატთა დიაპაზონის მიხედვით, რათა გენების და ფენოტიპების ნახვა ინტერვალის ფარგლებში იყოს შესაძლებელი.
6. ჩანაწერების და ახალი ფენოტიპ-გენის ურთიერთკავშირების განახლება. MIMmatch ანგარიშის შექმნა მომხმარებლებს საშუალებას აძლევს, მიიღონ შეტყობინებები OMIM-ის განახლებების შესახებ შერჩეულ გენებზე, ფენოტიპებზე ან ფენოტიპურ სერიებზე.
7. OMIM-ის პროგრამული საძიებელი. OMIM ვებსაიტი იყენებს აპლიკაციის პროგრამირების ძლიერ ინტერფეისს (API), რაც მომხმარებელს სხვა პროგრამებთან კომუნიკაციის საშუალებას აძლევს.

მიუხედავად იმისა, რომ გენეტიკური დარღვევების უმეტესობა ინდივიდუალურად იშვიათია, მათი კუმულაციური დატვირთვა მნიშვნელოვანია. იშვიათ დაავადებათა გამომწვევი გენების პათოგენური ვარიანტების აღმოჩენიდან მიღებული ცოდნა პათოფიზიოლოგიისა და ბიოსამედიცინო ქსელების პროფესიონალებს მნიშვნელოვან ინფორმაციას აწვდის, რაც უზრუნველყოფს დაავადების უფრო ზუსტ დიაგნოზს, მკურნალობას და პროგნოზს [6,7].

1.2 ვარიანტების ACMG/AMP კლასიფიკაცია; ABC სისტემა

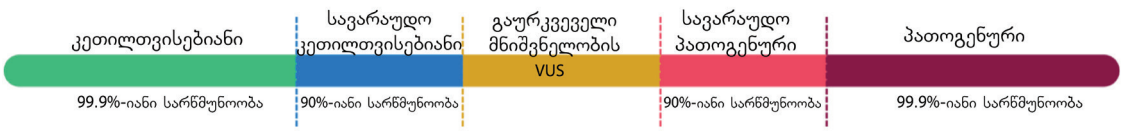
სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის ამერიკული კოლეგიის (ACMG) და მოლეკულური პათოლოგიის ასოციაციის (AMP) მიერ შემუშავებული გზამკვლევით რეკომენდებულია გენის ვარიანტის კლასიფიკაციის ხუთი კატეგორია: „პათოგენური“, „სავარაუდო პათოგენური“, „გაურკვეველი მნიშვნელობის“, „სავარაუდო კეთილთვისებიანი“ და „კეთილთვისებიანი“, რომელიც ფართოდ გამოიყენე-

ბა სამედიცინო გენეტიკაში (სურათი 1.1). ეს გზამკვლევი პრაქტიკაში ფუნდამენტურად არის შეზღუდული მენდელისეული დაავადების გამომწვევ გენებზე ფოკუსირების და ვარიანტების დიქოტომური (როგორც მიზეზ-შედეგობრივი) კლასიფიკაციის გამო [8]. იშვიათი დაავადებებიდან დაახლოებით 5 000 მონოგენური დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია ერთეული გენის მაღალი პენეტრანტობის ვარიანტით. იშვიათი გენეტიკური დაავადებების დიაგნოზი საკმაოდ დიდი გამოწვევაა და დამოკიდებულია დაავადების მოლეკულური ეტიოლოგიის ძირფესვიან ანალიზზე. მოლეკულური გენეტიკური დიაგნოზი დაავადების კლასიფიკაციის, პროგნოზული ინფორმაციის, ნათესავებისთვის ზუსტი რისკის შეფასების და, რაც მთავარია, ყველაზე შესაფერისი მკურნალობ(ებ)ის საფუძველია [9]. გენების დიდი პანელის ტესტები (>100 გენი) და სრული ეგზომის და სრული გენომის სექვენირება უკვე რუტინულად ხელმისაწვდომია კლინიკური დიაგნოსტიკის ლაბორატორიებში, თუმცა დღეისათვის გამოწვევად რჩება იმის ინტერპრეტაცია, არის თუ არა ნანახი ვარიანტი დაავადების გამომწვევი. გენომის აგრეგაციის მონაცემთა ბაზა (gnomAD) არის მკვლევართა საერთაშორისო კოალიციის მიერ შემუშავებული რესურსი, რომლის მიზანია ფართომასშტაბიანი სექვენირების პროექტებიდან მიღებული ეგზომის და გენომის სექვენირების მონაცემების აგრეგაცია და ჰარმონიზაცია, და შემაჯამებელი მონაცემების ხელმისაწვდომობა ფართო მასშტაბის სამეცნიერო საზოგადოებისთვის [10]. gnomAD მონაცემთა ბაზა ამჟამად მოიცავს 17,2 მილიონ ვარიანტს, რომლებიც იდენტიფიცირებულია 125 748 ინდივიდის ეგზომის სექვენირებით და 261,9 მილიონ ვარიანტს იდენტიფიცირებული 15 708 პირის გენომის სექვენირებით, რომლებიც იყვნენ სხვადასხვა სპეციფიკური დაავადების და პოპულაციის გენეტიკური კვლევების ნაწილი [11]. მიუხედავად დიდი რაოდენობით მონაცემებისა, ჯერ მაინც არ არსებობს გენეტიკური ვარიანტების გლობალური, ყოვლისმომცველი კატალოგი, რომელიც სრულად მოიცავს მაღალი პენეტრანტობის ცილამაკოდირებელ პათოგენურ ვარიანტებს. არამაკოდირებელი ვარიანტების პათოგენურობის ინტერპრეტაცია უფრო რთულია, მაგრამ უნდა განიხილებოდეს, როგორც პრაქტიკის მომავალი სტანდარტი [9].

ვარიანტის კლასიფიკაციის ACMG გზამკვლევი სპეციალურად იყო შედგენილი მენდელისეული დარღვევების გენებში გამოვლენილი ვარიანტების ინტერპრეტაციისთვის, თუმცა ზოგიერთი ძირითადი კონცეპტუალური კითხვა ვარიანტის ინტერპრეტაციის შესახებ ჯერ კიდევ რჩება გადასაწყვეტი სამედიცინო გენეტიკაში. ACMG გზამკვლევის განახლება განხორციელდა კლინიკური ეგზომისა და გენომის სექვენირების შედეგად მიღებული დასკვნების კონტექსტში და 2015 წელს განახლებული ამჟამინდელი ვერსია არის კლინიკური მოლეკულური გენეტიკური ტესტირების ძირითადი მეთოდოლოგიური და ტერმინოლოგიური სტანდარტი.

ACMG გზამკვლევის მიერ შემოთავაზებული იქნა ძირითადი ტერმინოლოგიები და განმარტებები. ზოგადი განმარტებით, მუტაცია განისაზღვრება, როგორც ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის შეუქცევადი (პერმანენტული) ცვლილება, ხოლო პოლიმორფიზმი განისაზღვრება, როგორც ვარიანტი, რომლის

სიხშირე 1%-ზე მეტია. თუმცა ტერმინები „მუტაცია“ და „პოლიმორფიზმი“, რომლებიც ფართოდ არის გამოყენებული, ხშირად იწვევს დაბნეულობას, პათოგენური და კეთილთვისებიანი (შესაბამისად) ეფექტების არასწორი ვარაუდების გამო. ამრიგად, რეკომენდებულია ორივე ტერმინი შეიცვალოს ტერმინით „ვარიანტი“ შემდეგი მოდიფიკაციებით: (1) პათოგენური, (2) სავარაუდო პათოგენური, (3) გაურკვეველი მნიშვნელობის (4) სავარაუდო კეთილთვისებიანი ან (5) კეთილთვისებიანი. მიუხედავად იმისა, რომ ეს მოდიფიკაციები შეიძლება არ ეხებოდეს ადამიანის ყველა ფენოტიპს, ისინი კლასიფიკაციის ხუთსაფეხურიან სისტემას შეადგენენ მენდელისეული დაავადებების შესაბამისი ვარიანტებისთვის. რეკომენდებულია პათოგენურობის შესახებ ყველა მტკიცება (მათ შორის, “სავარაუდო პათოგენური”) მოხსენიებული იყოს მდგომარეობისა და მემკვიდრეობის ტიპთან კონტექტსში (მაგ., c.1521_1523delCTT (p.Phe508del), პათოგენური, ცისტური ფიბროზი, აუტოსომურ-რეცესიული).



სურათი 1.1 ვარიანტის კლასიფიკაცია
(ადაპტირებულია: www.intelliseq.com-დან)

უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთ ლაბორატორიას შეუძლია აირჩიოს დამატებითი დონეები (მაგ., გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტების (VUSs) ქვეკლასიფიკაცია, განსაკუთრებით, შიდა გამოყენებისთვის) და ეს პრაქტიკა არ განიხილება ACMG რეკომენდაციებთან შეუსაბამოდ. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს ტერმინის “სავარაუდო” რაოდენობრივი განმარტება, შემოთავაზებულია სახელმძღვანელო მითითებები გარკვეული ვარიანტების კლასიფიკაციის პარამეტრებში. ACMG-ის ტერმინოლოგიით „სავარაუდო პათოგენური“ და „სავარაუდო კეთილთვისებიანი“ გამოყენებული უნდა იყოს 90%-ზე მეტი დარწმუნებით, რომ ვარიანტი არის დაავადების გამომწვევი ან კეთილთვისებიანი. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ამჟამად ვარიანტების უმეტესობისთვის არ არსებობს მტკიცებულებები, რომლებიც მხარს უჭერს ვარიანტის მიკუთვნებას ხუთი კატეგორიიდან რომელიმესთვის, დაავადების უმრავლესობის ჰეტეროგენური ბუნების გათვალისწინებით [12].

ACMG გზამკვლევით რეკომენდებულია ერთიანი ნომენკლატურა სტანდარტიზებული კრიტერიუმებით, რომელიც შემუშავებულია ადამიანის გენომის ვარიაციის საზოგადოების მიერ (HGVS, Human Genome Variation Society) რათა უზრუნველყოფილი იქნეს ვარიანტის ცალსახა აღნიშვნა და გენომური ინფორმაციის ეფექტური გაზიარება და გამოყენება [13]. მრავალფეროვან, საჯარო და კომერციულად ხელმისაწვდომ in-silico კომპიუტერული სიმულაციის პროგ-

რამებს შეუძლია დაეხმაროს თანამიმდევრობის ვარიანტების ინტერპრეტაციაში. თითოეული პროგრამის მიერ გამოყენებული ალგორითმები შეიძლება განსხვავდებოდეს, მაგრამ შესაძლოა მოიცავდეს თანამიმდევრობის ვარიანტის ეფექტის განსაზღვრას ნუკლეოტიდისა და ამინომჟავის დონეზე, მათ შორის, ვარიანტის მოქმედების განსაზღვრა პირველად და გენის ალტერნატიულ ტრანსკრიპტებზე, სხვა გენომურ ელემენტებზე, ასევე, ვარიანტის პოტენციური გავლენა ცილაზე. ასეთი საშუალებების ორი ძირითადი კატეგორია მოიცავს (1) პროგნოზირებას, აყენებს თუ არა ცვლილება ზიანს ცილის ფუნქციონირებას ან სტრუქტურას, და (2) აქვს თუ არა ცვლილებას გავლენა სპლაისინგზე (პოსტტრანსკიპციული მოდიფიკაცია). უფრო ახალი პროგრამები დამატებით მიმართულია არამაკოდირებელი თანამიმდევრობებისკენ [14, 15, 16].

კლინიკური ანალიზის პასუხები (ანგარიშები) უნდა შეიცავდეს რეფერენსულ თანამიმდევრობებს NCBI RefSeq [17] ან ლოკუს რეფერენს გენომის (LRG) [18] მონაცემთა ბაზებიდან, რათა უზრუნველყოს ვარიანტის არაორაზროვანი დასახელება დნმ-ის დონეზე. ამასთან, ლაკონური, მაგრამ ინფორმაციული კლინიკური ანგარიშების დაწერა შეიძლება გამოწვევა იყოს, რადგან შინაარსის სირთულე იზრდება იმის გათვალისწინებით, თუ რა ტიპის ანალიზია განხორციელებული, მათ შორის, ერთეული გენების ვარიანტები, მრავალი გენის მომცველი პანელები, სრული ეგზომის თუ სრული გენომის სექვენირება. შემუშავებულია რამდენიმე სახელმძღვანელო დოკუმენტი ანგარიშისთვის, მათ შორის, შემდეგი თაობის სექვენირების ACMG კლინიკური ლაბორატორიული სტანდარტები [19]. კლინიკური ანგარიშები ლაბორატორიული ტესტირების საბოლოო პროდუქტია და ხშირად ინტეგრირებულია პაციენტის ჯანმრთელობის ელექტრონულ ჩანაწერში. აქედან გამომდინარე, ეფექტური ანგარიშები ლაკონური, მაგრამ ადვილად გასაგებია. ანგარიშები უნდა დაიწეროს მკაფიო ენით, რომელიც მოერიდება სამედიცინო გენეტიკური ტერმინების გამოყენებას ან განმარტავს ასეთ ტერმინებს. ანგარიში უნდა შეიცავდეს შესრულებული ტესტის ყველა არსებით ელემენტს, მათ შორის, სტრუქტურირებულ შედეგებს, ინტერპრეტაციას, მითითებებს, მეთოდოლოგიას და შესაბამის პასუხისმგებლობის უარყოფას. ანგარიშის ეს არსებითი ელემენტები ასევე ხაზგასმულია კლინიკური ლაბორატორიის გაუმჯობესების შესწორებების (CLIA) რეგულაციებით და ლაბორატორიის აკრედიტაციის პროგრამის (CAP) სტანდარტებით [12].

სულ ახლახან შემოთავაზებულია ვარიანტის კლასიფიკაციის “ABC სისტემა”, რომელიც შეიძლება იყოს ACMG/AMP კლასიფიკაციის ალტერნატივა ან დამატება. ეს არის ეტაპობრივი სისტემა, რომელსაც შეუძლია ნებისმიერი ტიპის გენეტიკური ვარიანტის კლასიფიკაცია (მაგ., ჰიპომორფული ალელები, იმპრინტული ალელები, ასლის რიცხვის ვარიანტები, ჰომოზიგოტურობის გავრცელება (runs of homozygosity, ROH), ენჰანსერის ვარიანტები და ნიშან-თვისებასთან დაკავშირებული ვარიანტები). მას ეწოდა ABC კლასიფიკაციის სისტემა, სადაც პირველი ეტაპი ფუნქციური ეტაპია (ეტაპი A: ფუნქციური შეფასება), რომელიც კლასიფიცირებულია გენის ან ცილის ცნობილი ან სავარაუდო ფუნქციის და

ცნობილი ან სავარაუდო კლინიკური (ეტაპი B: კლინიკური შეფასება) კორელაციების საფუძველზე; და, სურვილისამებრ სტანდარტული კომენტარი, რომელიც შეესაბამება კლინიკურ საკითხს (ეტაპი C). სისტემა კლინიციისტებს უკეთეს მითითებებს აწვდის ვარიანტის მნიშვნელობის შესახებ [20], თუმცა ამ სისტემის მთავარი შეზღუდვა არის ის, რომ იგი ეყრდნობა ACMG/AMP-ისგან საკმაოდ განსხვავებულ კოდებს, რამაც შესაძლებელია შეაფერხოს ჯვარედინი შედარება და გაურკვევლობა გამოიწვიოს [9].

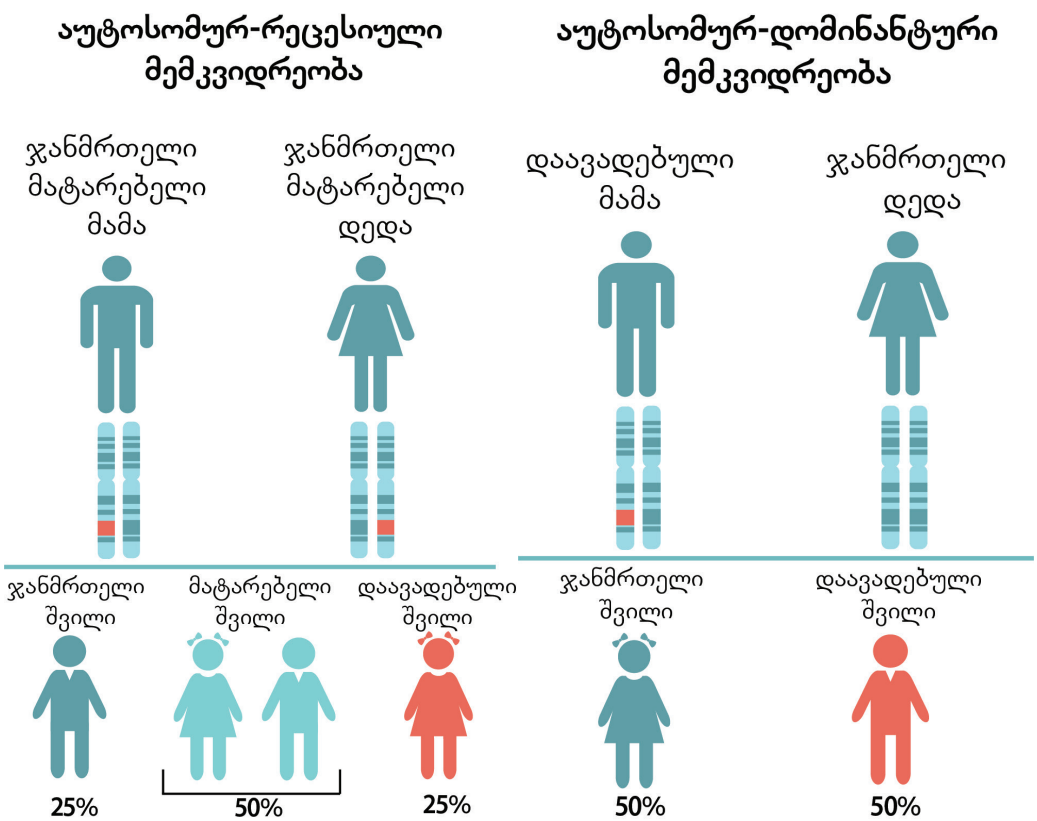
1.3 აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური, X-შეჭიდული რეცესიული, X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა

აუტოსომურ-რეცესიული

ტერმინი "აუტოსომური" გამოიყენება მაშინ, როდესაც დავადების გამომწვევი გენი ადამიანის გენომში მდებარეობს ერთ-ერთ აუტოსომაზე (ქრომოსომები 1-დან 22-ის ჩათვლით) და არა X ან Y სასქესო ქრომოსომებზე. პედიატრიული ასაკის იშვიათი გენეტიკური დაავადებების უმეტესობას აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობა ახასიათებს. ამ დროს თითოეულ მშობელს აქვს ერთი და იგივე გენის ერთი ნორმალური და ერთი პათოგენური (რომელიც ასოცირებულია გარკვეულ ანომალიურ ფენოტიპთან ან დაავადებასთან) ასლი (ალელი). ასეთი ჰეტეროზიგოტური მშობლები დაავადების გამომწვევი ასლის მატარებლები არიან და არ არიან დაავადებულნი. თუმცა როდესაც ბავშვი მემკვიდრეობით იღებს თითოეული მშობლისგან თითო პათოგენურ ასლს და, შესაბამისად, არ აქვს გენის ნორმალური ფუნქციის მქონე ასლი, შესაბამისი ნორმალური ფუნქციის მქონე ცილა ვერ სინთეზდება და გენეტიკური დარღვევა ვლინდება. იმ შემთხვევაში, თუ ბავშვმა მემკვიდრეობით მიიღო თითოეული მშობლის თითო პათოგენური ასლი, ის ჰომოზიგოტური ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტურია (ორი პათოგენური ასლის არსებობა სხვადასხვა მუტაციით) და დაავადება გამოვლინდება. დაავადებული ბავშვის ყოლის ალბათობა ჰეტეროზიგოტური მშობლებისთვის 25%-ია, მატარებელი ბავშვის დაბადების ალბათობა - 50% და გენის ორი ნორმალური ასლის მქონე ბავშვისა - 25% (სურათი 1.2). ვინაიდან დაავადების გამომწვევი ალელი განთავსებულია აუტოსომაზე, მამაკაცები და ქალები თანაბრად ავადდებიან. აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევების უმეტესობა გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის (LoF) მუტაციებით ან ვარიანტებით, რაც ცილას უფუნქციოს ხდის. LoF ვარიანტები შეიძლება მოიცავდეს ნონსენს ან წაკითხვის ჩარჩოს გადანაცვლების მუტაციებს, თუმცა ვარიანტებს, რომლებიც ცვლის ცილის ერთ ამინომჟავას, ასევე შეუძლია გამოიწვიოს LoF რეცესიული დარღვევები. დაავადებების მაგალითები მოყვანილია ცხრილში 1.1 [20, 21].

ცხრილი 1.1. აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების მაგალითები

დაავადება	ლოკუსი	გამომწვევი გენი	ძირითადი სიმპტომები
ადენოზინ დეამინაზას დეფიციტი	20q13.12	*ADA*	მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი.
ცისტური ფიბროზი	7q31.2	*CFTR*	ზედა სასუნთქი გზების ხშირი ინფექციები, პანკრეასის უკმარისობა, თესლგამომტანი მილის არარსებობა მამაკაცებში
გალაქტოზემია	9p13.3	*GALT*	კვების სირთულეები, ღებინება, ლეთარგია, სიყვითლე, კატარაქტა, სეფსისი
გოშეს დაავადება	1q22	*GBA*	ჰეპატოსპლენომეგალია, ანემია, თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია, ოსტეონეკროზი.
მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი	6p22.2	*HFE*	სისუსტე, დაღლილობა, ხასიათის ცვლილებები, წონაში კლება, სახსრების ტკივილი, სექსობრივი ფუნქციის დარღვევა
ლეიცინოზი (ნეკერჩხლის სიროფის სინდრომი)	7q31.1	*DLD*	შარდის დამახასიათებელი სუნი, ენცეფალოპათია, ლეთარგია, ღებინება, აბნორმული მოძრაობები, კომა, სუნთქვის უკმარისობა, განვითარების შეფერხება.
ფენილკეტონურია	12q23.2	*PAH*	ზრდის და განვითარების შეფერება, გულყრები, აუტისტური სპექტრი, მიკროცეფალია, ქცევითი დარღვევები, ეგზემა.
ნამგლისებრუჯრედული ანემია	11p15.4	*HBB*	ნამგლის ფორმის ერითროციტები, ქრონიკული ანემია, სისხლძარღვების ოკლუზია, ცხელება, ხელების და ფეხების შესიება, მუცლის ტკივილი, გულმკერდის და ძვლების ტკივილი.
სპინალური კუნთოვანი ატროფია	5q13.2 11q13.3 20q13.32	*SMN1* *IGHMBP2* *VAPB*	კუნთების ატროფია, გამოწვეული მოტონეირონების პროგრესული დაკარგვის გამო.
თეი-საქსის დაავადება	15q23	*HEXA*	კუნთების პროგრესული სისუსტე 3-6 თვიდან, მხედველობის დაკარგვა დამახასიათებელი „ალუბლისფერი“ ლაქით ბადურაზე, სმენის დაქვეითება, გულყრები, ნაადრევი სიკვდილი.



სურათი 1.2 აუტოსომურ-რეცესიული და აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა

აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- მამაკაცები და ქალები დაავადების განვითარების თანაბარი რისკის ქვეშ იმყოფებიან.
- დაავადების ფენოტიპურმა გამოვლენამ შესაძლებელია "გამოტოვოს" რამდენიმე თაობა, რამდენადაც მატარებლები დაავადებას არ ავლენენ.
- დაავადებული ბავშვის მშობლები ასიმპტომური მატარებლები არიან.
- ორივე მატარებელი მშობლის შემთხვევაში შვილში დაავადების გამოვლენის ალბათობა არის 25%.

აუტოსომურ-დომინანტური

კონკრეტული დაავადებისთვის აუტოსომურ-დომინანტურობა ნიშნავს, რომ ჰომოლოგიური წყვილი ქრომოსომიდან ერთ-ერთ ქრომოსომაზე მოცემული გენის ასლს აქვს დეფექტი, რომელიც იწვევს დაავადებას (სურათი 1.2). აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მქონე ინდივიდი ჰეტეროზიგოტური იქნება, თუ აქვს ერთი ნორმალური და ერთი პათოგენური ასლი (ალელი). ჰეტეროზიგოტურ დაავადებულ და ჰომოზიგოტურ ჯანმრთელ მშობლებს დავადებული ბავ-

შვის ყოლის 50%-იანი რისკი აქვთ. ზოგ შემთხვევაში აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება გამოწვეულია ახალი ე.წ. დე ნოვო მუტაციით ერთ-ერთი მშობლის სასქესო უჯრედში ან ემბრიონში, განვითარების ძალიან ადრეულ ეტაპზე; ამ შემთხვევაში დაავადება არის არა მემკვიდრული, ანუ მშობლებისგან გადაცემული, არამედ სპონტანური მუტაციის შედეგი. დაავადებების მაგალითები მოყვანილია ცხრილში 1.2 [22, 23].

აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- მამაკაცები და ქალები დაავადების განვითარების თანაბარი რისკის ქვეშ იმყოფებიან (გამონაკლისის გარდა) და ერთნაირი ალბათობით გადასცემენ დაავადებას როგორც ვაჟებს, ისე ქალიშვილებს.
- დაავადებული ინდივიდების უმეტესობას ჰყავს დაავადებული მშობელი. დაავადება არ "გამოტოვებს" (გამონაკლისების გარდა) თაობას.
- იზოლირეული შემთხვევების უმეტესობა გამოწვეულია დე ნოვო მუტაციებით.
- დაავადებული ინდივიდი 50%-იანი ალბათობით გადასცემს დაავადებას მის ნებისმიერ შვილს.

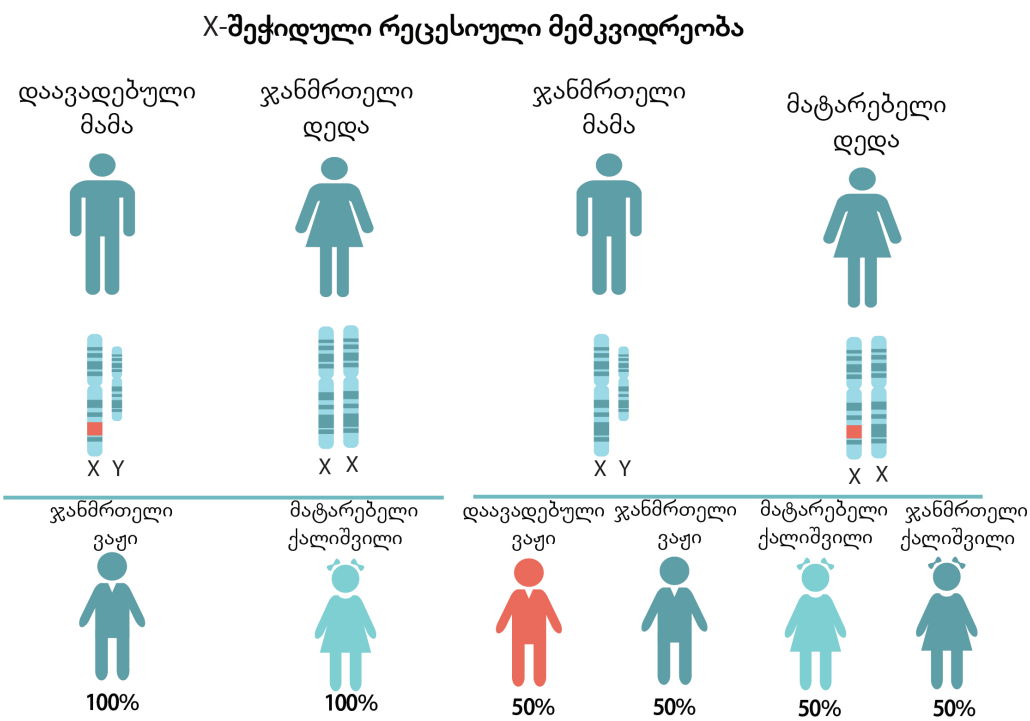
ზოგიერთი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება ზრდასრულ ასაკამდე ფენოტიპურად არ გამოვლინდება (მაგ., ჰანტინგტონის დაავადება). ეს სირთულეებს ქმნის შთამომავლობისთვის დაავადების რისკების გამოთვლის თვალსაზრისით. დომინანტური დაავადების სიმპტომების სიმძიმე შესაძლებელია სხვადასხვა იყოს ერთი ოჯახის წარმომადგენლებშიც კი, განსაკუთრებით, თუ დაზიანებული ალელი კოდირებს ცილას, რომელიც საჭიროა ორგანიზმის მიერ სხვადასხვა ფუნქციის შესასრულებლად. ეს ხანდახან ართულებს დაავადების იდენტიფიცირებას და თაობიდან თაობაზე მისი გადაცემის რისკების შეფასებას. როგორც წესი, დომინანტური ალელი ფენოტიპურად გამოვლინდება, თუმცა ზოგიერთი დომინანტური დაავადებისდროს, მიუხედავად დეფექტური ალელის არსებობისა, დავადება არ ვლინდება ე.წ. დაქვეითებული პენეტრანტობის გამო.

X-შეჭიდული რეცესიული

როგორც ცნობილია, მდედრობითი სქესის ადამიანებს აქვთ ორი X ქრომოსომა (კარიოტიპი 46,XX) - თითო X ქრომოსომა თითო მშობლისგანაა მემკვიდრეობით მიღებული; ხოლო მამაკაცებს აქვთ ერთი X და ერთი Y ქრომოსომა (კარიოტიპი 46,XY)- X ქრომოსომას იგი დედისგან იღებს, Y ქრომოსომას კი - მამისგან. X-შეჭიდული დარღვევები გამოწვეულია X ქრომოსომაზე განთავსებული გენების მუტაციებით. როგორც წესი, X-შეჭიდული რეცესიული დაავადებები (სურათი 1.3) ვლინდება მამაკაცებში, რადგან მათი ერთადერთ X ქრომოსომა შეიცავს დაზიანებულ გენს (ჰემიზიგოტური მდგომარეობა), ხოლო ქალები კი, როგორც წესი, არ ავადდებიან, როდესაც მათ აქვთ ერთი დაზიანებული და ერთი ნორმალური გენის შემცველი X ქრომოსომა. ასეთ დროს ქალები ჰეტეროზიგოტი მატარებლები არიან. თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში ჰეტეროზიგოტი მატარებე-

ცხრილი 1.2. აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების მაგალითები

დაავადება	ლოკუსი	გამომწვევი გენი	ძირითადი სიმპტომები
აქონდროპლაზია	4p16.3	*FGFR3*	ტანდაბლობა, მოკლე კიდურები, ლორდოზი, მაკროცეფალია, ბრტყელი ცხვირის ძგიდე.
მარფანის სინდრომი	15q21.1	*FBN1*	ტანმაღლობა, გრძელი კიდურები და თითები, აორტის დილატაცია, ბროლის დისლოკაცია, მიოპია, გულმკერდის ძვლის დეფორმაცია, სქოლიოზი.
მიოტონური დისტროფია	19q13.32	*DMPK*	კუნთების პროგრესული განლევა, კატარაქტა, დიაბეტი.
ნეიროფიბრომატოზი ტიპი I	17q11.2	*NF1*	Cafe-au-lait ლაქები, ნეიროფიბრომები, მხედველობის ნერვის გლიომა, სქოლიოზი,
ჰიპერქოლესტეროლემია	19p13.2	*LDLR*	ქოლესტეროლის მაღალი დონე სისხლში, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების მომატებული რსკი.



სურათი 1.3 X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა

ლი ქალები დაავადებების ნიშნებს ავლენენ X ქრომოსომის დაუბალანსებელი ინაქტივაციის გამო. X-შეჭიდული რეცესიული დაავადების მიმართ ჰეტეროზიგოტი ქალი 50%-იანი ალბათობით გადასცემს დაზიანებულ ან ნორმალურ გენს მის ნებისმიერ შვილს. დაზიანებული გენის ვაჟზე გადაცემის შემთვევაში ვაჟი იქნება დაავადებული, ხოლო ქალიშვილზე გადაცემის შემთხვევაში ქალიშვილი, დედის მსგავსად, იქნება დაზიანებული გენის ასიმპტომური მატარებელი, რომელიც თავად არ იქნება დაავადებული. X-შეჭიდული რეცესიული დაავადების მქონე მამაკაცის ყველა ვაჟი იქნება ჯანმრთელი და ყველა ქალიშვილი იქნება ასიმპტომური მატარებელი, რადგან მამაკაცი თავის ყველა ვაჟს Y ქრომოსომას გადასცემს, ხოლო ყველა ქალიშვილს კი X ქრომოსომას. X-შეჭიდული რეცესიული დაავადებების მაგალითები მოყვანილია ცხრილში 1.3 [24].

X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- დაავადების გამოვლენის სიხშირე გაცილებით მაღალია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში.
- ჰეტეროზიგოტი ქალები, როგორც წესი, დაავადებულები არ არიან, თუმცა ზოგიერთ მათგანში შესაძლოა დაავადება სხვადასხვა სიმძიმით გამოვლინდეს, რაც X ინაქტივაციის ხასიათით განისაზღვრება.
- პათოგენური ალელი დაავადებული მამაკაცისგან მის ყველა ქალიშვილს

ცხრილი 1.3. X-შეჭიდული რეცესიული დაავადებების მაგალითები

დაავადება	გამომწვევი გენი	დაავადების ნიშნები
ალპორტის სინდრომი	*COL4A5*	ჰემატურია, ერითროციტურია, თირკმლის პროგრესული დაზიანება, სმენის პროგრესული დაქვეითება, მხედველობის პრობლემები
დიუშენის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია	*DMD*	სიარულის გაძნელება, სიარულის უნარის დაკარგვა, კუნთების განლევა, მომატებული კრეატინკინაზას დონე სისხლში
ფაბრის დაავადება	*GLA*	კანის სისხლძარღვების დაზიანება, კიდურების ძლიერი ტკივილის ეპიზოდები, შემცირებული ოფლიანობა, მხედველობის პრობლემმები, გულის ჰიპერტროფია, ინსულტი, თირკმლის უკმარისობა
ჰემოფილია	*F8* *F9*	სისხლის შედედების დაქვეითება, გახანგრძლივებული სისხლდენა
მენკეს დაავადება	*ATP7A*	ჰიპოთერმია, ჰიპოგლიკემია, სიყვითლე, ჰიპოტონია, გულყრები, ნეიროგანვითარების მძიმე შეფერხება, თხელი, მოკლე, დახვეული და ვერცხლისფერი შეფერილობის მქონე მსხვრევადი თმა - ე.წ. pili torti.

გადაეცემა, რომლებიც თავის მხრივ ასიმპტომური მატარებლები იქნებიან.

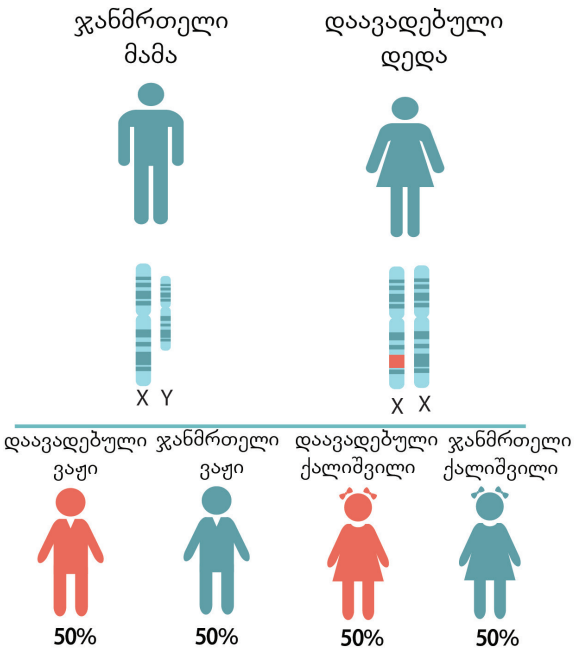
- პათოგენური ალელი დაავადებული მამაკაცისგან მის არც ერთ ვაჟს არ გადაეცემა, რომლებიც თავის მხრივ ჯანმრთელები იქნებიან.

X-შეჭიდული დომინანტური

X-შეჭიდულ დომინანტურ დარღვევებს (სურათი 1.4) ადგილი აქვთ მაშინ, როდესაც როდესაც X ქრომოსომაზე მდებარე გენის ერთი ასლის დაზიანება იწვევს დაავადების გამოვლენას. საინტერესოა, რომ X-შეჭიდული დომინანტური დაავადების დროს მდედრობითი სქესის დაავადებულები მეტია, ვიდრე მამრობითი სქესისა, ვინაიდან ასეთი დაავადებების გამომწვევი პათოგენური ალელების არსებობა ხშირად ლეტალურია მამაკაცებისთვის. თუ დედას აქვს გენის დაზიანებული ასლი მის ერთ-ერთ X ქრომოსომაზე, იგი იქნება დაავადებული და დაზიანებული გენის გადაცემის ალბათობა მის ნებისმიერ შვილზე იქნება 50%, მსგავსად აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპისა. თუ მამას აქვს X ქრომოსომასთან შეჭიდული დაზიანებული გენის ასლი, იგი იქნება დაავადებული. შესაბამისად, მისი ყველა ვაჟი იქნება ჯანმთელი (რადგან მამა ვაჟს მემკვიდრეობით მის Y ქრომოსომას გადასცემს) ხოლო მისი ყველა ქალიშვილი იქნება დაავადებული (რადგან მამა გოგონას მემკვიდრეობით მის X ქრომოსომას გადასცემს).

დაავადებების მაგალითები მოყვანილია ცხრილში 1.4 [24].

X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობის მახასიათებლები



სურათი 1.4 X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა

ცხრილი 1.4. X-შეჭიდული დომინანტური დაავადებების მაგალითები

დაავადება	გამომწვევი გენი	დაავადების ნიშნები
არასრული ამილოგენეზი	*AMELX*	პატარა, უფერული, დაღარული და ადვილად ცვეთადი კბილები
ჰიპერტრიქოზი	*HTC2*	ჭარბი ხშირი თმა მთელს სხეულზე
ჰიპოფოსფატინემია	*PHEX*	რაქიტი, დეფორმირებული ქვედა კიდურები, ფოსფორის დაბალი შემცველობა სისხლში
პიგმენტის შეუკავებლობა	*NEMO*	ერითემა ბუშტუკების შემდგომი განვითარებით, ჰიპერპიგმენტური ზოლები და ხვეულები სხეულზე, ალოპეცია, კბილების და ფრჩხილების არასათანადო განვითარება
რეტის სინდრომი	*MECP2*	რეგრესი თავდაპირველი ნორმალური განვითარების შემდეგ, ხელის სტერეოტიპული მოძრაობები, გულყრები, ჰიპერვენტილაცია

- დაავადებულ მამაკაცს, რომელიც დაქორწინებულია ჯანმრთელ ქალზე, ჰყავს ჯანმრთელი ვაჟები და დაავადებული ქალიშვილები.
- დაავადებული ქალის შთამომავლებს (როგორც ქალიშვილებს, ისე ვაჟებს) აქვთ დაავადების მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი.
- დაავადებული ქალები დაახლოებით ორჯერ უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე დაავადებული მამაკაცები, ამასთან, ქალებში ფენოტიპი შედარებით სუსტად (თუმცა ვარიაბელურად) ვლინდება.

1.4 მიტოქონდრიული და არასტაბილური განმეორებადობებით გამოწვეული დაავადებების მემკვიდრეობა

მიტოქონდრიული მემკვიდრეობა

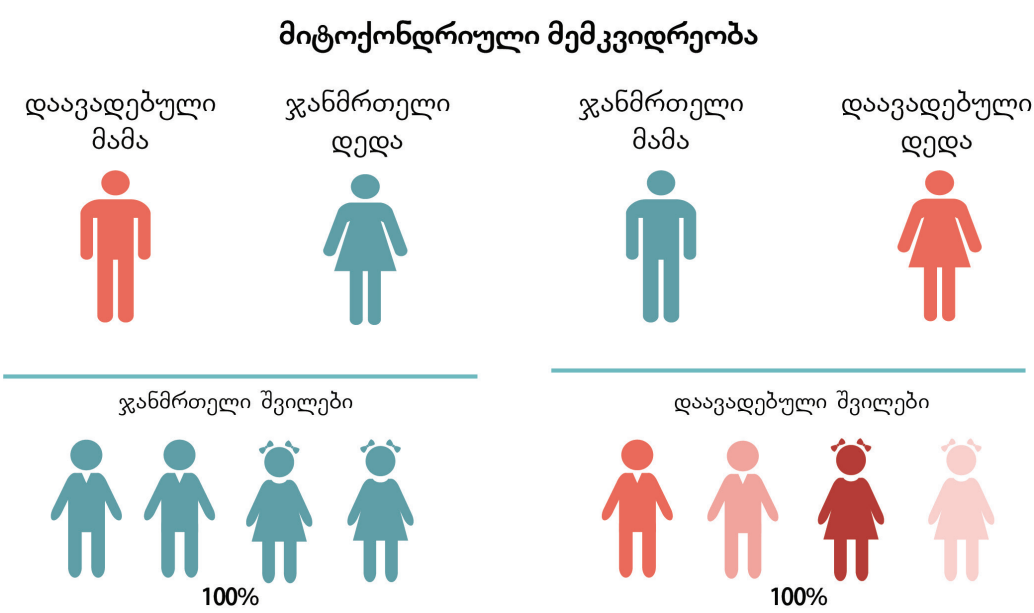
ადამიანის გენომი წარმოდგენილია როგორც ბირთვული, ისე მიტოქონდრიული დნმ-ით (mtDNA). მიტოქონდრიები წარმოადგენენ ორგანოიდებს, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედისთვის საჭირო ენერგიის წარმოქმნის პროცესში და შეიცავენ საკუთარ დნმ-ს. თითოეულ მიტოქონდრიაში რამდენიმე ათეული მიტოქონდრიული დნმ-ია, ხოლო თოთოეული უჯრედი შეიცავს რამდენიმე ასულიდან რამდენიმე ათასამდე მიტოქონდრიას. mtDNA-ის მუტაციის სიხშირე აღემატება ბირთვული დნმ-ის მუტაციის სიხშირეს [25], რაც ძირითადად განპირობებულია mtDNA-ის რეპლიკაციის შეცდომებით და არაეფექტური რეპარაციით [26]. გარდა ამისა, ჟანგბადის რეაქტიული სახეობებით (ROS) გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი, რაც აზიანებს mtDNA-ს, მიჩნეულია ერთ-ერთ მიზეზად, თუმცა ბოლოდროინდელმა კვლევებმა ეს ჰიპოთეზა არ დაადასტურა [27]. ადამიანი მიტოქონდრიულ დნმ-ს მემკვიდრეობით მხოლოდ დედისგან იღებს.

მიტოქონდრიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- დაავადებული ქალის ყველა შვილს მემკვიდრეობით გადაეცემა მუტაციის მქონე მიტოქონდრია და, შესაბამისად, დაავადებული იქნება (სურათი 1.5). თუმცა ზოგჯერ მუტაციის შემცველი მიტოქონდრიების რაოდენობა ძალზე მცირეა და დაავადების ნიშნები არ გამოვლინდება (რაც იმას ნიშნავს, რომ შვილი პრაქტიკულად ჯანმრთელია).
- დაავადებული მამაკაცის ყველა შვილი ჯანმრთელი იქნება, ვინაიდან განაყოფიერების დროს მამაკაცის მიტოქონდრიები ელიმინირდება.
- დაავადების სიმძიმე შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს ერთი ოჯახის ფარგლებშიც კი და დამოკიდებულია მუტაციის მქონე მიტოქონდრიების წილზე დედის უჯრედებში, ასევე, თითოეულ ოოციტში მოტოქონდრიების შემთხვევით გადარჩევაზე ოოგენეზის დროს.

ცხრილი 1.5. მიტოქონდრიული დაავადებების მაგალითები

დაავადება	გამომწვევი გენი	დაავადების ნიშნები
ლებერის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათია (LHON)	*MTND4*	ოპტიკური ნერვის ატროფიით გამოწვეული სიბრმავე ადრეული მომწიფების ასაკში; ძლიერ გამოხატული სქესობრივი განსხვავება
კერნს-სეიერის სინდრომი (KSS)	დიდი ზომის დელეცია მიტ-დნმ-ში	პროგრესული მიოპათია, ადრეული ასაკის პროგრესული გარეგანი ოფთალმოპლეგია, კარდიომიოპათია, გულის ბლოკადა, ფტოზი, ბადურის პიგმენტაცია, ატაქსია, დიაბეტი
MERRF	წერტილოვანი მუტაცია ტ-რნმ (lys) გენში	მიოკლონური ეპილეფსია დაწყვეტილი წითელი ბოჭკოებით კუნთებში, ატაქსია, ნეიროსენსორული სიყრუე, დემენცია
MELAS	წერტილოვანი მუტაცია ტ-რნმ (leu) გენში	მიოპათია, მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია, ლაქტატაციდოზი და ეპიზოდური ხასიათის შეტევები; შეიძლება გამომჟღავნდეს მხოლოდ შაქრიანი დიაბეტის და სიყრუის სახით



სურათი 1.5 მიტოქონდრიული მემკვიდრეობა

არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიით გამოწვეული დაავადებები

არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიით გამოწვეული დარღვევები წარმოადგენს დაავადებათა ჯგუფს, რომლებიც განმეორებადი თანამიმდევრობების ანომალური ექსპანსიის შედეგია, რაც შეიძლება მოხდეს გენის მაკოდირებელ ან არამაკოდირებელ უბნებში და, შესაბამისად, მრავალფეროვან გავლენას ახდენს შესაბამისი გენის მიერ კოდირებულ პროდუქტზე.

არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიის დაავადებები მრავალფეროვანია პათოგენური მექანიზმების თვალსაზრისით და ისინი შეიძლება დაიყოს შემდეგ კატეგორიებად:

- არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები, რომლებიც იწვევს ცილის ექსპრესიის დაკარგვას.
- არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით გამოწვეული დარღვევები, რაც ახალ თვისებებს ანიჭებს რნმ-ს.
- კოდონის, მაგალითად, CAG-ს (გლუტამინის კოდონი) განმეორებადობათა ექსპანსიით გამოწვეული დაავადებები, რაც ახალ თვისებებს ანიჭებს დაზიანებულ ცილას [28].

ამ დაავადებების დროს განმეორებების რიცხვი შეიძლება გაიზარდოს თაობიდან თაობაში, როგორც წესი, გამეტოგენეზის დროს. აქედან გამომდინარე, დაავადება უფრო მძიმეა და ამასთან, მცირდება დაავადების დაწყების ასაკი თაობიდან თაობაში. ეს ფენომენი ანტიციპაციის სახელით არის ცნობილი. დაავადებების მაგალითები მოყვანილია ცხრილში 1.6

ცხრილი 1.6. არასტაბილური განმეორებადობების დაავადებების მაგალითები [29].

დაავადება	მემკვიდრეობის ტიპი	განმეორებების თანამიმდევრობა	გამეორებების რაოდენობა ნორმალურ ალელებში	გამეორებების რაოდენობა-დიაპაზონი მუტაციის მქონე ალელებში	ასოცირებული გენი	განმეორებების პოზიცია გენში
მყიფე X სინდრომი (FRAXA)	X-შეჭიდული დომინანტური	CGG	6-52	50->1000	*FMR1*	5’ არატრანსლირებული უბანი
ბულბოსპინალური კუნთოვანი ატროფია (SBMA)	X-შეჭიდული სქესით შეზღუდული	CAG	12-33	40-62	*AR*	მაკოდირებელი უბანი (პოლიგლუტამინი)
მიოტონური დისტროფია (DM)	აუტოსომურ-დომინანტური	CTG	5-40	50->3000	*DMPK*	3' არატრანსლირებული უბანი
ჰანტინგტონის დაავადება (HD)	აუტოსომურ-დომინანტური	CAG	9-30	40-121	*HTT*	მაკოდირებელი უბანი (პოლიგლუტამინი)
I ტიპის სპინოცერებელური ატაქსია	აუტოსომურ-დომინანტური	CAG	9-39	41-81	*SCA1*	მაკოდირებელი უბანი (პოლიგლუტამინი)

1.5 მოზაიციზმი იშვიათი დაავადებების დროს

მოზაიციზმი არის ერთი ზიგოტიდან წარმოქმნილ ორგანიზმში ორი ან მეტი უჯრედული ხაზის არსებობა, რომლებიც გენეტიკურად განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. ეს განსაზღვრება განასხვავებს მოზაიციზმს ქიმერიზმისგან - მდგომარეობა, როდესაც ინდივიდს ორგანიზმში აქვს ორი, სრულიად განსხვავებული გენომი, რომლებიც ორი ზიგოტისგან არის მიღებული. მოზაიციზმი შეიძლება განვითარდეს სომატურ უჯრედებში, როგორც პოსტზიგოტური პროცესი და მას ხშირად მოიხსენიებენ, როგორც „სომატურ მოზაიციზმს“. იგი ასევე შეიძლება განვითარდეს გერმინაციულ უჯრედებში, და ამგვარ მდგომარეობას „გერმინაციული მოზაიციზმი“ ეწოდება. ზოგჯერ დავადებების დიაგნოზირების სირთულე მოზაიციზმს უკავშირდება, ვინაიდან იმის განსაზღვრა, მოიცავს თუ არა მოზაიციზმი მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებს ან მხოლოდ სომატურ უჯრედებს, შეიძლება რთული იყოს, რადგან მუტაციის არარსებობა ანალიზისთვის აღებულ ნიმუშებში (მაგ., პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში) არ გამორიცხავს მუტაციის არსებობას სხვა ქსოვილებში, გერმინაციული უჯრედების ჩათვლით [29].

როდესაც გერმინაციული მოზაიციზმი ვითარდება მშობლის გერმინაციულ უჯრედებში, მუტაციები შეიძლება გადაეცეს შთამომავლობას და გამოიწვიოს ფენოტიპური გამოვლინება. მოზაიკური ვარიაციების უმეტესობა ხდება პოსტზიგოტურად და მოიხსენიება, როგორც სომატური მოზაიციზმი. ამ დროს ფენოტიპის სიმძიმე დამოკიდებულია იმაზე, თუ ემბრიოგენეზის რომელ პერიოდში განვითარდა ესა თუ ის დარღვევა. ადრეულ პერიოდში განვითარებული დარღვევა, სავარაუდოდ, უფრო მასშტაბური იქნება, ვიდრე მოგვიანებით განვითარებული [30].

ზოგიერთი მოზაიკური დარღვევა კლინიკურად ვლინდება კანისა და თმის ცვლილებების კონფიგურაციით ან ხილული ასიმეტრიული ჭარბი ზრდით. არსებობს ვარაუდი, რომ ფაკომატოზის დარღვევების ჯგუფი (გავლენას ახდენს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე და კანზე) წარმოადგენს მოზაიკურ დარღვევებს, რომელთა გამომწვევი პათოგენური ვარიანტის არსებობა ლეტალურია ემბრიონისთვის ადრეული განვითარების პერიოდში [32]. მოზაიკური დარღვევები არასოდეს ექვემდებარება მენდელისეული მემკვიდრეობის ტიპს და, როგორც წესი, სპორადულ შემთხვევებში იდენტიფიცირდება. ცნობილია, რომ ახალი (დე ნოვო) მუტაციები, რომლებიც აზიანებს ცალკეული გენების ფუნქციას, იწვევს ათასობით მენდელისეულ დაავადებას, რომლებიც ხშირად აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობით ხასიათდება. სეგმენტური მოზაიციზმის დროს იგივე დარღვევები შესუსტებული ფორმებით ვლინდება [32].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Herder, M. (2017). What is the purpose of the Orphan Drug Act? PLoS Medicine, 14(1), e1002191
2. Available at: https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/ Accessed April 11, 2023
3. Available at https://www.moh.gov.ge/. Accessed March 27, 2023
4. What is a rare disease? The facts. The impact. Available at https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/. Accessed April 11, 2023
5. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. Nucleic Acids Res. 2019 Jan 8;47(D1):D1038-D1043. doi: 10.1093/nar/gky1151. PMID: 30445645; PMCID: PMC6323937.
6. Amberger J.S., Bocchini C.A., Schiettecatte F., Scott A.F., Hamosh A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. Nucleic Acids Res. 2015; 43:D789–D798.
7. Hamosh A, Amberger JS, Bocchini C, Scott AF, Rasmussen SA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®): Victor McKusick's magnum opus. Am J Med Genet A. 2021 Nov;185(11):3259-3265. doi: 10.1002/ajmg.a.62407. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34169650; PMCID: PMC8596664.
8. Masson, E., Zou, WB., Génin, E. *et al.* Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework. *Hum Genomics* **16**, 31 (2022). https://doi.org/10.1186/s40246-022-00407-x
9. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. Available at: https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf. Accessed April 12, 2023
10. Available at: http://gnomad.broadinstitute.org/ Accessed April 12, 2023
11. Karczewski et al. Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes BioRxiv 2019 https://doi.org/10.1101/531210
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
13. Available at: http://www.hgvs.org/mutnomen Accessed April 12, 2023
14. Kircher M, Witten DM, Jain P, O'Roak BJ, Cooper GM, Shendure J. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet.* 2014;46:310–315

15. Available at: http://www.pantherdb.org/tools/csnpScoreForm.jsp Accessed April 12, 2023
16. Available at: http://mutationassessor.org/r3/ Accessed April 12, 2023
17. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq Accessed April 12, 2023
18. Available at: http://www.lrg-sequence.org Accessed April 12, 2023
19. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med.* 2013;15:733–747.
20. Houge, G., Laner, A., Cirak, S. *et al.* Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant. *Eur J Hum Genet* 30, 150–159 (2022). https://doi.org/10.1038/s41431-021-00903-z
21. Gulani A, Weiler T. Genetics, Autosomal Recessive. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546620/ Accessed April 14, 2023
22. Vipond k. A Guide for Students and Practitioners of Nursing and Health Care-Lantern Publishing Ltd; Revised edition (2013), 978-1908625151
23. Lewis RG, Simpson B. Genetics, Autosomal Dominant. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/
24. Basta M, Pandya AM. Genetics, X-Linked Inheritance. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557383/
25. Marcelino LA, Thilly WG. Mitochondrial mutagenesis in human cells and tissues. Mutat Res 1999;434 (3):177203.
26. Khrapko K, Coller HA, Andre PC, Li XC, Hanekamp JS, Thilly WG. Mitochondrial mutational spectra in human cells and tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(25):13798803
27. Itsara LS, Kennedy SR, Fox EJ, et al. Oxidative stress is not a major contributor to somatic mitochondrial DNA mutations. PLoS Genet 2014;10(2):e1003974
28. Nusbaum R, McInnes R, Willard HF. Thompson&Thompson, Genetics in Medicine, 8th eddition, 2016, Elsevier
29. Monckton DG, Caskey CT. Unstable triplet repeat diseases. Circulation. 1995 Jan 15;91(2):513-20. doi: 10.1161/01.cir.91.2.513. PMID: 7805257.
30. Queremel Milani DA, Chauhan PR. Genetics, Mosaicism. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559193/
31. Chen T, Tian L, Wang X, Fan D, Ma G, Tang R, Xuan X. Possible misdiagnosis of 46,XX testicular disorders of sex development in infertile males. Int J Med Sci. 2020;17(9):1136-1141
32. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. J Am Acad Dermatol 1987;16(4):899906.

33. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM, Griffin DK. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. Hum Reprod Update. 2014 Jul-Aug;20(4):571-81.

თავი

იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირების და მოლეკულური გენეტიკური ტესტირების მეთოდები 2

აბრევიატურები:

aCGH, შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის არეი
Array, არეი (მიკრომატრიცა)
bp, ფწ, ფუძე წყვილი
CA, თანდაყოლილი ანომალიები
CGH, შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია
CMA, ქრომოსომული მიკროარეის ანალიზი
CNV, ასლის რიცხვის ვარიანტი
DD, განვითარების შეფერხება
FISH, ფლუოროსცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია
ID, გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები
ISCN, ციტოგენეტიკის და ციტოგენომიკის ნომენკლატურის საერთაშორისო სისტემა
Kb, კბ, კილობასი
Mb, მბ, მეგაბასი
MDEMs, ეპიგენეტიკური მექანიზმების მენდელისეული დაავადებები
MLPA, მრავალჯერად ლიგაციაზე დამოკიდებული ზონდის ამპლიფიკაცია
MS-qPCR, მეთილირება სპეციფიკური რაოდენობრივი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია
NGS, შემდეგი თაობის სექვენირება
NTD, ნერვული მილის დეფექტები
PCR, პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია
Real Time PCR, პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია რეალურ დროში
Repeat-primed PCR, განმეორება-პრაიმირებული პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია
SNP, ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი
SNV, ერთეული ნუკლეოტიდური ვარიანტი
SV: სტრუქტურული ვარიანტი
WES: სრული ეგზომის სექვენირება
WGS, სრული გენომის სექვენირება

შესავალი

დღეისათვის მრავალი სხვადასხვა გენომური ტექნოლოგია და მიდგომა გამოიყენება იშვიათი დაავადებების ან კონკრეტული სინდრომის დიაგნოზირებისთვის (ცხრილი 2.1), რომელთაგანაც ძველი, ტრადიციული მეთოდები ჯერ კიდევ ეფექტურია კონკრეტულ სიტუაციაში, თუმცა დაავადებათა უმეტესობის იდენტიფიცირებისთვის მაღალტექნოლოგიური მეთოდების გამოყენება უკვე გახდა ძირითადი მიდგომა სადიაგნოსტიკო ლაბორატორიების დიდი უმრავლესობისთვის. აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია ამ მეთოდების კლინიკური უპირატესობების და შეზღუდვების განსხვავებების გაანალიზება, რათა სწორად შევარჩიოთ ესა თუ ის სადიაგნოსტიკო მეთოდი და თავიდან ავიცილოთ დიაგნოზირების დროის გახანგრძლივება ან არასწორი დიაგნოზი [1]. ამ თავში აღვწერთ იმ ძირითად მეთოდებს და სტრატეგიებს, რომლებიც ამჟამად გამოიყენება იშვიათი დაავადებების სადიაგნოსტიკოდ.

2.1. კარიოტიპირებიდან მოლეკულურ ციტოგენეტიკამდე, მიკროარეიზე დაფუძნებული დიაგნოზირების მეთოდები (CGH Array, SNP Array), FISH კვლევა, არამაკოდირებელი დნმ-ის კვლევა

ქრომოსომული ანალიზის კლინიკური ჩვენებები და რეკომენდაციები

ციტოგენომიკური ანალიზის ევროპული სახელმძღვანელოს მიხედვით, ქრომოსომული ანალიზი შესაძლებელია ჩატარდეს როგორც პრენატალურად, ასევე პოსტნატალურად შემდეგი ჩვენებების გათვალისწინებით [2]:

პრენატალური:

- დედის ასაკი
  ხანდაზმული ორსულობა, 35 წლის ზევით.
- თანდაყოლილი ანომალიების სკრინინგის დადებითი შედეგები (1-ელი ან მე-2 ტრიმესტრის დედის შრატის დადებითი სკრინინგის ტესტი).
- დადებითი ოჯახური ისტორია.
- ბავშვის/ნაყოფის ანომალიები წინა ორსულობისას (ქრომოსომული ანომალიით).
- ბალანსირებული ქრომოსომული აბერაციის მატარებელი (მაგ., ტრანსლოკაცია) მშობელი.

ცხრილი 2.1. ქრომოსომული და მოლეკულური დარღვევების დროს გამოყენებული გენომური ტექნოლოგიები

მეთოდი	დარღვევის ტიპი	რეზოლუცია
კარიოტიპირება	დიდი სტრუქტურული ცვლილებები: ანეუპლოიდიები, ტრანსლოკაცია, იზოქრომოსომა, რგოლური ქრომოსომა, ასლის რიცხვის ვარიანტები (CNV>5–10 Mb), ბალანსირებული ცვლილებები (ტრანსლოკაციები, ინსერციები, ინვერსიები და სხვა)	5–10 Mb
ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია, FISH	ანეუპლოიდიები, CNV, ტრანსლოკაცია, ინვერსიები, ინსერციები	~ 50 kb–1 Mb; უმეტესად 200–400 kb
SNP Array	არაბალანსირებულ სტრუქტურულ ცვლილებებთნ ასოცირებული ასლის რიცხვის ცვლილებები, ჰომოზიგოტურობის/უნიპარენტული დისომიების რეგიონები, მოზაიციზმი	10–100 kb
CGH Array	არაბალანსირებულ სტრუქტურულ ცვლილებებთნ ასოცირებული ასლის რიცხვის ცვლილებები	დამოკიდებულია შემუშავებულ კლინიკურ სტანდარტზე, როგორც წესი, ერთი ეგზონის გარჩევადობა საკვლევი გენებისთვის
MLPA, PCR რეალურ დროში	დელეციები და დუპლიკაციები	ეგზონის გარჩევადობა
NGS პანელი და ეგზომი	ერთეული ნუკლეოტიდური ვარიანტები (SNVs), ინდელები, ასლის რიცხვის ცვლილებები, მიტოქონდრიული დნმ	SNVs: ერთეული ნუკლეოტიდი; CNVs: ეგზონის დონე; პანელების უმეტესობისთვის: ნუკლეოტიდის დონე (მხოლოდ ეგზონური უბნები)
NIPS, არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი	ქრომოსომული ანეუპლოიდიები, მორეციდივე დელეციის და დუპლიკაციის სინდრომები	განსხვავებული, დამოკიდებულია მეთოდოლოგიაზე, ზოგიერთი აღმოაჩენს მორეციდივე CNVs-ს
სენგერის სექვენირება	თანამიმდევრობის ვარიანტები, SNVs- ის ჩათვლით, პატარა ინდელები	1 bp
Repeat-primed PCR	განმეორებადობის ექსპანსია	1–220 განმეორებადობის დათვლა, 1000 განმეორებადობის აღმოჩენა
MS-MLPA და MS-qPCR	დელეცია, უნიპარენტული დისომია, იმპრინტინგის უბნის დეფექტები	ეგზონის დონე

- ულტრაბგერითი კვლევის დროს გამოვლენილი პათოლოგიები (საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება, კისრის ნაოჭის შესქელება, მიკროცეფალია, ჰიპერექოგენური ნაწლავი, ჰიდრონეფროზი, გულის ანომალიები, ტერფის ანომალიები და სხვა).

მნიშვნელოვანია, რომ ზოგ შემთხვევაში მოხდეს დიფერენციალური დიაგნოზი, ვინაიდან ულტრაბგერითი აღმოჩენა შეიძლება იყოს ქრომოსომული პათოლოგიის გარეშე ან სინდრომული - ხშირ შემთხვევაში გამოწვეული ქრომოსომული ანომალიით)

- სხვა (მაგ., დედა ქიმიოთერაპიის შემდეგ, ორსულობა „ინ ვიტრო“ განაყოფიერებით).

პოსტნატალური ბავშვები:

- ქალა-სახის დისმორფია (ბრტყელი კეფა, ეპიკანტუსი, ჰიპერტელორიზმი, ტუჩის ნაპრალი, სასის ნაპრალი, დაბლა მდგარი ყურები, კრანიოსინოსტოზი, მაკროგლოსია).
- თანდაყოლილი ანომალიები (გულის დეფექტები, კრიპტორქიზმი, NTD - ნერვული მილის დეფექტები, უროგენიტალური დეფექტები, კორძიანი სხეულის აგენეზია).
- ფსიქომოტორული შეფერხება.
- ზრდა-განვითარების შეფერხება.
- ტანდაბლობა.
- ჰიპოტონია.

პუბერტული (სქესობრივი მომწიფების) ასაკი:

- ამენორეა.
- გინეკომასტია.
- მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების დარღვევები.

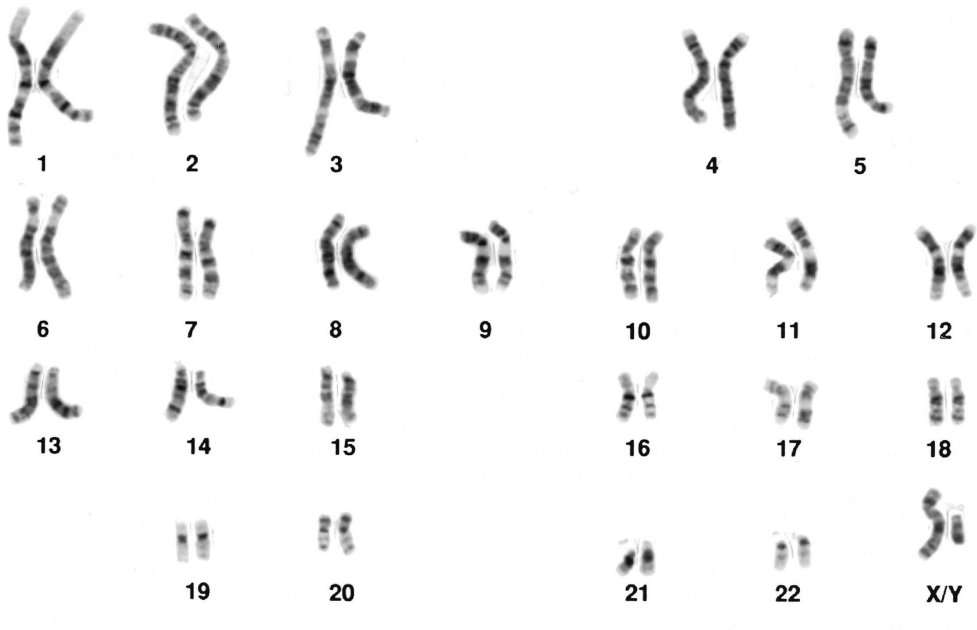
მოზრდილები:

- უნაყოფობა.
- განმეორებითი სპონტანური აბორტები.
- ანომალური სპერმიოგრამა მამაკაცებში.
- დადებითი ოჯახური ისტორია (რეპროდუქციის პრობლემები, დაავადებული ბავშვი ოჯახში, ქრომოსომული აბერაციები ნათესავებში და სხვა).

ქრომოსომული ანალიზის მეთოდები:

კარიოტიპირება

კარიოტიპირება გულისხმობს კულტივირებული უჯრედებიდან მეტაფაზური ქრომოსომების შეფასებას (სურათი 2.1) [3]. კლინიკური ციტოგენეტიკოსები აანალიზებენ კარიოტიპებს ქრომოსომული ანომალიების ფართო სპექტრის გამოსავლენად, მათ შორის, ცვლილებებს ქრომოსომების რაოდენობაში, რომლებიც დაკავშირებულია ანეუპლოიდურ მდგომარეობებთან, როგორიცაა 21-ე, მე-18 და მე-13 ტრისომიები [4]. კარიოტიპების ანალიზმა ასევე შეიძლება გამოავლინოს უფრო მცირე ზომის სტრუქტურული ცვლილებები, როგორიცაა ქრომოსომის ნაწილის დელეცია, დუპლიკაცია, ინვერსიები ან ტრანსლოკაციები, რომლებიც შეიძლება იყოს ბალანსირებული (როგორც წესი ქრომოსომული ცვლილებები არ აისახება ფენოტიპზე) ან არაბალანსირებული (როგორც წესი ქრომოსომული ცვლილებები იწვევს ფენოტიპურ ცვლილებებს) (ცხრილი 2.2) [5, 6,7].



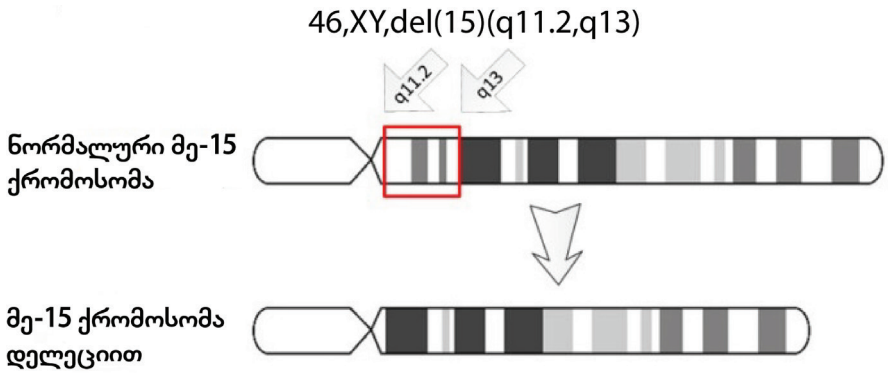
სურათი 2.1. ადამიანის ნორმალური კარიოტიპი [8].

ქრომოსომული დარღვევების დასახასიათებლად შემოღებულია საყოველთაოდ აღიარებული ნომენკლატურა, რომელიც ცნობილია, როგორც ადამიანის ციტოგენეტიკის და ციტოგენომიკის ნომენკლატურის საერთაშორისო სისტემა (ISCN, An International System for Human Cytogenomic Nomenclature) [9]. ნომენკლატურაში გამოყენებული სიმბოლოებით აღწერილია ქრომოსომული ანომალიები, რომლებიც აღნიშნავს იმ ბენდების ადგილმდებარეობას, სადაც მოხდა ქრომოსომული დარღვევა.

ცხრილი 2.2. ყველაზე გავრცელებული ანეუპლოიდიები

დაავადება	ქრომოსომული ანომალია	ძირითადი კლინიკური მახასიათებლები	სიხშირე ცოცხლადშობილებში
დაუნის სინდრომი	ტრისომია 21 • სრული ტრისომია • ნაწილობრივი ტრისომია • ტრანსლოკაცია • მოზაიკური	ტანდაბლობა, სახის დამახასიათებელი ნაკვთები, გულის თანდაყოლილი დეფექტები, სახსრების სისუსტე, მოკლე ფართო ხელები, ჰიპოტონია, გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობა, ალცჰეიმერის დაავადების მომატებული რისკი ზრდასრულ ასაკში, ლეიკემიის მომატებული რისკი	1/850
პატაუს სინდრომი	ტრისომია 13 • სრული ტრისომია • მოზაიკური	პოლიდაქტილია, ტუჩისა და სასის ნაპრალი, ჰოლოპროზენცეფალია, მძიმე გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობა, მიკროფთალმია, თანდაყოლილი გულის დეფექტები, კვების სირთულეები, 80% იღუპება ცხოვრების პირველ წელს	1/12000-20000
ედვარდსის სინდრომი	ტრისომია 18 • სრული ტრისომია • მოზაიკური	ჰიპერტონია, პრენატალური ზრდის შეფერხება, დამახასიათებელი მუშტად შეკრული ხელი, აკვნის ძირის ფორმის ტერფი, დაქანებული ქვედა ყბა, დაბლა მდგომი ყურები, გულის განვითარების მძიმე მანკები, სიცოცხლის ხანგრძლივობა თითქმის ყველა შემთხვევაში 1 წელზე ნაკლები	1/6000-8000
ტერნერის სინდრომი	X მონოსომია	ფენოტიპური ქალი, ტანდაბლობა, უნაყოფობა, დაგვიანებული სქესობრივი მომწიფება, გულის და თირკმელების თანდაყოლილი მანკები, კეფის ფრთისებრი ნაოჭი, ხელებისა და ფეხების ლიმფედემა. უმეტესად ნორმალური ინტელექტი, მაგრამ ზოგიერთს აქვს მსუბუქი გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობა, დასწავლის სირთულეები	1/2500-4000
კლაინფელტერის სინდრომი	დამატებითი X ქრომოსომა მამაკაცებში	ტანმაღალი, მნიშვნელოვანი დარღვევები არ აღენიშნებათ; დაქვეითებული სოციალური უნარები, თუმცა ნორმალური ურთიერთობები შეუძლიათ, დასწავლის სიძნელეები,ჰიპოგონადიზმი, აზოოსპერმია, უნაყოფობა	1/600

X ტრისომიის სინდრომი	გასამბაგებული X	ჰიპოტონია, განვითარების გლობალური შეფერხება, მეტყველების და დასწავლის სიძნელეები, ნორმალური ან ნორმის ქვედა IQ ზღვარი, როგორც წესი, ქცევითი პრობლემები არ ახინიშნება; ხანდახან მფოთვა ან დაბალი თვითშეფასება; დაქვეითებული სოციალური უნარები, მვილოსნობის უნარი დაქვეითებულია, ზოგიერთ შემთხვევაში საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი შეწყვეტა	1/1000
XYY სინდრომი	დამატებითი Y ქრომოსომა მამაკაცებში	მაღალი, მაგრამ სხვა მხრივ ტიპური მამაკაცური გარეგნობა, ვერბალური IQ დაქვეითებულია; უჭირთ კითხვა; დაგვიანებული მეტყველება, ზოგიერთს ახენიშნება დამახასიათებელი ქცევითი პრობლემები, რაც დაკავშირებულია დაბალ IQ-სთან, სქესობრივი განვითარება ნორმალური	1/1000



სურათი 2.2. მე-15 ქრომოსომის q მხარის 11.2-13 უბნის დელეცია.

კარიოტიპირების ნომენკლატურაში პირველი რიცხვი აღნიშნავს ქრომოსომების საერთო რაოდენობას, რასაც მოჰყვება მძიმე (,) და სასქესო ქრომოსომები (X და Y). ამრიგად, ნორმალური ადამიანის კარიოტიპი აღინიშნება, როგორც 46,XX ან 46,XY. როდესაც ადგილი აქვს ქრომოსომულ ანომალიას, დამატებულია ქრომოსომის ნომერი და ის უბანი, სადაც მოხდა ეს ანომალია. მაგალითად, მე-15 ქრომოსომის q მხარზე 11.2-13 უბნის ციტოგენეტიკური დელეცია შემდეგნაირად ჩაიწერება: 46,XY,del(15)(q11.2,q13) (სურათი 2) [10].

კარიოტიპირება ხორციელდება ბენდირების ტექნიკის გამოყენებით. ყველაზე ფართოდ გამოყენებული ტექნიკაა G-ბენდირება. ციტოგენომიკური ანალიზის ევროპის გზამკვლევის თანახმად, სადიაგნოსტიკო ლაბორატორიამ უნდა გადაწყვიტოს, თუ ბენდირების რომელი ტექნიკა გამოიყენოს, რათა მიღწეული იქნეს ბენდირების შესაბამისი ხარისხი ISCN-ით განსაზღვრული ბენდირების დონეების შესაბამისად (ცხრილი 2.1).

გენომური დაავადებები და მათი დიაგნოზირება

გენომური დაავადებები არის დაავადებები, რომლებიც გამოწვეულია ქრომოსომული/დნმ მასალის დაკარგვით ან მომატებით (ასლის რიცხვის ვარიანტები [CNVs]). გენომური დარღვევები შეიძლება დაიყოს ორ კატეგორიად: ასლების რაოდენობის დაკარგვის (დელეციის) სინდრომები და ასლების რაოდენობის მომატების (დუპლიკაციის) სინდრომები (ცხრილი 2.3) [11]. პირველად აღნიშნული ტერმინი გამოიყენა რ. ლუპსკიმ, შარკო-მარი-თუსის ტიპი 1 A-ს (CMT1A, MIM #118220) ეტიოლოგიის შესწავლის შემდეგ. ამ დაავადების დროს ადგილი აქვს 17p12-p11.2 უბნის რეკურენტულ დუპლიკაციას, რომელიც შეიცავს დოზაზე მგრძნობიარე *PMP22* გენს. ზოგადად, გენომური დაავადებები წარმოიქმნება დნმ-ის რეარანჟირებების შედეგად, რომლებიც მოიცავს გენომის შედარებით დიდ რეგიონებს და ცვლის გენომის თანწყობას ან რაოდენობრივ მდგომარეობას ინვერსიის, დელეციის ან დუპლიკაციის მოვლენების გზით. კლასიკურისგან განსხვავებით, აღწერილია მარტივი ნუკლეოტიდური ვარიანტებით გამოწვეული გენეტიკური დარღვევებიც [12, 13, 14].

ცხრილი 2.3 გენომური დაავადებების მაგალითები, ასოცირებული ლოკუსები და ფენოტიპური მახასიათებლები

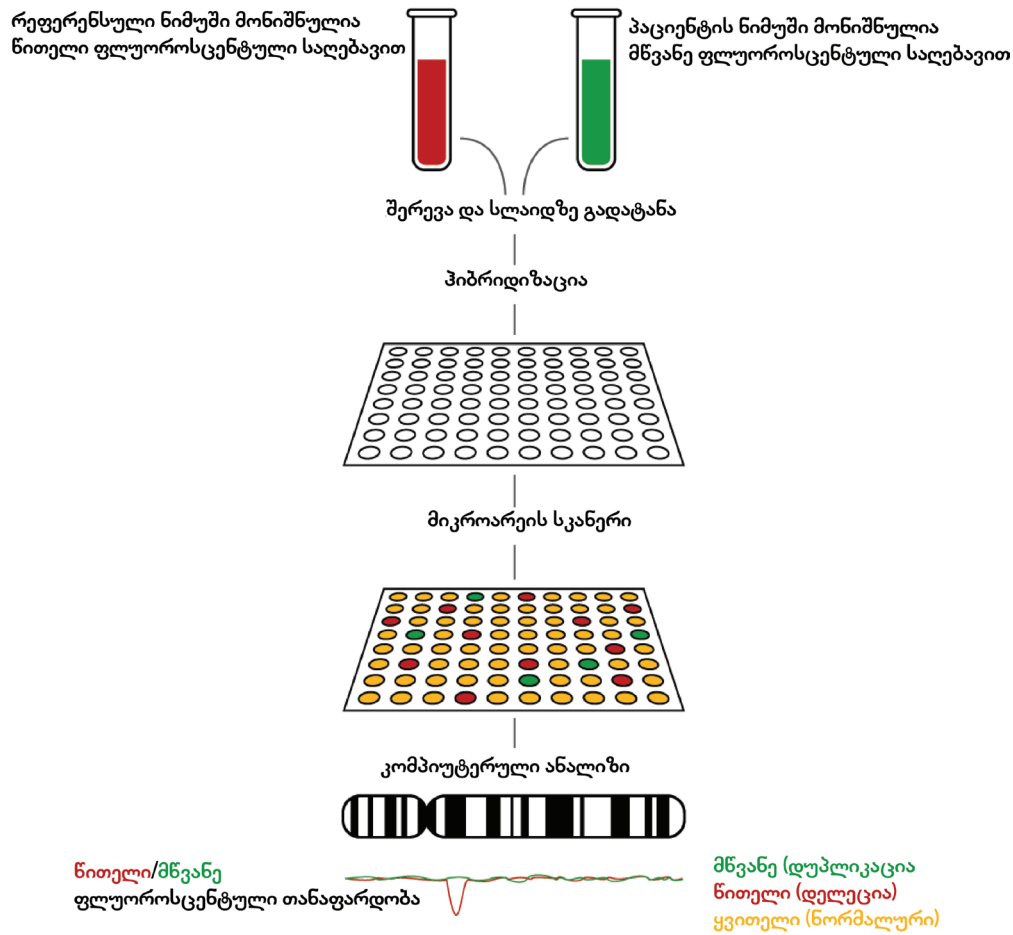
ლოკუსი	დაავადება	დარღვევის ტიპი	დოზა-მგრძნობიარე გენები
1pter-p36.31	1p36 დელეციის სინდრომი	დელეცია	*RERE*
	1p36 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	*ATAD3A* კლასტერი
5q35.2- q35.3	სოტოს სინდრომი	დელეცია	*NSD1*
	5q35 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	
7q11.23	ვილიამს-ბოირენის (Williams-Beuren) სინდრომი	დელეცია	*ELN*
	7q11.23 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	
8q12.2	ჩარჯის (CHARGE) სინდრომი	დელეცია	*CHD7*
	8q12.2 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	
9q34.2	კლიფსტრას სინდრომი	დელეცია	*EHMT1*
	9q34.2 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	
11q	იაკობსენის სინდრომი	დელეცია	*FLI1, ETS-1*
15q11- q13	პრადერ-ვილის სინდრომი	დელეცია	*SNRPN*
15q11- q13	ანგელმანის სინდრომი	დელეცია	*UBE3A*
	15q11- q13 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	
16p11.2	დელეციის სინდრომი	დელეცია	
	16p11.2 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	
17p11.2	სმიტ-მაგენის სინდრომი	დელეცია	*RAI1*
	პოტოკი-ლუპსკის სინდრომი	დუპლიკაცია	
17p12	დამბლისკენ მიდრეკილი მემკვიდრული ნეიროპათია (HNPP)		*PMP22*
17p12	შარკო-მარი-თუსის დაავადება ტიპი 1A		
22q11.2	დი-ჯორჯი/ველოკარდიოფასციალური სინდრომი	დელეცია	*TBX1,* სხვა
	22q11.2 დუპლიკაციის სინდრომი	დუპლიკაცია	

ქრომოსომული მიკროარეის (CMA) პლატფორმა შემუშავებული იქნა დნმ-ის ასლის რიცხვის მომატების (დუპლიკაცია) ან დაკარგვის (დელეცია) გამოსავლენად, რაც ასოცირებულია არაბალანსირებულ ქრომოსომულ აბერაციებთან. აღნიშნული ტექნოლოგია პირველად დაინერგა კლინიკურ დიაგნოსტიკაში 2004 წელს [15] და გახდა პირველი რიგის ტესტი მრავალი იშვიათი გენეტიკური დარღვევის, მათ შორის, განვითარების შეფერხების, გონებრივი შეფერხების, აუტიზმის, ეპილეფსიის და/ან მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალიების დიაგნოზირებისთვის. გარდა ამისა, ქრომოსომული მიკროარეის ანალიზი რეკომენდებულია პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ინვაზიური პრენატალური დიაგნოზირების ჩვენება (როდესაც ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით გამოვლენილია ნაყოფის ერთი ან რამდენიმე პათოლოგია) და ნაყოფის დაღუპვის ან მკვდრადშობადობის შეფასებისას, როდესაც საჭიროა შემდგომი ციტოგენეტიკური ანალიზი. აღნშნული ტექნოლოგია ასევე ფართოდ გამოიყენება სიმსივნური დარღვევების დიაგნოზირებაში, პროგნოზსა და თერაპიაში, როგორც ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების, ისე მყარი სიმსივნეების დროს.სამედიცინო გენეტიკის და გენომიკის ამერიკული კოლეგიის (ACMG) ლაბორატორიის ხარისხის უზრუნველყოფის კომიტეტმა 2021 წელს შეიმუშავა განახლებული ტექნიკური ლაბორატორიული სტანდარტები, რომლებიც ცვლის 2013 წელს გამოქვეყნებულ ACMG ტექნიკურ სტანდარტებს მიკროარეის გამოყენებისთვის კონსტიტუციური და ნეოპლაზიური დარღვევების ანალიზში. ეს სტანდარტები შემუშავებულია კლინიკური ლაბორატორიების დასახმარებლად მიკროარეის მეთოდოლოგიებზე დამყარებული ტესტების გამოყენების ვალიდაციაში [16].

CMA დამყარებულია მოლეკულურ ტექნოლოგიაზე, რომელიც ცნობილია, როგორც შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია (CGH) [17], რომელიც, თავის მხრივ, დაფუძნებულია დნმ-ის კომპლემენტარულობაზე კონკურენტული ჰიბრიდიზაციისას ან პრობანდის დნმ-სა და საკონტროლო (რეფერენსულ) დნმ-ს შორის. ნიმუშები მონიშნულია სხვადასხვა ფლუოროფორებით (როგორც წესი, წითელი ფლუოროსცენტული საღებავით პაციენტის და მწვანეთი - საკონტროლო დნმ). შემდეგ ხორციელდება კონკურენტული ჰიბრიდიზაცია მყარი ფაზის პლატფორმაზე, რომელიც შეიცავს სლაიდის ზედაპირთან დაკავშირებულ ზონდებს, მთელი გენომის ან კონკრეტული რეგიონების გამოსაკვლევად. ჰიბრიდიზაციის და გამორეცხვის ეტაპების შემდგომ ხორციელდება სლაიდების სკანირება ლაზერული სხივის გამოყენებით, რომელიც გამოავლენს ფლუოროსცენტული სიგნალის ინტენსივობას. მონაცემთა ინტერპრეტაცია ხორციელდება კომპიუტერული პროგრამული უზრუნველყოფის საშუალებით. ყვითელი ფერი: რეფერენსული და პაციენტის დნმ თანაბარი რაოდენობითაა წარმოდგენილი; წითელი: რეფერენსული დნმ-ის რაოდენობა მეტია, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ადგილი აქვს დელეციას; მწვანე: პაციენტის დნმ მეტია, ვიდრე რეფერენსული, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ადგილი აქვს დუპლიკაციას (სურ. 2.3) [18].

ამ მეთოდის ძირითადი უპირატესობები კარიოტიპირებასთან შედარებით ის არის, რომ შესაძლებელია მცირე ზომის ასლის რიცხვის ვარიანტების აღმოჩენა

(დაახლოებით 50-200 კბ), რაც ბევრად აღემატება კარიოტიპირების შესაძლებლობებს, რომლის გარჩევადობა დაახლოებით 5 მბ-ია; შესაძლებელია დიდი რაოდენობით ნიმუშების ერთდროული დამუშავება. ძირითადი შეზღუდვებია: ვერ აღმოაჩენს ბალანსირებულ ტრანსლოკაციებს ან ინვერსიებს; ვერ უზრუნველყოფს ინფორმაციას მომხდარი დარღვევის პოზიციის (მდებარეობის) შესახებ; ვერ ავლენს ასლის რიცხვის მცირე ცვლილებებს, როგორიცაა ეგზონის დელეციები და დულიაკციები გენში ვერ არჩევს გენში თანამიმდევრობების ცვლილებებს; aCGH ვერ აღმოაჩენს ტრიპლოიდიას, უნიპარენტულ დისომიას ან ჰეტეროზიგოტურობის ნეიტრალურ დაკარგვას; SNP Array-ს შეზღუდვაა ის, რომ დაფარვა შემოიფარგლება იმ რეგიონებით, სადაც SNP ცვალებადობს ინდივიდებს შორის [17, 18].



სურათი 2.3 ქრომოსომული მიკროარეის ანალიზი

2.2. სრული ეგზომის და სრული გენომის სექვენირება

2016 წელს EuroGentest-მა (რომელის მიზანია ევროპაში გენეტიკური ტესტირების სერვისების ხარისხის გაუმჯობესება და ჰარმონიზაცია) გამოაქვეყნა ადამიანის გენეტიკის ევროპის საზოგადოების (ESHG) მიერ დამტკიცებული გაიდლაინები შემდეგი თაობის სექვენირების (NGS) იშვიათი გენეტიკური დაავადებების სადიაგნოსტიკოდ გამოყენებისთვის [19]. ეს რეკომენდაციები ფოკუსირებული იყო მთლიანი ეგზომის სექვენირებაზე (WES) და მიზანმიმართულ (გენური პანელები) სექვენირებაზე, რომლებიც აღმოაჩენენ მცირე გერმინაციულ ვარიანტებს (ერთეული ნუკლეოტიდური ვარიანტები (SNV) და ინსერცია/დელეციებს (ინდელები)).

სრული გენომის სექვენირების (WGS) ტექნოლოგია და მისი გამოყენება მუდმივად იცვლება და იხვეწება, თუმცა კლინიკური სადიაგნოსტიკო მიზნებით მისი გამოყენების განხორციელებამდე, ტესტი შესაბამისად უნდა იყოს ვალიდირებული.

2022 წელს გადაიხედა და განახლდა აღნიშნული რეკომენდაციები და EuroGentest და Horizon2020-ის ერთობლივი ინიციატივით Solve-RD პროექტის ფარგლებში გამოიცა განახლებული გაიდლაინი, სადაც გადაიხედა WGS ტექნოლოგიის გამოყენება იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირებითვის [20].

დღეისათვის ორივე ტექნოლოგია, ეგზომის და გენომის სექვენირება (ES და GS, შესაბამისად), უკვე რეკომენდებულია აშშ-ს სამედიცინო გენეტიკის კოლეგიის (ACMG) მიერ, როგორც პირველი ან მეორე რიგის (ზოგიერთ კონკრეტულ შემთხვევაში) ტესტირების სტრატეგია თანდაყოლილი ანომალიების (CA), განვითარების შეფერხების (DD), გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობების (ID) და მეტაბოლური დარღვევების დიაგნოზირებისთვის ჰეტეროგენული ან არასპეციფიკური ფენოტიპების მქონე პირების ერთეული ნუკლეოტიდური ვარიანტების და სტრუქტურული ვარიანტების (SNV-SV) იდენტიფიცირების შესაძლებლობების გათვალისწინებით [21, 22]. მიზნობრივი ტესტირება (გენური პანელები) უნდა ჩატარდეს მხოლოდ მაშინ, როდესაც არის მყარი ეჭვი კონკრეტულ კლინიკურ ფენოტიპზე [23]. ეს შეიძლება მოიცავდეს პაციენტებს, რომლებზეც არსებობს ქრომოსომული დარღვევების ეჭვი, რომელიც არ დიაგნოზირდება სექვენირებით (მაგ., მყიფე X სინდრომი), ან პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ დადებითი ოჯახური ისტორია ცნობილ დაავადებაზე. ეს რეკომენდაცია ანაცვლებს წინა რეკომენდაციას, რომლის მიხედვითაც CA და DD/ID პაციენტებში CMA-ს ჩატარება რეკომენდებული იყო, როგორც პირველი რიგის ტესტი [24]. რეკომენდაციების ბოლო ცვლილება განპირობებულია ES და GS-ის მაღალი დიაგნოსტიკური პროდუქტიულობით. ონტარიოს ჯანდაცვის ტექნოლოგიების შეფასების მიხედვით, GS-ისთვის დიაგნოსტიკური სარგებელი 43% -ია და ES-ისთვის - 34%, სადიაგნოსტიკო სტანდარტულ გენეტიკურ ტესტირებასთან შედარებით (21%) (რომელიც, ჩვეულებრივ, მოიცავდა CMA-ს, ერთი კანდიდატი გენის ტესტირებას ან გენის დიდი პანელის ტესტირებას) [25]. ES და GS-ის განხორციელების საუკეთესო პრაქტიკა მოიცავს ტრიო ტესტირებას (თუ შესაძლებელია) იშვიათი ვარიანტის კონტექსტუალიზაციისთვის. გარდა ამისა, ACMG-ის მიერ შემოთავა-

ზებულია დიაგნოსტიკური ალგორითმი GDD/ID მქონე პაციენტების შეფასებისათვის, რომლებთანაც ჩატარებული ES-ით არ იქნა ნანახი დაავადების გამომწვევი გენეტიკური ცვლილებები. [26].

ქრომოსომული მიკროარეის ანალიზი (CMA) ჯერჯერობით ითვლება ასლის რიცხვის ვარიანტების (CNVs) დეტექციის სტანდარტად კლინიკურ ლაბორატორიებში [27], თუმცა დიდი ძალისხმევა მიმართულია ES-ზე დაფუძნებული CNV დეტექციის მეთოდების შემუშავებაზე, როგორიც არის მოდიფიცირებული ExomeDepth მეთოდი. მოსალოდნელია, რომ GS საბოლოო ჯამში ჩაანაცვლებს CMA-ს და გახდება CNV-ს დეტექციის სტანდარტი, რომელიც დაფარავს ორივე, მაკოდირებელ და არამაკოდირებელ, რეგიონებს [28].

2.3. ომიკები იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირებაში

გენომის რეგულაცია მოიცავს გენის ექსპრესიის ყველა ასპექტს, დნმ-ის ბიოქიმიური მოდიფიკაციიდან ტრანსკრიპციის აქტივობის მექანიზმების და ქრომოსომის რემოდელირების ჩათვლით. გენის რეგულაციის სხვადასხვა დონის შესწავლა პათოფიზიოლოგიურ კონტექსტში მრავალი სხვადასხვა ტიპის მონაცემის დამუშავებას მოითხოვს. ბოლო ხანებში რამდენიმე ტექნოლოგია შემუშავდა ამ რთული პროცესების შესასწავლად მრავალ განზომილებაში (დნმ, რნმ, ცილები და მეტაბოლიტები), რაც „ომიკების“ სახელითაა ცნობილი და მოიცავს ეპიგენომიკას, ტრანსკრიპტომიკას, პროტეომიკას, მეტაბოლომიკას და სხვა. ერთსა და იმავე ნიმუშზე რამდენიმე ომიკის ერთდროულად გამოყენება დაავადებასთან ასოცირებული ფენოტიპის გაგების საშუალებას იძლევა, თუმცა ამ შემთხვევაში მონაცემთა ანალიზი საჭიროებს ინტეგრირებული გამოთვლითი მოდელების შემუშავებას. ომიკების მონაცემთა ანალიზის მთავარი გამოწვევაა ისეთი მოდელის იდენტიფიცირება, რაც მნიშვნელოვანი მახასიათებლების ეფექტურად შერჩევის და მაღალგანზომილებიანი ჰეტეროგენული მონაცემთა ანალიზის საშუალებას მოგვცემს [29].

ეპიგენომიკის, პროტეომიკის და მეტაბოლომიკის მიდგომებმა იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირებისთვის შესაძლებელია გააუმჯობესოს დაავადების დიაგნოზირება და საფუძველი ჩაუყაროს ახალი პროგნოზული მარკერების იდენტიფიცირებას.

ეპიგენომიკა არის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების მთელი სპექტრის ანალიზი უჯრედის გენეტიკურ მასალაზე, რომლის დროსაც ძირითადად იდენტიფიცირდება დნმ-ის მეთილირების და ჰისტონების მოდიფიკაციების ცვლილებები სპეციფიკური დაავადებების დიაგნოზირებისთვის [29].

დნმ-ის მეთილირება ერთ-ერთი ყველაზე ხშირად შესწავლილი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციაა და დნმ-ის აბერანტული მეთილირება ოდითგანვე ასოცირებული იყო რამდენიმე იშვიათ დაავადებასთან, როგორიცაა მაგალითად ანგელმანის სინდრომი, პრადერ-ვილის სინდრომი და მყიფე X სინდრომი. რამდენიმე მეთოდი იქნა შემუშავებული გენომის მასშტაბური დნმ-მეთილირების შესაფასებლად პერიფერიულ სისხლში [30]. ეს მეთოდები განსაკუთრე-

ბით სასარგებლო აღმოჩნდა ისეთი დაავადებების დიაგნოზირებისთვის, რომლებიც ცნობილია ეპიგენეტიკური მექანიზმების მენდელისეული დაავადებების სახელწოდებით (Mendelian disorders of the epigenetic machinery (MDEMs)). MDEM-ების უმეტესობა გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის ჰეტეროზიგოტური ვარიანტებით იმ აპარატში, რომელიც ინარჩუნებს ეპიგენეტიკურ მარკერებს. მათი აბსოლუტური უმრავლესობა (83%) ასოცირდება გონებრივ შეზღუდულ შესაძლებლობასთან და ზრდა-განვითარების შეფერხებასთან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ნორმალური ეპიგენეტიკური მდგომარეობის შენარჩუნება მნიშვნელოვანია განვითარებისა და ზრდის ფუნდამენტური პროცესებისთვის [31].

2015 წლისთვის ცნობილი იყო 44 ასეთი დარღვევა [32]. მას შემდეგ, უფრო სისტემური მიდგომის გამოყენებით, ეპიგენეტიკური მექანიზმების გენების და ასოცირებული MDEM-ების სია თითქმის გაორმაგდა და მიაღწია 82 დაავადებას, მათ შორის კაბუკის, კოფინ-სირის, სოტოს სინდრომი, რაც გამოწვეულია 70 ეპიგენეტიკური მექანიზმის გენის მუტაციით [33]. არსებობს მზარდი მტკიცებულება, რომ პათოგენური ვარიანტები MDEM-ის მქონე პაციენტებში ავლენენ უაღრესად მგრძნობიარე და სპეციფიკურ დნმ-ის მეთილირების პატერნებს, რომლებიც ცნობილია, როგორც ეპისიგნატურა [33].

დნმ-ის მეთილირების EpiSign ანალიზის კლინიკური სარგებლიანობა ნანახია მრავალი სხვადასხვა იშვიათი მდგომარეობის მქონე პაციენტში [34]. მარტივი და ეკონომიური გენომის მასშტაბური დნმ-მეთილირების არაები, როგორიცაა HumanMethylationEPIC BeadChip არაი, აფასებს დაახლოებით 850,000 CpG-ის მეთილირების სტატუსს და წარმოადგენს ღირებულ მეთოდს მაღალი წარმადობის ადამიანის მეთილომის ანალიზისთვის სხვადასხვა კლინიკური ნიმუშიდან [35].

ეპისიგნატურის ანალიზის ძირითადი ჩვენებებია იმ პაციენტების სკრინინგი და დიაგნოსტიკა, რომლებსაც არ აქვთ საბოლოო გენეტიკური დიაგნოზი და რომელთა კლინიკური სურათი შეესაბამება ეპიგენეტიკური მექანიზმების მენდელისეულ დაავადებებს. გარდა ამისა, ეს ანალიზი იძლევა გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტების (VUS) რეკლასიფიკაციის შესაძლებლობას [36].

2.4. ბიოინფორმატიკა და მონაცემთა ინტერპრეტაცია

შემდეგი თაობის სექვენირების (NGS) ეპოქამ შესაძლებელი გახადა იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტების ეგზომის ან გენომის ხარჯთეფექტური სექვენირება, რაც ამ მიდგომების სადიაგნოსტიკო მიზნებით გამოყენების შესაძლებლობას იძლევა [37]. თუმცა დაავადების გამომწვევი ვარიანტების იდენტიფიცირება და ინტერპრეტაცია კვლავ გამოწვევად რჩება. მართლაც, საეჭვო მონოგენური დარღვევების მქონე პაციენტების ეგზომის სექვენირების დიაგნოსტიკური სარგებელი დაახლოებით 20-60%-ია დაავადების ტიპის მიხედვით [38]. არადიაგნოზირებული შემთხვევების ხელახალი ანალიზი შესაძლებელია სხვა ტექნიკის გამოყენებით, რომელიც უფრო მგრძნობიარეა, ვიდრე NGS გარკვეული ტიპის ვარიანტებისთვის (მაგ., არეი დიდი დელეციების ან დუპლიკაციებისთვის)

ან ნიმუშების ხელახალი სექვენირება სხვა ბიბლიოთეკის სტრატეგიებისა და სექვენირების პროტოკოლების გამოყენებით (მაგ., სრული გენომის სექვენირება, ეგზომის ღრმა სექვენირება და ა.შ.).

გარდა ამისა, NGS-ის უარყოფითი შედეგი არ ნიშნავს იმას, რომ დაავადების ეტიოლოგია მიღებულ მონაცემებთან არ არის კავშირში. ზოგიერთ შემთხვევაში ვარიანტი გამოტოვებულია ბიოინფორმატიული ანალიზის ან არასრული ფენოტიპური ან ოჯახური ინფორმაციის გამო. სხვა შემთხვევებში ვარიანტი არ არის იდენტიფიცირებული, რადგან გენი ჯერ არ არის დაკავშირებული გარკვეულ ფუნქციასთან. თუმცა ტექნოლოგიების განვითარება და სამეცნიერო ანალიზი მუდმივად ვითარდება, გენი-დაავადების ახალი ასოციაციები იზრდება საშუალოდ 250-ით წელიწადში (OMIM-ის მონაცემით) და ყოველწლიურად 9200 ვარიანტი-დაავადების ასოციაცია დგინდება [39]. შედეგად, მონაცემების პერიოდული ხელახალი ანალიზი და/ან ხელახალი შეფასება ზრდის დიაგნოსტიკურ გამოსავლიანობას 10-12%-მდე [40].

მიუხედავად იმისა, რომ სამეცნიერო საზოგადოება ფართოდ ეთანხმება მონაცემთა პერიოდული ხელახალი ანალიზის სარგებელს პაციენტებისთვის, ეგზომების/გენომების ხშირი ხელახალი შეფასება პრაქტიკაში რთული და შრომატევადია. კლინიკური ცენტრების უმეტესობა ჯერ კიდევ არ მოიცავს რაიმე ხელახალი შეფასების მიდგომას მათ რუტინულ სამუშაო პროცესში, რადგან ახალი დიაგნოზის იდენტიფიცირების სარგებელი ნაკლებია ხელახალი ანალიზისთვის საჭირო ხარჯებთან და ძალისხმევასთან შედარებით. ამიტომ ბიოინფორმატიკის ინოვაციურ გადაწყვეტილებებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ამ ზოგიერთი პრობლემის დასაძლევად და ხელახალი შეფასების განმეორებითი პროცესების გასაადვილებლად [41].

Solve-RD (http://solve-rd.eu/) მიზნად ისახავს გამოავლინოს არადიაგნოსტირებული იშვიათი დაავადებების გამომწვევი მოლეკულური მიზეზები [42]. პროექტის ერთ-ერთი მთავარი მიზანია 19000-ზე მეტი არადიაგნოზირებული პაციენტის ფენოტიპურად კარგად დახასიათებული ეგზომის/გენომის უარყოფითი მონაცემების ყოვლისმომცველი ხელახალი ანალიზი, რომელიც წარმოდგენილია ევროპული რეფერენსული ქსელების (European Reference Networks (ERNs) მიერ. გარდა გენომური მონაცემებისა, მონაცემთა ნაკრები მოიცავს ფენოტიპურ და ოჯახურ ინფორმაციას. RD-REAL (Rare Disease - REAnalysis Logistics)-ის მიხედვით რეანალიზისთვის რეკომენდებულია მინიმალური ინფორმაცია [43]. ყველა არსებული RD-REAL მონაცემთა ნაკრები და პროექტის ფარგლებში გენერირებული ახალი მონაცემები წარდგენილია RD-Connect გენომ-ფენომის ანალიზის პლატფორმაზე (GPAP, https://platform.rd-connect.eu/).

RD-Connect GPAP არის ონლაინ პლატფორმა, რომელიც ხელს უწყობს გენომ--ფენომის მონაცემთა ანალიზს იშვიათი დაავადებების დიაგნოსტიკისა და გენის აღმოჩენისთვის. ვინაიდან მონაცემთა ნაკრები წარმოდგენილია მრავალი კლინიკური მკვლევრის მიერ და იქმნება სხვადასხვა კლინიკურ ცენტრებსა და გენომურ დაწესებულებებში, მონაცემები საკმაოდ მრავალფეროვანია. ყველა პაციენტსა და ნათესავზე ინფორმაციის ჰარმონიზაციის მიზნით, GPAP საშუალებას იძლევა წარადგინოს ფსევდონიმიზირებული ფენოტიპური და კლინიკუ-

რი მონაცემები ონტოლოგიებისა და სტანდარტების გამოყენებით, როგორიცაა ადამიანის ფენოტიპის ონტოლოგია (HPO) [44], ორფანეტ იშვიათი დაავადების ონტოლოგია (Orphanet Rare Disease Ontology, ORDO) [45] და ონლაინ მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში მონაცემთა ბაზა (OMIM) [46]. ყველა გენომური მონაცემი მუშავდება ერთი და იგივე სტანდარტიზებული კონვეირის მეშვეობით, რის შემდეგაც ანოტირდება და შეინახება Elasticsearch მონაცემთა ბაზაში, რომელიც უზრუნველყოფს დაბალი ლატენტურობის მოთხოვნებს სწრაფი წვდომის გასააქტიურებლად და მასშტაბურობის უზრუნველსაყოფად [47].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Lalonde E, Rentas S, Lin F, Dulik MC, Skraban CM, Spinner NB. Genomic Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. Front Pediatr. 2020 Jul 8;8:373.
2. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, Rack K, Hastings R. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. Eur J Hum Genet. 2019 Jan;27(1):1-16 0244-x.
3. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, Speleman F, Rauch A, Clayton-Smith J, Van Ravenswaaij C, Sanlaville D, Patsalis PC, Firth H, Devriendt K, Zuffardi O. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. Eur J Hum Genet. 2007 Nov;15(11):1105-14.
4. Nagaoka, S., Hassold, T. & Hunt, P. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. Nat Rev Genet 13, 493–504 (2012).
5. Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. Annu Rev Genet 2000;34:297329.
6. Nilsson D, Pettersson M, Gustavsson P, et al. Whole-genome sequencing of cytogenetically balanced chromosome translocations identifies potentially pathological gene disruptions and highlights the importance of microhomology in the mechanism of formation. Hum Mutat 2017;38(2):18092
7. Nussbaum RL, McInnes RR, Huntington FW; Thompson&Thompson Genetics in Medicine. 8th edition, 2016, Elsevier/Saunders
8. Available at https://visualsonline.cancer.gov Accessed February of 22, 2023
9. Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature and Reporting. Methods Mol Biol. 2017;1541:303-309. doi: 10.1007/978-1-4939-6703-2_24.
10. Brothman AR, Persons DL, Shaffer LG. Nomenclature evolution: Changes in the ISCN from the 2005 to the 2009 edition. Cytogenet Genome Res. 2009;127(1):1-4.
11. Amy Breman, PaweÅ, Stankiewicz, Chapter 2 - Karyotyping as the first genomic approach, Editor(s): Claudia Gonzaga-Jauregui, James R. Lupski, In Translational

and Applied Genomics, Genomics of Rare Diseases, Academic Press, 2021, Pages 17-34, ISBN 9780128201404,

12. Lupski JR. Genomic disorders ten years on. Genome Med 2009;1(4):42.
13. Carvalho CMB, Zhang F, Lupski JR. Genomic disorders: a window into human gene and genome evolution. Proc Natl Acad Sci 2010;107(Suppl. 1):176571.
14. Harel T, Lupski JR. Genomic disorders 20 years on-mechanisms for clinical manifestations. Clin Genet 2018;93(3):43949.
15. Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa K, et al. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. Am J Hum Genet 2003;73(6): 126170.
16. Shao L, Akkari Y, Cooley LD, Miller DT, Seifert BA, Wolff DJ, Mikhail FM; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Chromosomal microarray analysis, including constitutional and neoplastic disease applications, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Oct;23(10):1818-1829. doi: 10.1038/s41436-021-01214-w.
17. Pinkel D, Segraves R, Sudar D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet 1998;20(2):20711.
18. Oostlander AE, Meijer GA, Ylstra B. Microarray-based comparative genomic hybridization and its applications in human genetics. Clin Genet. 2004 Dec;66(6):488-95.
19. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. Eur J Hum Genet. 2016;24:2–5.
20. Souche, E., Beltran, S., Brosens, E. et al. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. Eur J Hum Genet 30, 1017–1021 (2022).
21. Bick D, Jones M, Taylor SL, Taft RJ, Belmont J. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. J Med Genet 2019;56(12):78391.
22. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al., NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome 94 Chapter 4 Genomic sequencing of rare diseases sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. Genet Med 2019;21(11):241321.]
23. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al; Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2021;23:2029-37.
24. Manning M, Hudgins L; Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med 2010;12:742-5.

25. Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2020;20:1.
26. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al; Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a firsttier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. Genet Med 2019;21:2413-21.
27. Manning M, Hudgins L; Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med 2010;12:742-5
28. Rajagopalan R, Murrell JR, Luo M, Conlin LK. A highly sensitive and specific workflow for detecting rare copy-number variants from exome sequencing data. Genome Med 2020;12:14
29. Labory J, Fierville M, Ait-El-Mkadem S, Bannwarth S, Paquis-Flucklinger V, Bottini S. Multi-Omics Approaches to Improve Mitochondrial Disease Diagnosis: Challenges, Advances, and Perspectives. Front Mol Biosci. 2020 Nov 2;7:590842. doi: 10.3389/fmolb.2020.590842. PMID: 33240932; PMCID: PMC7667268.
30. Aref-Eshghi E, Schenkel LC, Lin H, et al. Clinical validation of a genome-wide DNA methylation assay for molecular diagnosis of imprinting disorders. J Mol Diagn 2017;19:848-56
31. Fahrner JA, Bjornsson HT. Mendelian disorders of the epigenetic machinery: tipping the balance of chromatin states. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2014;15:269-93.
    Bjornsson HT. The Mendelian disorders of the epigenetic machinery. Genome Res. 2015 Oct;25(10):1473-81.
32. Fahrner JA, Bjornsson HT. Mendelian disorders of the epigenetic machinery: postnatal malleability and therapeutic prospects. Hum Mol Genet. 2019 Nov 21;28(R2):R254-R264. doi: Erratum in: Hum Mol Genet. 2020 Mar 27;29(5):876. PMID: 31595951; PMCID: PMC6872430.
33. Kerkhof J, Squeo GM, McConkey H, Levy MA, Piemontese MR, Castori M, et al. DNA methylation episignature testing improves molecular diagnosis of Mendelian chromatinopathies. Genet Med. 2022 Jan;24(1):51-60
34. Sadikovic B, Levy MA, Kerkhof J, Aref-Eshghi E, Schenkel L, Stuart A, et al. Clinical epigenomics: genome-wide DNA methylation analysis for the diagnosis of Mendelian disorders. Genet Med. 2021 Jun;23(6):1065-1074.
35. Pidsley R, Zotenko E, Peters TJ, Lawrence MG, Risbridger GP, Molloy P, Van Djik S, Muhlhausler B, Stirzaker C, Clark SJ. Critical evaluation of the Illumina MethylationEPIC BeadChip microarray for whole-genome DNA methylation profiling. Genome Biol. 2016 Oct 7;17(1):208. .
36. Levy MA, McConkey H, Kerkhof J, Barat-Houari M, Bargiacchi S, Biamino E, et al. Novel diagnostic DNA methylation episignatures expand and refine the epigenetic landscapes of Mendelian disorders. HGG Adv. 2021 Dec 3;3(1):100075.

37. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, Gibbs RA, Innes AM, Riess O, et al. A Diagnosis for All Rare Genetic Diseases: the Horizon and the Next Frontiers. Cell 2019;177:32–7.
38. Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. Lancet 2015;385:1305–14.
39. Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. Genet Med. 2017;19:209–14.
40. Salfati EL, Spencer EG, Topol SE, Muse ED, Rueda M, Lucas JR, et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. Genome Med. 2019;11:83.
41. Baker SW, Murrell JR, Nesbitt AI, Pechter KB, Balciuniene J, Zhao X, et al. Automated Clinical Exome Reanalysis Reveals Novel Diagnoses. J Mol Diagn. 2019;21:38–48.
42. Zurek B, Ellwanger K, Vissers L, Schüle R, Synofzik M, Töpf A, et al. Solve-RD: systematic Pan-European data sharing and collaborative analysis to solve Rare Diseases. Accepted to EJHG - 698-20-EJHG
43. Zurek B, Ellwanger K, Vissers L, Schüle R, Synofzik M, Töpf A, et al. Solve-RD: systematic Pan-European data sharing and collaborative analysis to solve Rare Diseases. Accepted to EJHG - 698-20-EJHG
44. Köhler S, Carmody L, Vasilevsky N, Jacobsen JOB, Danis D, Gourdine JP, et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. Nucleic Acids Res. 2019;47:D1018–27.
45. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet. 2020;28:165–73
46. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. Nucleic Acids Res. 2015;43:D789–98
47. Laurie S, Fernandez-Callejo M, Marco-Sola S, Trotta JR, Camps J, Chacón A. From Wet-Lab to Variations: concordance and Speed of Bioinformatics Pipelines for Whole Genome and Whole Exome Sequencing. Hum Mutat. 2016;37:1263–71

თავი

3

იშვიათი დაავადებების მკურნალობა

აბრევიატურები:

AI, ხელოვნური ინტელექტი
ASO, ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდები
BBB,ჰემატოენცეფალური ბარიერი
CF, ცისტური ფიბროზი
CFTR, ცისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული რეგულატორი
EMA, ევროპის მედიკამენტების სააგენტო
ERT, ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია
EVs, უჯრედგარე ვეზიკულები
FDA, აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაცია
HSCT, ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია
IVA, ივაკაფტორი
LSD, ლიზოსომური დაგროვების დაავადება
LUM, ლუმაკაფტორი
miRNA, მიკრო რნმ
PMDA, ფარმაცევტული და სამედიცინო მოწყობილობების სააგენტო
siRNA, მცირე ინტერფერენტული რნმ
TEZ, ტეზაკაფტორი
ESCs, ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები
iPSCs, ინდუცირებული ღეროვანი უჯრედები
FA, ფრიდრიხის ატაქსია
FGFR3, ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 3
SMA, სპინალური კუნთოვანი ატროფია

შესავალი

მიუხედავად იმისა, რომ ერთად აღებული იშვიათი დაავადებების გლობალური პრევალენტობა 3.5%-5.9%-ია, არსებობს მნიშვნელოვანი დეფიციტი საბაზისო კვლევებსა და კლინიკურ ინტერვენციას შორის. ამჟამად არსებობს შესაძლებლობები, რათა დაჩქარდეს იშვიათი დაავადებების სამკურნალო ე.წ. ობოლი (ორფანული) მედიკამენტების შემუშავება, თუმცა ობოლი მედიკამენტების გამოყენება პაციენტებისთვის ხშირად არ არის ხელმისაწვდომი იმის გათვალისწინებით, რომ დაავადებების უმეტესობისთვის მედიკამენტები ჯერ კიდევ არ არის შემუშავებული და ასევე, მათი ღირებულება საკმაოდ მაღალია. იშვიათი დაავადებები, როგორც წესი, გენეტიკური დაავადებებია; აქედან გამომდინარე, სამკურნალო საშუალებების შესამუშავებლად და დაავადებების ეტიოლოგიის იდენტიფიცირებისთვის საუკეთესო სტრატეგიაა ფარმაკოგენომიკის და სრული გენომის სექვენირების გამოყენება, შესაბამისად.

ამ თავში განხილულია იშვიათი დაავადებების მკურნალობის გამოცდილი, ტრადიციული მეთოდები და წამლების აღმოჩენის უახლესი სტრატეგიები, მათ შორის, მცირე მოლეკულებით მკურნალობა, გენური თერაპია, ღეროვანი უჯრედებით თერაპია, ნუკლეინის მჟავის პრეპარატები და CRISPR-Cas9 მედიკამენტების გამოყენება (ცხრილი 3.1).

3.1 ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია

ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია (ERT) გამოიყენება ლიზოსომური დაგროვების დაავადებების (LSD) სამკურნალოდ. ლიზოსომური დაგროვების დაავადებები მოიცავს მეტაბოლიზმის 70 თანდაყოლილ დარღვევას, რომელთა (ყველა ერთად აღებული) სიხშირე 1-ია 5000 ცოცხლადშობილში [1]. LSD-ები გამოწვეულია ლიზოსომურ ჰომეოსტაზთან დაკავშირებული გენების დეფექტებით, რაც იწვევს უჯრედებში მაკრომოლეკულების დაგროვებას და ქრონიკულ ანთებას [2]. LSD-ების დაახლოებით 70%-ს ახასიათებს ნეიროდეგენერაციული დაზიანება [3]. თერაპიული სტრატეგიები მოიცავს გენურ თერაპიას, მცირე მოლეკულებზე დაფუძნებულ თერაპიას (მაგ., ჩაპერონებს), ორგანოს/უჯრედის ტრანსპლანტაციას (ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია), სუბსტრატის შემცირების თერაპიას და ფერმენტის ჩანაცვლებით თერაპიას (ERT) [4]. ამჟამად ყველაზე მნიშვნელოვანი კლინიკურად დამტკიცებული თერაპია რამდენიმე LSD-სთვის არის ERT [5]. პირველად ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია LSD სამკურნალოდ გამოიყენეს 1980 წელს, როდესაც ბრეიდიმ და კოლეგებმა [6] შექმნეს ფერმენტის ჩანაცვლებითი

ცხრილი 3.1 იშვიათი დაავადებების სამკურნალო ძირითადი თერაპიული მიდგომები

თერაპია	მოქმედების მექანიზმი	სავარაუდო ნაკლი	დაავადება, რომლისთვისაც გამოიყენება
კვებითი შეზღუდვა	ფოკუსირებულია "ტოქსიკური" სუბსტრატის ან მეტაბოლიტის შეწოვის შეზღუდვაზე დეფექტური მეტაბოლური გზის გვერდის ავლით	დიეტის გრძელვადიანი დაცვა პრობლემურია	ფენილკეტონურია
კვებითი თერაპია	ფოკუსირებულია სპეციალიზებული ნაერთების შემცველი კვებითი ნარევების მიწოდებაზე, რომლებიც სპეციალურად შექმნილია მეტაბოლური დეფექტის გვერდის ავლით, ზრდისა და განვითარებისთვის სათანადო კვების უზრუნველსაყოფად	არასასურველი გემო, პაციენტების უმეტესობისთვის რთულია მისი მიღება	გლუტარ აციდურია ტიპი 1
პროდუქტის/ კოფაქტორის მიწოდება	ორიენტირებულია არასაკმარისი მეტაბოლიტის ეგზოგენურად უზრუნველყოფაზე მეტაბოლური გზის აღსადგენად	შესაბამისობის ნაკლებობა	ბიოტინიდაზას დეფიციტი
ანტისხეულებით თერაპია	თრგუნავს სამიზნე ცილების ფუნქციას	მცირე მოლეკულების მოქმედების მექანიზმის არასპეციფიკურობა, ანტისხეულები შეიძლება იყოს იმუნოგენური	JAK ინჰიბიტორები, ანტი-PCSK9 ანტისხეულები ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის მკურალობისთვის (FH)
ფარმაკოლოგიური შაპერონებით თერაპია	მიზნად ისახავს დაეხმაროს მუტანტური ცილების სწორად აწყობას	არ არის შესაბამისი ყველა პაციენტისთვის	ფაბრის დაავადება
მცირე მოლეკულებით თერაპია	მიზნად ისახავს გაზარდოს დაზიანებული ცილის ფუნქცია, მოდულატორები	ძვირადღირებული, არ არის შესაბამისი ყველა პაციენტისთვის	ცისტური ფიბროზი
ფერმენტით ჩანაცვლების თერაპია (ERT)	ERT ანაცვლებს დეფექტურ ფერმენტს ინტრავენური გადასხმის გზით.	ძვირადღირებული, გადასხმები შეიძლება იყოს პრობლემური პაციენტების და ოჯახისთვის; პოტენციურად იმუნოგენური	ლიზოსომური დაგროვების დაავადებები, გოშეს დაავადება, პომპეს დაავადება და სხვა

ორგანოების ტრანსპლანტაცია	მიზნად ისახავს იმ ორგანოების ჩანაცვლებას, სადაც დეფექტური ფერმენტი ექსპრესირდება	დამოკიდებულია ორგანოს ხელმისაწვდომობაზე; ტრანსპლანტაციის დროს მასპინძელი დაავადების წინააღმდეგ (GvHD) განვითარებული რეაქცია	დვიძლის გადანერგვა ნეკერჩხლის სიროფის დაავადების დროს, პირველადი იმუნოდეფიციტური დარღვევები (PIDs)
გენის ექსპრესია/მოდულატორული თერაპია	იყენებს ოლიგონუკლეოტიდურ მოლეკულებს, გენის ექსპრესიის მოდულირებისთვის (siRNAs, miRNAs, ანტისენსული ოლიგონუკლეოტიდები (ASO)	ვერ გადაჯვეთს ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გადასატანად მოითხოვს ინვაზიურ მეთოდებს	სპინრაზა, სპინალური კუნთოვანი ატროფიის დროს
გენური./უჯრედული თერაპია	მიზნად ისახავს დეფექტური გენის ნორმალურით ჩანაცვლებას ვირუსული ვექტორების გამოყენებით	იმუნოგენურობა, მესაძლო ონკოგენურობა	პირველადი იმუნოდეფიციტური დარღვევები (PIDs (PIDs)
გენომის რედაქტირება	გენის რედაქტირების ტარგეტული, ინდივიდუალიზებული მიდგომა ფუნქციის აღსადგენად, დნმ-ის პირდაპირი მოდიფიცირების გზით	გენომის არასპეციფიური რედაქტირება, მიზანს აცდენილი ეფექტი	ტექნიკურია ყველა დაავადებისთვის

თერაპია I ტიპის გოშეს დაავადებისთვის (β-გლუკოცერებროზიდაზას დეფიციტი). პირველი ERT კლინიკურად დამტკიცდა გოშეს დაავადებისთვის 1991 წელს [2]. დღეისათვის ფერმენტის ჩანაცვლებითი იშვიათი დაავადების მედიკამენტი დამტკიცებულია გოშეს, ფაბრის, პომპეს და მუკოპოლისაქარიდების დაგროვების დაავადებების სამკურნალოდ (ცხრილი 3.1) [7, 8]. ERT-ის პრინციპი ეფუძნება მთელი სიცოცხლის განმავლობაში სპეციფიკური ფერმენტების პერიოდულ, ინტრავენურ შეყვანას პაციენტებში ფერმენტის დაქვეითებული ფუნქციის აღდგენის მიზნით. ეს ფერმენტები მიღებულია უჯრედებიდან, რომლებიც სპეციალურად მათი წარმოებისთვის რეკომბინანტული დნმ-ტექნოლოგიით არის შექმნილი (ცხრილი 3.2) [9]. ERT არის ძვირადღირებული თერაპია, რომლის ფასი წელიწადში დაახლოებით 200,000 აშშ დოლარს აღწევს [10].

უსაფრთხოება და ეფექტურობა: ERT-თან დაკავშირებული მნიშვნელოვანი საკითხი ეხება იმუნურ პასუხს, რომელიც მოქმედებს ამ ბიოლოგიურ ნივთიერებებზე. ეს საკითხი ხაზგასმულია FDA-ს მიერ, რაც მიუთითებს მონიტორინგის ტესტებთან დაკავშირებული კვლევების საჭიროებაზე და მკურნალობის ოპტიმიზაციაზე [11]. მანეიტრალებელი ანტისხეულები ამცირებენ ERT-ის თერაპიულ ეფექტს, რადგან მათ შეუძლიათ დაუკავშირდნენ ფერმენტის აქტიურ უბანს ან ლიგანდებს, რომლებიც მონაწილეობენ სამიზნე უჯრედების რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებაში, ბლოკავენ რა უჯრედულ ათვისებას [12]. ამრიგად, პაციენტის იმუნური პასუხი ფერმენტის ხშირ მიღებაზე საბოლოო ჯამში გავლენას ახდენს ERT უსაფრთხოებაზე და მკურნალობის ეფექტურობაზე.

ქსოვილებზე დამიზნება: ERT-ის ერთ-ერთი ძირითადი გამოწვევაა ცენტრალურ ნერვულ სისტემამდე (ცნს) მიღწევა, რათა უზრუნველყოს ეფექტური თერაპია დაავადების ზოგიერთი ფორმისთვის. მართლაც, ინტრავენურად შეყვანილი რეკომბინანტული ფერმენტები ვერ კვეთენ ჰემატოენცეფალურ ბარიერს (BBB) და ვერ აღწევენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში [13]. ERT კლინიკურად დამტკიცებულია ძალიან ცოტა დაავადებისთვის და მისი მთავარი სამიზნეებია პერიფერიული ადგილები. მიმოქცევაში მოხვედრის შემდეგ შეყვანილი ფერმენტები ხასიათდება მოკლე ნახევარგამოყოფის პერიოდით. შეყვანილი რეკომბინანტული ფერმენტების ძირითადი წილი ნაწილდება ვისცერალურ ორგანოებზე [14].

ნანოსისტემებში ფერმენტის ინკაფსულაციას შეუძლია გადაჭრას ERT-ის ძირითადი გამოწვევები, მათ შორის, არასასურველი იმუნოლოგიური რეაქციები და ბიოდეგრადაცია. მას ასევე შეუძლია თავიდან აიცილოს არასელექციური ბიოგანაწილება და გააუმჯობესოს ფარმაკოლოგიური რეაქცია წამლის შეწოვის, ფერმენტების კონტროლირებადი გამოთავისუფლების, ფარმაკოკინეტიკის და ფარმაკოდინამიკური თვისებების გაზრდის გზით [15]. ERT ნანომედიცინის მიმდინარე კვლევა ფოკუსირებულია პოლიმერულ ნანონაწილაკებზე [16], ლიპოსომებზე [17]. ახლახან, შემოთავაზებული იქნა უჯრედგარე ვეზიკულები (EVs), როგორც ბიოპლატფორმა ERT-ის მიწოდებისთვის გოშეს დაავადების დროს. მნიშვნელოვანია, რომ EV-ებმა შეიძლება ფერმენტებს მისცეს ცნს-ში შეღწევის საშუალება, რადგან EV-ებს შეუძლიათ გადაკვეთონ ჰემატოენცეფალური ბარიერი (BBB) [18].

ცხრილი 3.2 კლინიკურად ხელმისაწვდომი ან კლინიკური კვლევების ეტაპებზე მყოფი ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია [8].

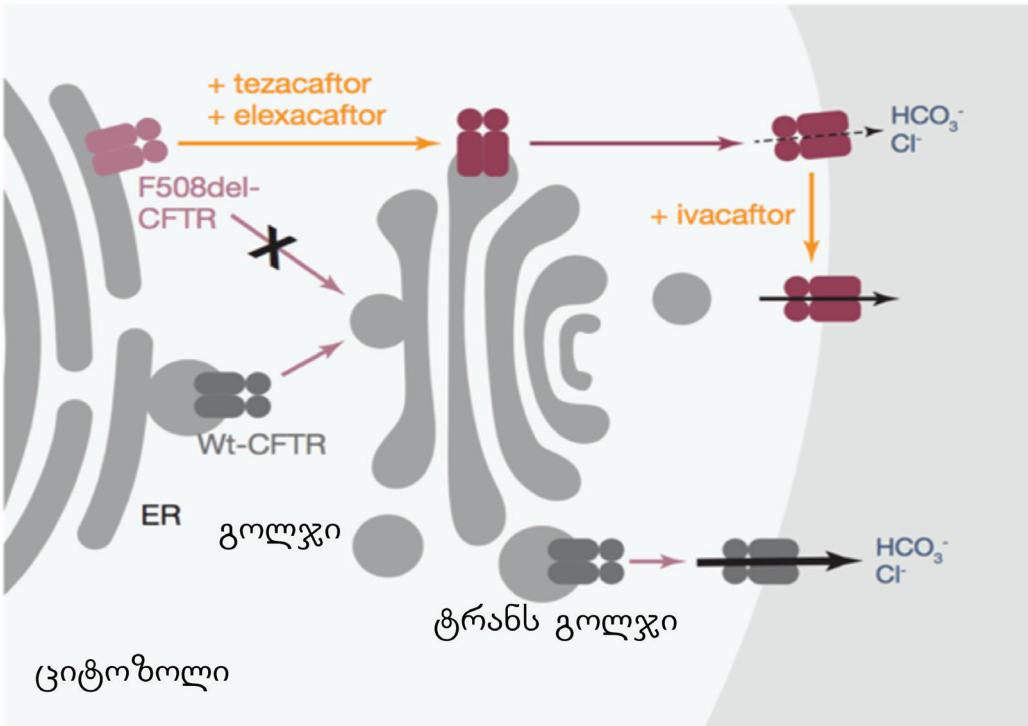
დაავადება (ფერმენტი)	ფერმენტით ჩანაცვლებითი თერაპია (ERT)	კლინიკური გამოყენების დამტკიცება (წელი/მარეგულირებელი სააგენტო)
გოშეს დაავადება (β-გლუკოცერებროზიდაზა)	Velaglucerase (VPRIV™)	2010-FDA, EMA; 2014-PMDA
	Taliglucerase (Elelyso™)	2012-FDA
	Imiglucerase (Cerezyme®)	FDA-1991, EMA-1997
ფაბრის დაავადება (α-გალაქტოზიდაზა)	Agalsidase α (Fabrazyme™)	2001-EMA
	Agalsidase β (Replagal™)	2003-FDA, EMA
	PRX-102 (pegunigalsidase alfa)	წარდგენილია 2022 to EMA
პომპეს დაავადება (α-გლუკოზიდაზა)	Aglucosidase (Myozyme™)	2006-FDA, EMA, PMDA
	Aglucosidase (Lumizyme™)	2010-FDA
	Avalglucosidase alfa (Nexviazyme®)	EMA-2021, FDA-2021
ჰარლერის სინდრომი, MPS I (α-L-იდურონიდაზა)	Laronidase (Aldurazyme™)	2003-FDA, EMA; 2006-PMDA
ჰანტერის სინდრომი, MPS II (იდურონატ-2-სულფატაზა)	Idursulfase (Elaprase™)	2006-FDA; 2007-EMA, PMDA
მორქიო A სინდრომი, PS IV A(N-ცეტილგალაქტოზამის 6-სულფატაზა)	Elosulfase Alfa (Vimzim™)	2014-FDA
მაროტო-ლამის სინდრომი, MPSVI (არილსულფატაზა B)	Galsulfase (Naglazyme™)	2005-FDA; 2006-EMA; 2008-PMDA
ლიზოსომური მჟავა ლიპაზას დეფიციტი (ლიზოსომური მჟავა ლიპაზა)	Sebelipase α (Kanuma™)	2015-FDA, EMA; 2016-PMDA
ცეროიდული ნეირონული ლიპოფუსცინოზი II ტიპი	cerliponase alpha (Brineura®)	2017-FDA and EMA
მუკოპოლისაქარიდოზი ტიპი VII (MPS VII)	Vestronidase alfa (Mepsevii™)	2017-FDA and EMA-2018

FDA, სურსათისა და წამლის ადმინისტრაცია (აშშ); EMA, ევროპის მედიკამენტების სააგენტო; PMDA, ფარმაცევტული და სამედიცინო მოწყობილობების სააგენტო

3.2 მცირე მოლეკულებით მკურნალობა

მცირე მოლეკულური პრეპარატები არის დაბალი მოლეკულური წონის მქონე ორგანული ნაერთები. არსებობს რამდენიმე უპირატესობა, რაც მცირე მოლეკულებს მნიშვნელოვან წამლად აქცევს თერაპიაში, როგორიცაა პერორალური მიღების შესაძლებლობა და უჯრედის მემბრანის გამტარიანობა, რაც მათ საშუალებას აძლევს მიაღწიონ კონკრეტულ ქსოვილსა და სამიზნეს. ამ მიზნით შეიძლება შეიქმნას მცირე მოლეკულური პრეპარატები, რათა მათ მოიპოვონ, მაგალითად, სპეციფიკური აფინურობა და სელექციურობა (სამიზნე, ქსოვილებში შეღწევა და განაწილება). მცირე მოლეკულური მედიკამენტების კვლევა და შემუშავება ყოველთვის იყო ფარმაცევტული კომპანიების ყურადღების ცენტრში და წამლების აღმოჩენისა და განვითარების ძირითადი ნაწილია. კომპიუტერულმა სკრინინგმა და ტექნოლოგიურმა მიღწევებმა ქიმიასა და ბიოლოგიაში გააუმჯობესა ახალი წამლების აღმოჩენა და შემუშავება, განსაკუთრებით მცირე მოლეკულების სფეროში, გარდა ამისა, ხელოვნური ინტელექტის (AI) დახმარებით ახალი წამლების კვლევა და განვითარება ბოლო ხანებში უფრო ფართომასშტაბიანი გახდა [19]. AI - ს შეუძლია გამოიყენოს მონაცემთა ბაზაში არსებული მონაცემები ლიტერატურული ინფორმაციის გასაანალიზებლად და ინტეგრირებისთვის, ასევე, შეუძლია ნაერთების სწრაფად იდენტიფიცირება და სკრინინგი, რომლებიც ეფექტურია იშვიათი დაავადებების სამკურნალოდ. მაგალითად, Benevolent Bio-მ (დიდი ბრიტანეთი) გამოიყენა ტექნოლოგიური პლატფორმა JACS 100 პოტენციური ნაერთებიდან 5 ნაერთის გამოსაკვლევად, რომლებსაც შეუძლიათ ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზის (ALS) მკურნალობა და დაადასტურა, რომ 4 მათგანი ეფექტური იყო მოტორული ნეიროდეგენერაციის სამკურნალოდ [20]. იშვიათი დაავადებების მკურნალობაში მცირე მოლეკულური წამლების წარმატება განპირობებულია მიზანმიმართული სკრინინგით და დაავადების მოდელების უკეთესი ხარისხით, მაგალითად, ცისტური ფიბროზის სამკურნალოდ Vertex-მა ჯერ შეიმუშავა CFTR კორექტორი ივაკაფტორი (FDA-მ დაამტკიცა 2012 წელს), რაც „ინ ვიტრო“ სკრინინგზე იყო დაფუძნებული. შემდეგ შეიქმნა ლუმაკაფტორისა და ივაკაფტორის დიფაზური ფორმულაცია, რომელიც ხელს უწყობს CFTR ტრანსპორტირებას, სავაჭრო სახელწოდებით ორკამბი (Orkambi) F508del მუტაციის მქონე CF პირების სამკურნალოდ. და ბოლოს, კომპანიამ შეიმუშავა ტრიკაფტას (Trikafta) სამმაგი ფორმულაცია, რომლის სამიზნეა ერთი ან ორივე F508del ალელი (სურათი 3.1)[21] .

CFTR მუტაციების დაახლოებით 5%, მათ შორის, G551D მუტაცია, არ ახდენს გავლენას CFTR არხის პროცესინგზე ან არხის აპიკალური უჯრედის ზედაპირზე გადატანაზე; თუმცა ისინი ხელს უშლიან არხის გახსნას (სურ. 3.1). 2012 წელს აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციისა და ევროპის მედიკამენტების სააგენტოს მიერ მინიმუმ ერთი G551D მუტაციის მქონე CF ≥ 6 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტების სამკურნალოდ დამტკიცებული პრეპარატი ივაკაფტორი იყო პირველი იმ მრავალი CFTR მოდულატორიდან, რომელიც ამჟამად არის შემუშავებული [22].



სურათი 3.1 Tricafta-ს მოქმედების მექანიზმი უჯრედულ დონეზე [22].

ნაჩვენებია, რომ CFTR მოდულატორები IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA და ELX/TEZ/IVA ეფექტურია არა მხოლოდ მსუბუქი და მძიმე CF-ის მქონე ადამიანებში, არამედ ფილტვების შორსწასული დაავადების მქონე პაციენტებშიც კი, როგორიცაა ფილტვის ტრანსპლანტაციის კანდიდატები. CFTR მოდულატორებით თერაპიის ყველაზე მნიშვნელოვანი ეფექტი შეიძლება გამოვლინდეს დაავადების რაც შეიძლება ადრეულ ეტაპზე, როდესაც ფილტვების დაზიანება მინიმალურია. FDA-ს მიერ CF-ით დაავადებულთა უმრავლესობისთვის დამტკიცდა CFTR მოდულატორებით სამმაგი კომბინირებული მკურნალობა, რის შედეგადაც ფილტვის სერიოზული დაავადების მქონე უფრო მეტი ადამიანი მიიღებს სარგებელს [23].

CF-ის გამომწვევი მექანიზმების მიზანმიმართული თერაპიის შემუშავებაში მნიშვნელოვანი პროგრესის მიუხედავად, ბევრი პაციენტი, რომელსაც აქვს F508del-ის ერთი ან ორი ასლი ან ორი, მძიმე ფენოტიპის გამომწვევი CFTR მუტაცია, მაინც ელოდება მათზე მორგებულ ეფექტურ მედიკამენტურ მკურნალობას. იმის გამო, რომ პაციენტების დაახლოებით 50%-ს აქვს ორი განსხვავებული CFTR მუტაცია, საჭიროა ერთზე მეტი დეფექტის გამოსწორება პერსონალიზებული კომბინირებული მკურნალობით. გარდა ამისა, სულ უფრო და უფრო ხშირად აღიარებენ, რომ ცისტური ფიბროზის კლინიკური ფანოტიპი და CFTR მოდულატორულ თერაპიაზე პასუხი შეიძლება დამოკიდებული იყოს არა მხოლოდ CFTR გენოტიპზე, არამედ ინდივიდის გენ-მოდიფიკატორებზე [23].

3.3 ალელსპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდები, მცირე ზომის ნუკლეინის მჟავების პრეპარატები

ბიოფარმაცევტული საშუალებების ინდუსტრიაში სწრაფად ვითარდება მცირე ნუკლეინის მჟავის პრეპარატები, რომლებიც შედგება სპეციფიკურად შემუშავებული თანამიმდევრობის მქონე ნუკლეოტიდებისგან. ბოლო წლებში ნუკლეინის მჟავის მოდიფიკაციისა და მიწოდების ვექტორების შემუშავების ტექნოლოგიებში მიღწეული წარმატებების გამო, მცირე ნუკლეინის მჟავების წამლები ახლა იშვიათი დაავადებების მკურნალობის ერთ-ერთი ეფექტური საშუალებაა [24]. მცირე ნუკლეინის მჟავის პრეპარატები ძირითადად მოიცავს ნუკლეინის მჟავის წამლებს, მათ შორის, ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდებს (ASO), მცირე ინტერფერენსულ რნმ-ს (siRNA), მიკრო-რნმ-ს (miRNA) [25]. როგორც გენეტიკური მოდიფიკაციების, ასევე ტრადიციული მედიკამენტების განვითარების გამო, მიღწევებია გენეტიკურად მემკვიდრული დაავადებების მკურნალობაშიც. მაგალითად, პრეპარატი ნუსინერსენი (Nusinersen) პირველი მედიკამენტია, რომელიც დამტკიცდა FDA-ს მიერ სპინალური კუნთოვანი ატროფიის (SMA) სამკურნალოდ. მისი მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს SMN2 გენის ტრანსკრიპციის შედეგად მიღებულ პირველად მატრიცულ რნმ-თან (mRNA) დაკავშირებაში, რის შედეგადაც იცვლება რნმ-ის სპლაისინგის პროცესი და ძლიერდება ნორმალური SMN ცილების ექსპრესია [26]. პრეპარატი მილასენი (Milasen) არის ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდი, რომელიც შეიცავს 22 ნუკლეოტიდს იგივე გლიკო-ქიმიური მოდიფიკაციებით, როგორც Nusinersenია, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ბატენის დაავადების სამკურნალოდ. ამჟამად მსოფლიოში იყიდება 14 მცირე ნუკლეინის მჟავის წამალი, მათ შორის, 9 ASO პრეპარატი, 4 siRNA წამალი და 1 ნუკლეინის მჟავა აპტამერი [27].

მათგან ოთხმოცი პროცენტი არის ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდური პრეპარატები, რომლებიც გამოიყენება იშვიათი გენეტიკური დარღვევების სამკურნალოდ, განსაკუთრებით, დუშენის კუნთოვანი დისტროფიისთვის. დუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD), ასევე ცნობილი, როგორც ფსევდოჰიპერტროფიული კუნთოვანი დისტროფია, არის კუნთოვანი დისტროფიის ყველაზე მკვეთრად გამოხატული სიმპტომების მქონე ფორმა (Brunetti et al., 2020). პრეპარატი ეტეპლირსენი (Eteplirsen), FDA-ს მიერ დამტკიცებული პირველი გენური თერაპია DMD-სთვის, არის ანტისენს ნუკლეოტიდური პრეპარატი, რომელიც სპეციალურად შექმნილია ეგზონ 51-ისთვის [28]. მცირე ნუკლეინის მჟავის მედიკამენტები განიხილება, როგორც წამლების ახალი კლასი, რომელთაც აქვთ მრავალი უპირატესობა მცირე მოლეკულურ პრეპარატებთან შედარებით, მათ შორის, მათ შეუძლიათ მრავალ, სხვა პრეპარატებისთვის მიუწვდომელ, დაზიანებულ ცილაზე დამიზნება, რაც ახალ იმედებს იძლევა იშვიათი დაავადებების მკურნალობაში.

3.4 გენური თერაპია და გენის რედაქტირება, CRISPR-Cas სისტემა

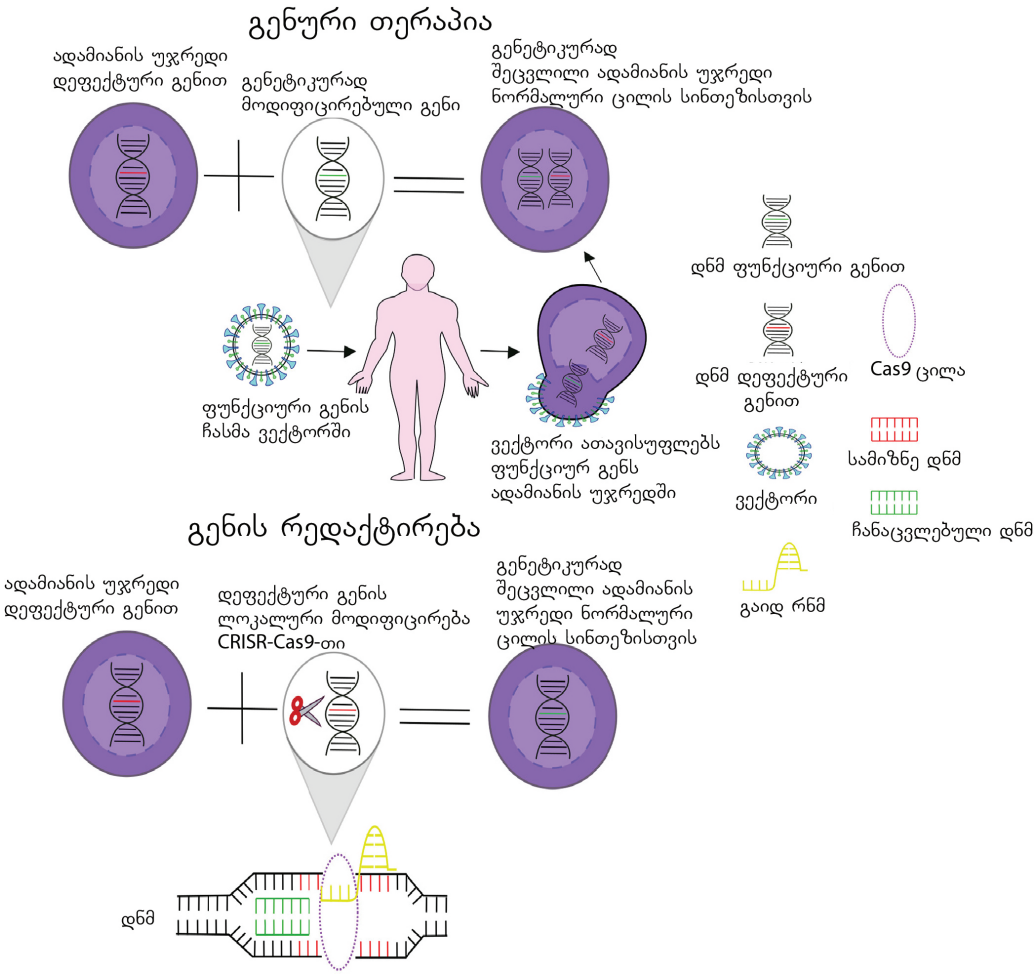
გენური თერაპიის ტექნოლოგია შემუშავებულია დეფექტური გენების გამოსასწორებლად, კონკრეტულად, პათოგენური გენის ფუნქციის შეცვლა, აღდგენა ან მოქმედების ინჰიბირება. გენური თერაპიის განვითარება დაიწყო მე-20 საუკუნის ბოლო მეოთხედში და მას შემდეგ იშვიათი გენეტიკური დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის იმედისმომცემია [29]. ძირითადი გამოყენებული ტექნოლოგიებია გენური თერაპია და გენის რედაქტირება [30] (სურათი 3.2). გენური თერაპია ამატებს დეფექტური გენის ფუნქციურ ვერსიას უჯრედებში, [31], ხოლო გენის რედაქტირება ასწორებს დეფექტურ გენს გენომში მოდიფიკაციის გზით მისი ფუნქციის აღსადგენად. ახალი ფუნქციური გენის დამატებით თუ დეფექტის გამოსწორებით შესაძლებელია დაავადების მიზეზის აღმოფხვრა და ამით ეფექტური მკურნალობის მიღწევა [30].

გლობალურად დამტკიცებული და კომერციულად ხელმისაწვდომია იშვიათი გენეტიკური დაავადებების დაახლოებით ოთხი გენური თერაპია [32]. პრეპარატი Glybera იყო გენური თერაპიის პირველი პროდუქტი, რომელიც 2012 წელს დამტკიცდა ევროპაში იშვიათი გენეტიკური დაავადების, ლიპოპროტეინ ლიპაზას დეფიციტის, სამკურნალოდ. თუმცა ის ბაზრიდან ამოღებულ იქნა 2017 წელს, რაც არ იყო დაკავშირებული უსაფრთხოების საკითხებთან; ეს იყო უკიდურესად ძვირი მკურნალობა, რომელიც არ სთავაზობდა პაციენტებს ხანგრძლივ სარგებელს [33]. პრეპარატი ლუქსტურნა (Luxturna) გახდა 2017 წელს FDA-ს მიერ დამტკიცებული პირველი გენური თერაპია იშვიათი გენეტიკური დაავადების, ლებერის თანდაყოლილი ამავროზის, სამკურნალოდ. 2019 წელს კიდევ ერთი გენური თერაპია დამტკიცდა FDA-ს მიერ, კერძოდ, ზოლგენსმა (Zolgensma) სპინალური კუნთოვანი ატროფიისთვის [34].

გენური თერაპიის ეფექტურობა - რომელიც იყენებს ვექტორს ფუნქციური გენის უჯრედში გადასატანად - პირდაპირ კავშირშია ვექტორების უნართან, გადაიტანონ გენი ონკოგენების გააქტიურების ან იმუნური და ანთებითი რეაქციების წარმოქმნის გარეშე [35]. გენური თერაპიის კლინიკურ კვლევებში ადგილი ჰქონდა ონკოგენების გააქტიურებას, რომლის დროსაც პაციენტებს განუვითარდათ T-უჯრედოვანი ლიმფობლასტური ლეიკემია, რაც დაკავშირებულია მკურნალობაში გამოყენებულ ვირუსულ ვექტორთან, ამ შემთხვევაში, რეტროვირუსთან [36]. მეორეს მხრივ, იმუნურმა და ანთებითმა რეაქციებმა შეიძლება შეამციროს მკურნალობის ეფექტურობა და, უფრო მეტიც, შეუძლებელი გახადოს, ვინაიდან პაციენტის იმუნურმა სისტემამ შეიძლება ამოიცნოს და გაანეიტრალოს ვირუსული ვექტორები [37].

გენის რედაქტირებისთვის ვექტორის ტიპი ასევე მნიშვნელოვანია, რადგან ის პასუხისმგებელია უჯრედში ნუკლეაზას უსაფრთხოდ მიწოდებაზე [39].

პირველი CRISPR-ზე დაფუძნებული თერაპია, რომელიც კლინიკურ კვლევებში გავიდა, იყენებდა ადენოასოცირებულ ვირუსს (AAV5) Cas9 ფერმენტის მისაწოდებლად, რომელიც იწვევდა იშვიათი გენეტიკური დაავადების, ლებერის



სურათი 3.2 გენური თერაპიის და გენის რედაქტირების მიდგომები [38].

თანდაყოლილი ამავროზის, გამომწვევი გენის, CEP290-ის მუტაციას [40]. თუმცა AAV ვექტორებს აქვთ შეზღუდული ტევადობა და შესაძლოა არ იყოს შესაფერისი უფრო დიდი ნუკლეაზების გადასატანად, როგორიცაა ზოგიერთი CRISPR-Cas სისტემა. ლენტივირუსის ვექტორები არის ალტერნატივა, რადგან მათ აქვთ უფრო მაღალ ტევადობა, მაგრამ უფრო მაღალი რისკი, გამოიმუშაონ მიზანს აცდენილი ეფექტები. არავირუსულ ვექტორებს აქვთ შეფუთვის უფრო მაღალი ტევადობა და უფრო ტოლერანტულია იმუნური სისტემის მიმართ, ვიდრე ვირუსული ვექტორები, მაგრამ ამ უპირატესობების მიუხედავად, ისინი ნაკლებად გამოიყენება გენის რედაქტირების კვლევაში [40].

გენის რედაქტირების ტექნიკა ჯერ კიდევ კლინიკური კვლევების ეტაპზეა, მაგრამ მისი პოტენციალი ჩაანაცვლოს, ამოიღოს ან დაამატოს ფრაგმენტები დნმ-ში დეფექტური გენის გამოსასწორებლად უკვე კარგად არის ნაჩვენები ცხო-

ველურ მოდელებში [41]. კლინიკური კვლევის ორი მაგალითია SB-FIX და CTX001. პირველი არის კანდიდატი თერაპია, რომელიც იყენებს თუთიის თითების ნუკლეაზას (ZFN) და მიმდინარეობს კლინიკური კვლევები ჰემოფილიაზე, ხოლო მეორე არის კანდიდატი თერაპია, რომელიც იყენებს CRISPR-Cas9-ს და ტესტირება ხდება თალასემიისა და ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადებისთვის (SCD). ამ უკანასკნელ კვლევაში მონაწილეობდა ორი პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდათ ალელური რედაქტირების მაღალი დონე ძვლის ტვინში და სისხლში, ფეტალური ჰემოგლობინის დონის მომატება, ტრანსფუზიის დამოუკიდებლობა და SCD-ის მქონე პაციენტში ვაზო-ოკლუზიური ეპიზოდების ელიმინაცია [42]. სხვა ტექნოლოგიებთან შედარებით CRISPR-Cas9 ითვლება გენის რედაქტირების ყველაზე პერსპექტიულ ინსტრუმენტად, რომელიც ნაკლებად რთული, უფრო ზუსტი და იაფია [41].

3.5 უჯრედული თერაპია

ღეროვან უჯრედებზე დაფუძნებული თერაპია განისაზღვრება, როგორც დაავადების ან სამედიცინო მდგომარეობის ნებისმიერი მკურნალობა, რომელიც ფუნდამენტურად გულისხმობს ადამიანის ნებისმიერი ტიპის სიცოცხლისუნარიანი ღეროვანი უჯრედების გამოყენებას, მათ შორის, ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების (ESCs), ინდუცირებული ღეროვანი უჯრედების (iPSCs) და ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების (აუტოლოგიური და ალოგენური თერაპიისთვის) გამოყენებას [43].

თუმცა ღეროვან უჯრედებზე დაფუძნებული თერაპიის სირთულე ხშირად მკვლევრებს უბიძგებს ღეროვანი უჯრედების სტაბილური, უსაფრთხო და ადვილად მისაწვდომი წყაროს ძიებაში, რომელსაც აქვს რამდენიმე უჯრედულ ხაზად დიფერენცირების პოტენციალი. ამრიგად, უაღრესად მნიშვნელოვანია გულდასმით შეირჩეს ღეროვანი უჯრედების ტიპი, რომელიც შესაფერისია კლინიკური გამოყენებისთვის [44]. ამჟამად კლინიკური მიზნებისთვის სამი ტიპის ღეროვანი უჯრედი გამოიყენება, მათ შორის, ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები (HSCs), რომელთაც შეუძლიათ აღადგინონ სისხლის სისტემა ძვლის ტვინის გადანერგვის შემდეგ; რქოვანას ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც გამოიყენება რქოვანას ეპითელიუმის რეგენერაციისთვის, და კანის ღეროვანი უჯრედები [45].

ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია (HSCT) არის მკურნალობის მეთოდი, რომელიც იყენებს ადამიანის უჯრედებს იმუნური სისტემის მოდულაციისთვის [46]. HSCT-ის რამდენიმე გზა არსებობს, მათ შორის, ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია, პერიფერიული ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია და ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა. კლინიკურმა პრაქტიკამ აჩვენა, რომ ჭიპლარის სისხლს აქვს სასარგებლო ეფექტი იშვიათი დაავადებების სამკურნალოდ [47]. კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ჭიპლარის სისხლის ღეროვან უჯრედებს (UCBT) აქვთ მნიშვნელოვანი ეფექტურობა პირველადი იშვიათი დაავადებების მკურნალობაში, მაგრამ ნელი იმუნუ-

რი რეაქცია და ციტომეგალოვირუსის (CMV) ინფექციის მაღალი მაჩვენებელი ის დეფექტებია, რომელთა გათვალისწინება აუცილებელია ღეროვანი უჯრედებით თერაპიისთვის. მიუხედავად ამისა, ჭიპლარის სისხლის გამოყენება საკმაოდ იმედისმომცემია ისეთი იშვიათი დაავადებების სამკურნალოდ, როგორიცაა, მაგალითად, პირველადი იმუნოდეფიციტის სინდრომი, მეტაქრომატული ლეიკოდისტროფია, ქრონიკული გრანულომატოზი, IgE სინდრომი და ა.შ. გარდა ამისა, საკმაოდ კარგი თერაპიული ეფექტი იქნა მიღწეული ზოგიერთი ლიზოსომური დაგროვების დაავადების მკურნალობის დროს (გოშეს დაავადება, ნიმან-პიკის დაავადება და სხვ.) [48].

გოშეს დაავადება არის ყველაზე გავრცელებული ლიზოსომური დაგროვების აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა, რომელიც გამოწვეულია გლუკოცერებროზიდაზას დეფიციტით [49]. ამ დაავადების მკურნალობა ძირითადად მოიცავს ფერმენტის ჩანაცვლებით თერაპიას (ERT), თუმცა ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის გამოყენებას შეუძლია ფერმენტების მუდმივი წყარო უზრუნველყოს გოშეს დაავადების მქონე პაციენტებისთვის და უფრო იაფი პროცედურაა ფართოდ გამოყენებულ ინტერვენციულ ERT-თან შედარებით [50].

3.6 ანტისხეულებით თერაპია

ანტისხეულებით თერაპია არის ერთგვარი პასიური იმუნიტეტის გამომუშავება, ანუ ადამიანის ორგანიზმი პასიურად იღებს ანტისხეულებს, რითაც იძენს სპეციფიკურ იმუნიტეტს. Muronomab-CD3 არის პირველი თერაპიული მონოკლონური ანტისხეული (mAb), რომელიც დამტკიცდა ორგანოს ალოგრაფტის უკუგდებისთვის 1986 წელს [51]. ანტისხეულები არეგულირებენ სიგნალების გადაცემას, რის შედეგადც წარმოიქმნება ციტოტოქსიური ან მანეიტრალებელი ცირკულირებადი ფაქტორები [51]. პრეპარატი კაპლაციზუმაბი (Cablivi) პირველი ნანონაწილაკების შემცველი პრეპარატია, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას შეძენილი თრომბოციტოპენიური პურპურის დიაგნოზის მქონე ზრდასრული პაციენტების სამკურნალოდ. 2018 წელს პრეპარატი მარკეტინგისთვის დაამტკიცა ევროკომისიამ (EC). ანტისხეულებით თერაპია თავდაპირველად შემუშავებული იყო პაციენტების უფრო დიდი პოპულაციის ჩვენებისთვის და შემდეგ გავრცელდა ზოგიერთი იშვიათი დაავადების ჩვენებაზე. მაგალითად, Alexion Pharm-ის პრეპარატი სოლირისი (Soliris) კომპლემენტის ცილის C5-ის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც პირველად დაამტკიცა FDA-მ 2007 წელს პაროქსიზმული ჰემოგლობინურიის სამკურნალოდ [52]. გარდა ამისა, სოლირისი დამტკიცებულია ორი სხვა იშვიათი დაავადების სამკურნალოდაც, რომლებიც მჭიდრო კავშირშია კომპლემენტის სისტემასთან: ატიპიური ჰემოლიზური ურემიული სინდრომი და მიასთენია გრავისი [52]. ანტისხეულების მკურნალობის მთავარი სარგებელი არის მისი მაღალი სპეციფიკა, რაც ამცირებს მცირე მოლეკულების ფორმულაციებში გავრცელებული არამიზნობრივი ტოქსიკურობის რისკს და გადამწყვეტია იშვიათი დაავადების სამკურნალოდ.

3.7 იშვიათი დაავადებების სამკურნალო ზოგიერთი ახალი პრეპარატი

2023 წლის 10 მარტს, Acadia Pharmaceuticals-მა განაცხადა, რომ მათი საკვლევი პრეპარატი, ტროფინეტიდი (Trofinetide), დამტკიცდა აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციის (FDA) მიერ რეტის სინდრომის სამკურნალოდ. პრეპარატი, რომელიც ბაზარზე გაიყიდება DAYBUE™ სახელწოდებით, სავარაუდოდ, კომერციულად ხელმისაწვდომი იქნება 2023 წლის აპრილის ბოლოს შეერთებულ შტატებში [55].

ტროფინეტიდი არის რეტის სინდრომის პირველი სამკურნალო საშუალება, რომელმაც მიიღო FDA-ს ნებართვა. ის დამტკიცებულია რეტის სინდრომის სამკურნალოდ ორი წლის და უფროსი ასაკის პირებში. პრეპარატი მცირე მოლეკულების კატეგორიაა, რომელიც არის ბუნებრივად არსებული ტრიპეპტიდის, გლიპრომატის (ასევე ცნობილი როგორც გლიცინი-პროლინი-გლუტამატი (GPE)), სინთეზური ანალოგი. ტროფინეტიდი განაპირობებს თავის ტვინში ანთებითი პროცესების შემცირებას, გარკვეული ტიპის უჯრედების ზედმეტად გააქტიურების დათრგუნვით და ბუნებრივად არსებული ცილის, IGF-1, რაოდენობის გაზრდით. კვლევებში მონაწილეებში, რომლებიც იღებდნენ Trofinetide-ს, გაუმჯობესდა რამდენიმე საკვანძო დომენი, მათ შორის სოციალური კომუნიკაციის, მოტორული უნარებისა და სუნთქვის ჩათვლით [56].

2023 წლის თებერვალში FDA-ს მიერ დამტკიცდა პრეპარატი Skyclarys (ომაველოქსოლონი), რომელიც აფერხებს ფრიდრიხის ატაქსიის (FA) პროგრესირებას და არის ამ დაავადების პირველი და ერთადერთი დამტკიცებული სამკურნალო საშუალება (მცირე მოლეკულების კატეგორია) 16 წლის და უფროსი ასაკის მოზრდილებში [57]. ომაველოქსოლონი (RTA-408) არის ნახევრად სინთეზური ოლეანანის ტრიტერპენოიდი ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო თვისებებით. ომაველოქსოლონი მოქმედებს როგორც ბირთვული ფაქტორის მსგავსი (Nrf2) აქტივატორი, ტრანსკრიპციის ფაქტორი, რომელიც ამცირებს ოქსიდაციურ სტრესს. ფრიდრიხის ატაქსია, არის გენეტიკური დაავადება, რომელიც მოიცავს მიტოქონდრიის დისფუნქციას, სადაც Nrf2 მექანიზმი დაქვეითებულია და Nrf2 აქტივობა დაბალია. ამიტომ, Nrf2 აქტივატორების გამოყენება წარმოადგენს თერაპიულ უპირატესობას პაციენტების ამ ჯგუფში [56].

აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციამ 2021 წლის ნოემბერში დაამტკიცა ვოსორიტიდის (Voxzogo) ინექცია აქონდროპლაზიის სამკურნალოდ ხუთი წლის და უფროსი ასაკის ბავშვებში ღია ზრდის ზონებით. პრეპარატი დაჩქარებული წესით იქნა დამტკიცებული, რაც საშუალებას იძლევა შუალედური კლინიკური კვლევების საფუძველზე უფრო ადრე დამტკიცდეს წამლები, რომლებიც გამოიყენება სერიოზული მდგომარეობებისას. ამ პრეპარატის განაცხადმა მიიღო პრიორიტეტული განხილვის მარკირება. აქონდროპლაზია არის გენეტიკური მდგომარეობა, რომელიც იწვევს ძლიერ ტანდაბლობას და არაპროპორციულ ზრდას. აქონდროპლაზიით დაავადებული ზრდასრული ადამიანის საშუალო სიმაღლე დაახლოებით 120 (ქალებში)-დან 140 (მამაკაცებში)სმ-მდეა.

აქონდროპლაზიის მქონე ადამიანებს აქვთ ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 3 (FGFR3) გენის პათოგენური ვარიანტი, რის გამოც დარღვეულია ძვლის ნორმალური ზრდა. Voxzogo უკავშირდება სპეციფიკურ რეცეპტორს, ნატრიურეზულ პეპტიდურ რეცეპტორი-B-ს, რის შედეგადაც ხდება ძვლის ზრდის სტიმულირება [55].

ევრისდი (risdiplam) არის პრეპარატი, რომელიც დამტკიცებულია სპინალური კუნთოვანი ატროფიით (SMA) დაავადებული ორი თვის და უფროსი ასაკის პაციენტების სამკურნალოდ [55]. სპინალური კუნთოვანი ატროფია მძიმე გენეტიკური, პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა, რომლის დროსაც ზიანდება ალფა მოტორული ნეირონები ზურგის ტვინის წინა რქებში. SMA დაახლოებით 11 000- დან 1 ახალშობილს აღენიშნება მსოფლიოში. უმეტესად დიაგნოსტირდება ბავშვთა ასაკში და ჩვილი ბავშვების სიკვდილობის ყველზე გავრცელებულ გენეტიკურ მიზეზს წარმოადგენს.

SMA-ს გამომწვევია SMN1 გენის მუტაცია, რის შედეგადაც SMN ცილის გამომუშავება მცირდება. SMN ცილა ორგანიზმში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუნთოვანი სისტემის ფუნქციონირებისთვის. დაავადების სიმძიმე და სიმპტომები მის ტიპზეა დამოკიდებული. 2022 წლის აპრილიდან სპინალური კუნთოვანი ატროფიის მკურნალობა პრეპარატით ევრისდი პაციენტებისთვის ხელმისაწვდომი გახდა საქართველოში და სრულიად ფინანსდება საელმწიფოს მიერ, რაც მნიშვნელოვანი წინგადადგმული ნაბიჯია, როგორც პაციენტებისთვის, ისე ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლებისთის [57].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Platt FM. Emptying the stores: lysosomal diseases and therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov 2018;17:133-50
2. Pandey MK, Burrow TA, Rani R, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. Nature 2017;543:108-12.
3. Wraith JE. Lysosomal disorders. Semin Neonatol 2002;7:75-83.
4. Solomon M, Muro S. Lysosomal enzyme replacement therapies: historical development, clinical outcomes, and future perspectives. Adv Drug Deliv Rev 2017;118:109-34.
5. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. Ital J Pediatr 2018;44:120.
6. Brady. R. O., Tallman J, F., Johnson W. G., Gal A. E., Leahy W. R., Quirk J. M., et al. (1973). Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. N. Engl. J. Med. 289, 9–14.
7. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. Ital J Pediatr 2018;44:120.

8. Silva AKA, Sagné C, Gazeau F, Abasolo I. Enzyme replacement therapy: current challenges and drug delivery prospects via extracellular vesicles. Rare Disease and Orphan Drugs Journal. 2022; 1(3):13. http://dx.doi.org/10.20517/rdodj.2022.09
9. Turner CT, Hopwood JJ, Brooks DA. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I: altered distribution and targeting of alpha-L-iduronidase in immunized rats. Mol Genet Metab 2000;69:277-85.
10. Solomon M, Muro S. Lysosomal enzyme replacement therapies: historical development, clinical outcomes, and future perspectives. Adv Drug Deliv Rev 2017;118:109-34.
11. Kishnani PS, Dickson PI, Muldowney L, et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. Mol Genet Metab 2016;117:66-83.
12. Le SQ, Kan SH, Clarke D et al. A humoral immune response alters the distribution of enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis type I. Mol Ther Methods Clin Dev 2018;8:42-51.
13. Neuwelt E, Abbott NJ, Abrey L, et al. Strategies to advance translational research into brain barriers. Lancet Neurol 2008;7:84-96.
14. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. Ital J Pediatr 2018;44:120.
15. Safary A, Akbarzadeh Khiavi M, Mousavi R, Barar J, Rafi MA. Enzyme replacement therapies: what is the best option? Bioimpacts 2018;8:153-7.
16. Del Grosso A, Galliani M, Angella L, et al. Brain-targeted enzyme-loaded nanoparticles: A breach through the blood-brain barrier for enzyme replacement therapy in Krabbe disease. Sci Adv 2019;5:eaax7462.
17. Santi M, Finamore F, Cecchettini A, et al. Protein delivery by peptide-based stealth liposomes: a biomolecular insight into enzyme replacement therapy. Mol Pharm 2020;17:4510-21.
18. Seras-Franzoso J, Díaz-Riascos ZV, Corchero JL, et al. Extracellular vesicles from recombinant cell factories improve the activity and efficacy of enzymes defective in lysosomal storage disorders. J Extracell Vesicles 2021;10:e12058.
19. Tripathi MK, Nath A, Singh TP, Ethayathulla AS, Kaur P. Evolving scenario of big data and Artificial Intelligence (AI) in drug discovery. Mol Divers. 2021 Aug;25(3):1439-1460. doi: 10.1007/s11030-021-10256-w. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34159484; PMCID: PMC8219515.
20. Liu Q. (2018). Artificial intelligence and drug discovery. Acad. J. Second Mil. Med. Univ. 39, 869–872. 10.16781/j.0258-879x.2018.08.0869
21. Zaher A., ElSaygh J., Elsori D., ElSaygh H., Sanni A. (2021). A review of Trikafta: Triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. Cureus 13, e16144. 10.7759/cureus.16144
22. Cystic Fibrosis Foundation Drug Development Pipeline. https://www.cff.org/Trials/Pipeline. Accessed March 16, 2023

23. Zaher A, ElSaygh J, Elsori D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. Cureus. 2021 Jul 3;13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144. PMID: 34268058; PMCID: PMC8266292.
24. Barkau C. L., O'Reilly D., Eddington S. B., Damha M. J., Gagnon K. T. (2021). Small nucleic acids and the path to the clinic for anti-CRISPR. Biochem. Pharmacol. 189, 114492. 10.1016/j.bcp.2021.114492
25. Yamada Y. (2021). Nucleic acid drugs—current status, issues, and expectations for exosomes. Cancers 13, 5002. 10.3390/cancers13195002
26. Finkel R. S., Chiriboga C. A., Vajsar J., Day J. W., Montes J., De Vivo D. C., et al. (2021). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: Final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. Lancet. Child. Adolesc. Health 5, 491–500. 10.1016/s2352-4642(21)00100-0
27. Mitchell P., Liew G., Gopinath B., Wong T. Y. (2018). Age-related macular degeneration. Lancet 392, 1147–1159. 10.1016/s0140-6736(18)31550-2
28. Rowel L. K., Rika M., Toshifumi Y. (2017). Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Drug Des. devel. Ther. 11, 533–545. 10.2147/DDDT.S97635
29. Khamsi R. Gene therapy could offer an inclusive cure for cystic fibrosis. Nature 2020; 583: S12–S14.
30. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, et al. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. Front Pharmacol 2019; 10: 121.
31. Martinez-Fernandez De La Camara C, Nanda A, Salvetti AP, et al. Gene therapy for the treatment of X-linked retinitis pigmentosa. Expert Opin Orph Drug 2018; 6: 167–177.
32. Huml RA. Rare disease drug development. Cham: Springer International Publishing, 2021.
33. Senior M. After Glybera's withdrawal, what's next for gene therapy? Nat Biotechnol 2017; 35: 491–492.
34. Prado DA, Acosta-Acero M, Maldonado RS. Gene therapy beyond luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease. Curr Opin Ophthalmol 2020; 31: 147–154.
35. Parsons D, Donnelley M. Will airway gene therapy for cystic fibrosis improve lung function? New imaging technologies can help us find out. Hum Gene Ther 2020; 31: 973–984.
36. Ahmed B, Zafar M, Qadir MI. Review: oncogenic insertional mutagenesis as a consequence of retroviral gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency disease. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2019; 29: 511–520.
37. Yan Z, McCray PB, Engelhardt JF. Advances in gene therapy for cystic fibrosis lung disease. Hum Mol Genet 2019; 28: R88–R94.

38. Braga LAM, Conte Filho CG, Mota FB. Future of genetic therapies for rare genetic diseases: what to expect for the next 15 years? Therapeutic Advances in Rare Disease. 2022;3.
39. Shim G, Kim D, Park GT, et al. Therapeutic gene editing: delivery and regulatory perspectives. Acta Pharmacol Sin 2017; 38: 738–753.
40. First CRISPR therapy dosed. Nat Biotechnol 2020; 38: 381–382.
41. Pradhan A, Kalin TV, Kalinichenko VV. Genome editing for rare diseases. Curr Stem Cell Rep 2020; 6: 41–51.
42. A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Severe Sickle Cell Disease; Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745287. Accessed March 16, 2023
43. Zhang FQ, Jiang JL, Zhang JT, et al. Current status and future prospects of stem cell therapy in Alzheimer's disease. Neural Regen Res 2020;15:242. 10.4103/1673-5374.265544
44. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. Cell Stem Cell 2015;17:11-22. 10.1016/j.stem.2015.06.007
45. De Luca M, Aiuti A, Cossu G, et al. Advances in stem cell research and therapeutic development. Nat Cell Biol 2019;21:801-11. 10.1038/s41556-019-0344-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Alessandrini M., Preynat-Seauve O., Briun K. D., Pepper M. S. (2019). Stem cell therapy for neurological disorders. South Afr. Med. J. = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 109, 70–77. 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009
47. Islami M., Soleimanifar F. (2020). A review of evaluating hematopoietic stem cells derived from umbilical cord blood's expansion and homing. Curr. Stem Cell Res. Ther. 15, 250–262. 10.2174/1574888X15666200124115444
48. Chen K., Jiang H., Zhang N. (2017b). Evaluation of short-term efficacy ofumbilical cord transplantation in the treatment of rare disease. China Pediatr. Blood Cancer 22, 240–245.
49. Bahnson A. B., Nimgaonkar M., Fei Y., Boggs S. S., Barranger J. A., Ohashi T., et al. (1994). Transduction of CD34+ enriched cord blood and Gaucher bone marrow cells by a retroviral vector carrying the glucocerebrosidase gene. Gene Ther. 1, 176–184.
50. Somaraju U. R., Tadepalli K. (2017). Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. Cochrane Database Syst. Rev. 10, CD006974. 10.1002/14651858.CD006974.pub4
51. Buss N. A., Henderson S. J., Mcfarlane M., Shenton J. M., De Haan L. (2012). Monoclonal antibody therapeutics: History and future. Curr. Opin. Pharmacol. 12, 615–622. 10.1016/j.coph.2012.08.001
52. António L., Grilo A. M., Mantalaris A. (2019). The increasingly human and profitable monoclonal antibody market. *Trends Biotechnol.* 37, 9–16. 10.1016/j.tibtech.2018.05.014

53. Kulagin Aleksandr P. V., Elena L., Elena G., Oksana M., Eugene Z., Dmitry K., et al. (2019). Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 134, 3748. 10.1182/blood-2019-125693
54. Bernuy-Guevara C., Chehade H., Muller Y. D., Vionnet J., Cachat F., Guzzo G., et al. (2020). The inhibition of complement system in formal and emerging indications: Results from parallel one-stage pairwise and network meta-analyses of clinical trials and real-life data studies. *Biomedicines* 8, E355. 10.3390/biomedicines8090355
55. Available at: https://www.fda.gov/ Accessed April 9, 2023
56. Available at: https://go.drugbank.com/drugs/DB06045. Accessed April 9,2023
57. Available at: https://friedreichsataxianews.com/ Accessed April 9,2023
58. Available at: https://www.moh.gov.ge/uploads/guidelines/2022/04/08/507b51ff7009be85ce8a9cf8365a59da.pdf Accessed April 9,2023

თავი

იშვიათი დაავადებების სკრინინგი, პრენატალური სკრინინგი და დიაგნოზირება 4

აბრევიატურები:

CVS, ქორიონული ხაოს სინჯი
FBS, ნაყოფის სისხლის აღება
hCG, ქორიონული გონადოტროპინი
IUGR, საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება
IVF, ინ ვიტრო განაყოფიერება
NBS, ახალშობილთა სკრინინგი
NIPS, არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი
NT, კისრის ნაოჭის გამჭვირვალობა
PAPP-A, ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმური ცილა A
PGD, პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოზირება

შესავალი

იშვიათი დაავადებების ახალშობილთა სკრინინგი (NBS) პირველად 50 წელზე მეტი ხნის წინ დაიწყო ფენილკეტონურიაზე და თეი-საქსის დაავადებაზე, ხოლო მატარებლის სკრინინგი - ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიასა და β-თალასემიაზე [1]. NBS-ის უპირველესი მიზანია ბავშვების ჯანმრთელობის გაუმჯობესება და დაავადებასთან ასოცირებული გართულებების პრევენცია, ხოლო მატარებლის სკრინინგი რეპროდუქციული არჩევანის საშუალებას იძლევა. მიუხედავად იმისა, რომ სკრინინგი შეიძლება იყოს სასარგებლო, მას ასევე აქვს ზიანის მიყენების პოტენციალი და, შესაბამისად, საჭიროა გადაწყვეტილებების მიღება, ღირს თუ არა კონკრეტული სკრინინგის ჩატარება. ეს გადაწყვეტილებები, როგორც წესი, ეფუძნება სკრინინგის პრინციპებსა და კრიტერიუმებს. როგორც მკურნალობაზე, ასევე ტესტზე ორიენტირებულმა ტექნოლოგიურმა განვითარებამ განაპირობა ახალშობილთა სკრინინგისა და მატარებლის სკრინინგის გაფართოება. ცნობილია, რომ თანდაყოლილი ანომალიები ახალშობილთა დაახლოებით 2%-ში ვლინდება. ამ ანომალიებიდან ბევრი მათგანი შესაძლებელია გამოვლინდეს დაბადებამდე ულტრაბგერითი გამოკვლევის შემდეგ ან დიაგნოზირდეს ინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტიკური ტესტის შედეგად, როგორიცაა ქორიონის ხაოს სინჯის აღება (CVS) ან ამნიოცენტეზი [2]. ამ თავში განხილულია პრენატალური სკრინინგის და დიაგნოზირების, NBS-ისა და მატარებლის სკრინინგის პრინციპები, მისი გაფართოების შესაძლებლობები და მათზე დაფუძნებული გადაწყვეტილების მიღება.

4.1 პრენატალური სკრინინგი

პრენატალური სკრინინგი მოიცავს ერთ ან მეტ არაინვაზიურ ტესტს (როგორც ულტრასონოგრაფიულს, ისე სხვადასხვა ცილისა და ჰორმონის განსაზღვრას) ზოგიერთი ფართოდ გავრცელებული თანდაყოლილი დეფექტის გამოსავლენად, მაგ., ანეუპლოიდიები, ნერვული მილის დეფექტები და სხვა სტრუქტურული ანომალიები ისეთ ორსულებში, რომელთაც თანდაყოლილი დეფექტის ან გენეტიკური დაავადების მქონე შვილის ყოლის მაღალი რისკი არ აქვთ [2].

პრენატალურ სკრინინგს უფრო მეტი სარგებელი მოაქვს დედისთვის და ნაკლები ნაყოფისთვის. პრენატალური სკრინინგი საშუალებას აძლევს დედას იცოდეს, აქვს თუ არა მის ნაყოფს გარკვეული მდგომარეობა და დადებითი შედეგის შემთხვევაში, მოემზადოს ბავშვის დაბადებისთვის ან მიიღოს ორსულო-

ბის შეწყვეტის გადაწყვეტილება. სკრინინგის სარგებელი ნაყოფისთვის ნაკლებად ხშირია, თუმცა გარკვეული პირობების შემთხვევაში, როგორიცაა ნაყოფის ანემია, შესაძლებელია საშვილოსნოსშიდა მკურნალობა. თუმცა სკრინინგთან დაკავშირებული მრავალი რისკიც არსებობს. ყველა სკრინინგ ტესტს აქვს ცრუ დადებითი და ცრუ უარყოფითი გამოვლენა. ცრუ დადებითმა შედეგებმა შეიძლება განაპირობოს ინვაზიური დიაგნოსტიკური პროცედურების ჩატარების საჭიროება, რომლებსაც აქვთ საკუთარი რისკი დედისა და ნაყოფისთვის. მრავალრიცხოვანმა კვლევამ აჩვენა, რომ დადებითი შედეგები ზოგადად, ცრუ თუ ჭეშმარიტი, იწვევს მშობლების შფოთვასა და სტრესს, ამიტომ ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ არჩეული იყოს სკრინინგის ტესტები მაქსიმალური მგრძნობელობითა და სპეციფიკით [4].

ტრადიციული სკრინინგი ხორციელდება ბიოქიმიური და ულტრაბგერითი ტესტების საშუალებით, რომლებმაც შეიძლება გამოავლინონ ქრომოსომული ანომალიების და ნერვული მილის დეფექტების მაღალი რისკის მქონე ნაყოფები. ტესტები მოიცავს პირველ ტრიმესტრში (ორსულობის 11-14 კვირა) დედის შრატში ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (hCG) და ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმური ცილა A-ს (PAPP-A) დონის განსაზღვრას, ასევე კისრის ნაოჭის (nuchal translucency - NT) ულტრასონოგრაფიულ კვლევას, რომელიც განისაზღვრება კისრის მალების დორსალურ მხარეს არაექოგენური ზონის სისქის გაზომვით კანსა და რბილ ქსოვილებს შორის და გამოწვეულია ნაყოფის კისრის კანქვეშა შეშუპებით. NT-ის მომატება ხშირად გვხვდება 21-ე, მე-13 და მე-18 ტრისომიების და 45,X-იან ნაყოფებში. მეორე ტრიმესტრში (ორსულობის 15-22 კვირა) ოთხმაგ სკრინინგ ტესტს (α-ფეტოპროტეინი, hCG, ესტრიოლი და ინჰიბინ A-ს დონეები) შეუძლია დაუნის სინდრომის და ნერვული მილის დეფექტების იდენტიფიცირება (ცხრილი 4.1). აღნიშნული სკრინინგის დადებით შედეგს, როგორც წესი, მოჰყვება მაღალი გარჩევადობის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, ქორიონული ხაოს სინჯის აღება ან ამნიოცენტეზი, გენეტიკური ტესტირება (ქრომოსომის ანალიზი ან მიკროარეი) და გენეტიკური კონსულტაცია (სურათი 4.1) [4, 5]. შემდგომი თაობის სექვენირების (NGS) ტექნოლოგიები საშუალებას იძლევა განხორციელდეს დედის სისხლის ნიმუშის კვლევა, რომელსაც ასევე უწოდებენ უჯრედებისგან თავისუფალი დნმ-ის ნაყოფის პრენატალურ სკრინინგს (NIPS). ეს ტექნოლოგიები გამოავლენს შესაძლო ქრომოსომულ და მიკროდელეციურ დარღვევებს დედის სისხლის სკრინინგის მეშვეობით. თუ პათოლოგია გამოვლინდა, დამადასტურებელი ტესტი მაინც საჭიროა ინვაზიური ტექნიკით, როგორიცაა ამნიოცენტეზი. გარდა ამისა, პრენატალური გენეტიკური მატარებლის სკრინინგი შეიძლება ჩატარდეს მრავალი სხვადასხვა დაავადებისთვის; ამჟამად ეს არის პრევენციის ერთადერთი სტანდარტი გარკვეული გენეტიკური პათოლოგიის მაღალი რისკის მქონე პირებისთვის (მაგ., თეი-საქსის დაავადებისთვის) [6].

ცხრილი 4.1 პარამეტრების ზრდა და დაქვეითება, რომლებიც გამოყენებულია პირველი და მეორე ტრიმესტრის სკრინინგ-ტესტებში [4].

პირველი ტრიმესტრის კვლევა				მეორე ტრიმესტრის კვლევა			
	კეფის ნაოჭის გამქვირვალობა	PAPP-A	PAPP-A	uE3	AFP	hCG	ინჰიბინი A
ტრისომია 21	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑
ტრისომია 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	-
ტრისომია 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	-
ნერვული მილის დეფექტი	-	-	-	-	↑↑	-	-

AFP, ალფა-ფეტოპროტეინი; β-hCG, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის β სუბერთეული; PAPP-A, ორსულობასთან დაკავშირებული პლაზმური ცილა A; uE3, არაკონიუგირებული ესტრიოლი.

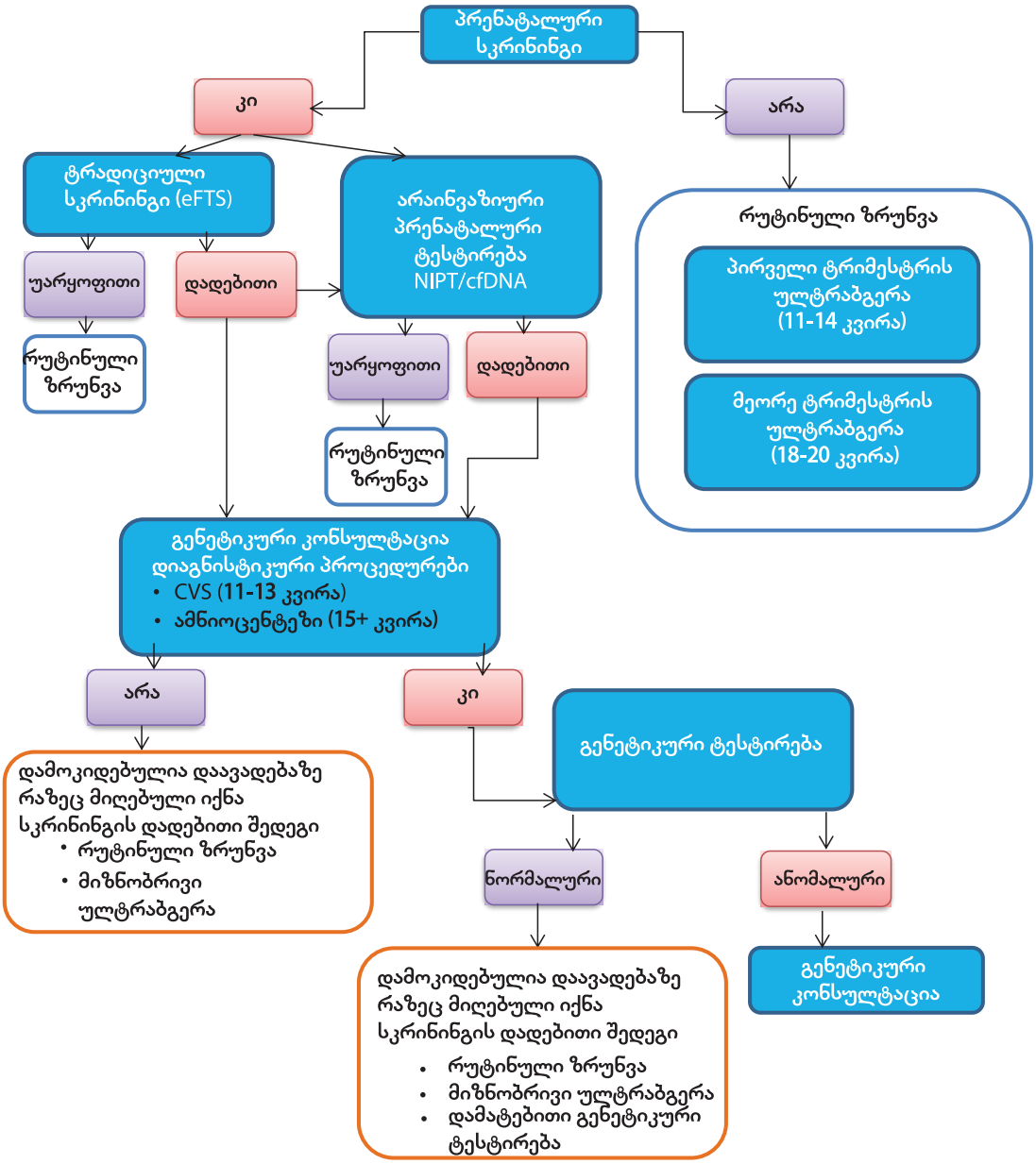
4.2 პრენატალური დიაგნოზირება, ჩვენებები

პრენატალური დიაგნოსტიკური ტესტირება გულისხმობს ნაყოფის ტესტირებას დაბადებამდე (პრენატალურად), რათა დადგინდეს, აქვს თუ არა ნაყოფს გარკვეული დარღვევები, მათ შორის, გარკვეული მემკვიდრული ან სპონტანური გენეტიკური დარღვევები. როგორც წესი, დაავადების მაღალი რისკი წინასწარ არის ცნობილი, თუკი წყვილს უკვე ჰყავს უფროსი დაავადებული შვილი, არსებობს დაავადების ოჯახური ისტორია, მშობლები რეცესიული დაავადების მატარებლები არიან ან პრენატალური სკრინინგის ტესტი გაზრდილ რისკზე მიუთითებს. ხშირად, პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის საჭიროა ინვაზიური პროცედურების ჩატარება, როგორიცაა ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღება (CVS) ან ამნიოცენტეზი, რაც ანალიზისთვის ფეტალური უჯრედების ან ამნიონური სითხის აღებას მოიცავს [3]. პრენატალური დიაგნოზირების ძირითადი მიზანია რისკის ქვეშ მყოფი ოჯახებისთვის ინფორმაციის მიწოდება, რათა მათ შეძლონ ინფორმირებული არჩევანის გაკეთება ორსულობის დროს.

ინვაზიური პროცედურები

ამნიოცენტეზი

დარღვევების პრენატალურად გამოვლენის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული პროცედურაა ამნიოცენტეზი. მას ხშირად სთავაზობენ 35 წელზე მეტი ასაკის ქალებს, რადგან მათ აქვთ ქრომოსომული დარღვევების მქონე ნაყოფის



სურათი 4.1 პრენატალური სკრინინგის და დიაგნოზირების პროცესის სქემა. eFTS, პირველი ტრიმესტრის გაფართოებული სკრინინგი; CVS, ქორიონული ხაოს სინჯი; NIPT, არაინვაზიური პრენატალური ტესტირება; cfDNA, არაუჯრედული დნმ [7].

ყოლის უფრო მაღალი რისკი, ვიდრე ახალგაზრდა ქალებს. თუმცა ბევრი ექიმი ამ ტესტს ყველა ორსულ ქალს სთავაზობს და ნებისმიერ ორსულ ქალს შეუძლია მოითხოვოს ის, თუნდაც მისი რისკი არ იყოს მომატებული.

ამ პროცედურის დროს ხდება სანაყოფე სითხის ნიმუშის (ამნიონური სითხე) ამოღება და ანალიზი. ამნიოცენტეზი, ჩვეულებრივ, კეთდება ორსულობის 15 კვირაზე ან მოგვიანებით. სითხე შეიცავს ნაყოფის მიერ გამოყოფილ უჯრედებს. ეს უჯრედები კულტივირდება ლაბორატორიაში, რათა მათში არსებული ქრომოსომების ანალიზი განხორციელდეს. ამნიოცენტეზი ექიმებს საშუალებას აძლევს, განსაზღვრონ α-ფეტოპროტეინის დონე ამნიონურ სითხეში. ეს განსაზღვრა უფრო საიმედოდ მიუთითებს, აქვს თუ არა ნაყოფს თავის ტვინის ან ზურგის ტვინის დეფექტი, ვიდრე ქალის სისხლში მისი დონის განსაზღვრა [8].

ამნიოცენტეზი იშვიათად იწვევს ორსულის ან ნაყოფის რაიმე გართულებას. შესაძლო გართულებებია:

- ქალებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ ამნიოცენტეზი, ნაყოფის დაკარგვის დამატებითი რისკი (სტრუქტურული ანომალიების მქონე ნაყოფის არსებობა თავისთავად ასოცირდება სპონტანური აბორტის უფრო მაღალ რისკთან) კონტროლთან შედარებით 0.1%-დან 1%-მდე მერყეობს, ბოლო მონაცემებით კი უფრო ახლოსაა ქვედა ზღვართან.
- ამნიონური სითხის გაჟონვის რისკი დაახლოებით 1-დან 2%-მდე მერყეობს, მაგრამ დიდხანს არ გრძელდება და, ჩვეულებრივ, წყდება ჩარევის გარეშე.
- ზოგიერთი ქალი მინიმალურ ტკივილს გრძნობს პროცედურის შემდეგ ერთი ან ორი საათის განმავლობაში.
- დედის გართულებები, რომლებიც დაკავშირებულია ამნიოცენტეზთან, ძალიან იშვიათ შემთხვევაში მოიცავს ინფექციებს.
- ნაყოფის ნემსით დაზიანებები უკიდურესად იშვიათია.

ამნიოცენტეზი ჩვეულებრივად შეიძლება გაკეთდეს, როდესაც ქალი ორსულია ორი ან მეტი ნაყოფით [9].

ქორიონული ხაოს სინჯის აღება

ქორიონული ხაოს სინჯის (CVS) აღება გულისხმობს ქორიონული ხაოს მცირე ნიმუშის ამოღებას, რომელიც პლაცენტის ნაწილს წარმოადგენს. ეს პროცედურა გამოიყენება ნაყოფში გარკვეული დარღვევების დიაგნოზირებისთვის, როგორც წესი, ორსულობის 10+ კვირიდან [10].

ქორიონული ხაოს სინჯის აღების მთავარი უპირატესობა ის არის, რომ მისი შედეგების მიღება ორსულობის დროს გაცილებით ადრეა შესაძლებელი, ვიდრე ამნიოცენტეზის შედეგებისა. ამრიგად, თუ არ არის გამოვლენილი პათოლოგია, წყვილის შფოთვა შესაძლებელია შედარებით ადრე დასრულდეს, ხოლო თუ პათოლოგია ადრე გამოვლინდა და იმ შემთხვევაში თუ წყვილი გადაწყვეტს ორსულობის შეწყვეტას, შეიძლება უფრო მარტივი, უსაფრთხო მეთოდების გამოყენება. ასევე, პათოლოგიის ადრეულმა გამოვლენამ შესაძლოა წყვილს

მეტი დრო მისცეს სპეციალური სამედიცინო საჭიროების მქონე ბავშვის დაბადებისთვის მოსამზადებლად.

ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღება შესაძლებელია საშვილოსნოს ყელის (ტრანსცერვიკალური) ან მუცლის კედლის (ტრანსაბდომინალური) გზით [11].

ქორიონული ხაოს სინჯის აღების ყველაზე გავრცელებული, სპონტანური აბორტის, რისკი დაახლოებით 2%-ია. იშვიათად გენეტიკური დიაგნოზი გაურკვეველია ქორიონული ხაოს სინჯის აღების შემდეგ და შესაძლოა საჭირო გახდეს ამნიოცენტეზი. CVS -ის პროცედურის დროს ვაგინალური სისხლნარევი გამონადენის განვითარების რისკი დაახლოებით 32%-ია, რომლის სიხშირე მომატებულია ტრანსცერვიკალური პროცედურის შემთხვევაში [12].

ორივე პროცედურისთვის გამოიყენება ულტრასონოგრაფია, რათა გაკონტროლდეს კათეტერის ან ნემსით ნიმუშის ამოღება. ნიმუში შემდეგ იგზავნება ანალიზისთვის [9].

3. ნაყოფის სისხლის აღება (FBS)

FBS უნდა ჩატარდეს ტრანსაბდომინალურად 18 კვირაზე, 20–22 G ნემსის გამოყენებით და ულტრაბგერითი მართვით.

FBS-ის პროცედურის დროს არსებობს ჭიპის ვენიდან სისხლის აღების რამდენიმე ტექნიკა, მათ შორის, კორდოცენტეზი (პლაცენტის ჭიპლარის ვენის პუნქცია) და ვენის ინტრაჰეპატური ნაწილის პუნქცია ნაყოფის ღვიძლიდან. FBS უნდა ჩატარდეს გესტაციის 18 + კვირაზე, რადგან ამ სტადიამდე ნაყოფის დაკარგვის რისკი იზრდება. FBS-ის შემდეგ ნაყოფის დაკარგვის რისკი 1%-დან 2%-მდეა. ფაქტორები, რომლებიც დაკავშირებულია ნაყოფის დაკარგვის გაზრდილ რისკთან FBS-ს შემდეგ მოიცავს ნაყოფის სტრუქტურულ დეფექტებს (წყალმანკის ჩათვლით), საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხებას (IUGR) და, შესაძლოა, 24 კვირაზე ნაკლებ გესტაციურ ასაკს [13].

პრენატალური დიაგნოზირების ჩვენებები და მოთხოვნების დაკმაყოფილების კრიტერიუმები:

ამნიოცენტეზის და CVS-ის ჩვენებებია: ნაყოფის ანეუპლოიდიის გაზრდილი რისკი, ნაყოფის ცნობილი გენეტიკური ან ბიოქიმიური დარღვევა, დედის მიერ გადამდები ინფექციური დაავადებები და გარკვეული გარემოებები, მათ შორის, დედის მოთხოვნა.

გაზრდილი რისკი შეიძლება იდენტიფიცირებული იყოს:

- სკრინინგის ტესტით (პირველი ტრიმესტრის კომბინირებული ტესტი);
- არაინვაზიური cfDNA პრენატალური ტესტით (NIPT);
- მეორე ტრიმესტრის ბიოქიმიური ანალიზით;
- ანომალიური ულტრაბგერითი აღმოჩენებით (ნაყოფის სტრუქტურული ანომალია, რომელიც, ჩვეულებრივ, ასოცირდება ქრომოსომულ ანომალიებთან);
- სამეანო ისტორიით (ანეუპლოიდიით დაავადებული წინა ნაყოფი ან ბავშვი);

- ოჯახური ისტორიით (ბალანსირებული ქრომოსომული ტრანსლოკაციის ან ინვერსიის მატარებელი მშობელი, მშობლის ანეუპლოიდია ან მოზაიკური ანეუპლოიდია).

მხოლოდ დედის ასაკი (>35 წელი) არ უნდა ჩაითვალოს ჩვენებად, თუმცა ზოგიერთ ქვეყანაში დედის ხანდაზმული ასაკი ჯერ კიდევ არის ინვაზიური ტესტირების მიღებულ კრიტერიუმებს შორის [9].

დამხმარე რეპროდუქციული ტექნიკით ჩასახვა არ განიხილება ინვაზიური პრენატალური დიაგნოზირების ვალიდურ ჩვენებად. თუმცა ოლიგოსპერმიის გამო სპერმის ინექციით მიღწეულ ორსულობებში მომავალ მშობლებს უნდა აცნობონ, რომ არსებობს სპერმაში ქრომოსომული ანომალიების გაზრდილი რისკი, რაც იწვევს უნაყოფობას, რომელიც შეიძლება მემკვიდრულად გადაეცეს მამაკაცის შთამომავლობას [9].

FBS-ის ყველაზე გავრცელებული ჩვენებაა ამნიოცენტეზის შედეგად დადასტურებული ქრომოსომული მოზაიციზმის კვლევა და ნაყოფის ჰემატოლოგიური შეფასება, მათ შორის, ნაყოფის ანემია ან ლიმფოციტების/თრომბოციტების ანალიზი [14].

პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირება (PGT)

პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირება მოიცავს გენეტიკურ ანალიზს, რომელიც გამოიყენება ემბრიონის შესაფასებლად საშვილოსნოში გადატანამდე ინ ვიტრო განაყოფიერების (IVF) დროს. პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირება-მონოგენური (PGT-M) გამიზნულია ერთეული გენის დარღვევების აღმოსაჩენად [15], ხოლო პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირება-ანეუპლოიდია (PGT-A) არის ტესტი [16], რომელიც ამოწმებს ანუპლოიდიას ყველა ქრომოსომაში - 22 წყვილ აუტოსომასა და X და Y სასქესო ქრომოსომებში. ქრომოსომული მასალის მომატებისა და დაკლების რისკის მქონე ემბრიონების შესაფასებლად, რაც დაკავშირებულია მშობლის სტრუქტურულ ქრომოსომულ ანომალიებთან (მაგ., ტრანსლოკაციები, ინვერსიები, დელეციები და ინვერსიები), გამოიყენება პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირება-სტრუქტურული რეარანჟირებები (PGT-SR). პაციენტებმა და ჯანდაცვის პროვაიდერებმა უნდა იცოდნენ, რომ „ნორმალური“ ან უარყოფითი პრეიმპლანტაციის გენეტიკური ტესტის შედეგი არ არის გენეტიკური დარღვევების გარეშე ახალშობილის დაბადების გარანტია. ტრადიციული დიაგნოსტიკური ტესტირება ან სკრინინგი ანეუპლოიდიაზე უნდა შესთავაზონ ყველას, ვისაც ჩაუტარდა PGT-A, ორსულების საყოველთაო რეკომენდაციების შესაბამისად. ბევრი შეზღუდვა არსებობს პრეიმპლანტაციურ გენეტიკურ ტესტირებასთან დაკავშირებით, რომლებიც მოიცავს გამოწვევებს მიკროდელეციების და მიკროდუპლიკაციების, დე ნოვო ვარიანტებისა და იმპრინტინგის დარღვევების გამოვლენასთან დაკავშირებით. ასევე, პრობლემაა მოზაიციზმის გამოვლენა PGT-A-ს დროს. საფუძვლიანად არის დადგენილი PGT-M-ის და PGT-SR-ის კლინიკური სარგებლობა; თუმცა აუცილებელია სამომავლო კვლევები PGT-A-ს საერთო კლინიკური სარგებლიანობის დასადგენად.

PGT-M იყენებს მხოლოდ რამდენიმე უჯრედს ადრეული ემბრიონიდან, ჩვეულებრივ, ბლასტოციტის სტადიაზე და არასწორი დიაგნოზი შესაძლებელია, მაგრამ იშვიათია თანამედროვე ტექნოლოგიებით. PGT-M-ის შედეგების დასადასტურებლად შეთავაზებული უნდა იყოს ქორიონული ხაოს სინჯის აღება (CVS) ან ამნიოცენტეზი.

სტრუქტურული ქრომოსომული ანომალიების გამოსავლენად, როგორიცაა ტრანსლოკაცია, გამოიყენება პრეიმპლანტაციის გენეტიკური ტესტირება-სტრუქტურული რეარანჟირებები (PGT-SR). პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირების შედეგების დასადასტურებლად უნდა იყოს შეთავაზებული CVS ან ამნიოცენტეზი [17].

4.3 ახალშობილთა სკრინინგის პრინციპები და კრიტერიუმები

ახალშობილთა სკრინინგი (NBS) გულისხმობს უსიმპტომო ახალშობილების სამედიცინო გამოკვლევას დაავადების ადრეული გამოვლენის ან გამორიცხვის მიზნით. NBS არის მრავლისმომცველი სისტემა, რომელიც მოიცავს ახალშობილის ტესტირებას, დიაგნოსტიკას, ინფორმაციის გადაცემას მშობლებთან, შემდგომ მოვლას და ნიმუშების შენახვას მეორადი გამოყენებისთვის. სკრინინგი განსხვავდება ტიპური კლინიკური დიაგნოსტიკისგან იმით, რომ სკრინინგ-ტესტი შემოთავაზებულია დანიშნულების გარეშე დაავადების ადრეული სიმპტომების გაჩენამდე. სკრინინგი უფრო მეტი სარგებლის მომტანი უნდა იყოს, ვიდრე ზიანისა [18, 19], ამიტომ 1968 წელს ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ (WHO) გამოაქვეყნა „დაავადების სკრინინგის პრინციპები და პრაქტიკა“, როგორც გზამკვლევი იმის შესაფასებლად, თუ რამდენად სასარგებლოა სკრინინგი სხვადასხვა პირობების გათვალისწინებით, რომელიც ადაპტირებული იქნა 2008 წელს (ცხრილი 4.2) [18]. სკრინინგის პრინციპები განმარტავს ძირითად ცნებებსა და ღირებულებებს, ხოლო სკრინინგის კრიტერიუმები განსაზღვრავს, რას ნიშნავს რეალურად პრინციპის მიღწევა და მონიტორინგი პრაქტიკაში. უილსონისა და იუნგნერის (W&J) პრინციპები სკრინინგისთვის ჯერ კიდევ ფართოდ გამოიყენება და ზოგჯერ მათ პირდაპირ კრიტერიუმებად მოიხსენიებენ. ბევრი ქვეყანა კრიტერიუმებს განსაზღვრავს სხვადასხვა გზით, რაც მათ რეგიონულ თუ ეროვნულ პრაქტიკაზეა მორგებული.

ახალშობილთა სკრინინგი მნიშვნელოვანია იშვიათი დაავადებით მცხოვრები ადამიანებისთვის და მათი ოჯახებისთვის, რადგან იშვიათი დაავადებების დაახლოებით 70% იწყება ბავშვთა ასაკში, მაგრამ მრავალი დაავადებისთვის სიმპტომების კლინიკური ნიშნები არ ვლინდება დაბადებიდან პირველ დღეებში ან თვეებში [20].

ახალშობილთა სკრინინგის ჩატარების მეთოდები და სკრინინგში შემავალი დაავადებების ნუსხა განსხვავებულია სხვადასხვა ქვეყანაში. უფრო მეტიც, მთელ ევროპაში განსხვავდება მიდგომები სკრინინგის დადებითი პასუხის

ცხრილი 4.2 უილსონისა და იუნგნერის და 2008 წელს ადაპტირებული სკრინინგის კრიტერიუმები [18, 19].

სკრინინგის კრიტერიუმები (უილსონის და იუნგნერის კრიტერიუმები)
მდგომარეობა უნდა იყოს ჯანმრთელობის მნიშვნელოვანი პრობლემა
აღიარებული დაავადების მქონე პაციენტებისთვის უნდა არსებობდეს მიღებული მკურნალობა
ხელმისაწვდომი უნდა იყოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საშუალებები
უნდა არსებობდეს ცნობადი ლატენტური ან ადრეული სიმპტომური სტადია
უნდა არსებობდეს შესაბამისი ტესტი ან გამოკვლევა
ტესტი მისაღები უნდა იყოს მოსახლეობისთვის
მდგომარეობის განვითარების ბუნებრივი მიმდინარეობა, მათ შორის, ლატენტურიდან იდენტიფიცირებულ დაავადებამდე, ადეკვატურად უნდა იყოს გაგებული
უნდა არსებობდეს შეთანხმებული პოლიტიკა, თუ ვინ უნდა იყოს განხილული, როგორც პაციენტი
დაავადების შემთხვევის დადგენის ღირებულება (დიაგნოზირებულ პაციენტთა დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ჩათვლით) უნდა იყოს ეკონომიკურად დაბალანსებული მთლიან სამედიცინო მომსახურებაზე შესაძლო ხარჯებთან მიმართებაში
შემთხვევების გამოვლენა უნდა იყოს უწყვეტი პროცესი და არა „ერთხელ და სამუდამოდ“ პროექტი
2008 წელს ადაპტირებული სკრინინგის კრიტერიუმები
სკრინინგის პროგრამა უნდა პასუხობდეს აღიარებულ საჭიროებას
სკრინინგის მიზნები უნდა განისაზღვროს თავიდანვე
უნდა იყოს განსაზღვრული სამიზნე პოპულაცია
უნდა არსებობდეს სკრინინგის პროგრამის ეფექტურობის სამეცნიერო მტკიცებულება
პროგრამაში უნდა იყოს ინტეგრირებული განათლება, ტესტირება, კლინიკური სერვისები და პროგრამების მართვა
უნდა არსებობდეს ხარისხის უზრუნველყოფა, სკრინინგის პოტენციური რისკების მინიმიზაციის მექანიზმებით
პროგრამამ უნდა უზრუნველყოს ინფორმირებული არჩევანი, კონფიდენციალურობა და ავტონომიის პატივისცემა
პროგრამამ ხელი უნდა შეუწყოს თანასწორობას და სკრინინგზე ხელმისაწვდომობას მთელი სამიზნე პოპულაციისთვის
პროგრამის შეფასება თავიდანვე უნდა დაიგეგმოს
სკრინინგის საერთო სარგებელი უნდა აღემატებოდეს ზიანს

მიღების შემდეგ, მათ შორის, განსხვავებულია ჯანდაცვის, სოციალური, ეკონომიკური და ოჯახის ფსიქოლოგიური დახმარების მიდგომები. EURORDIS-ის ახალშობილთა სკრინინგის სამუშაო ჯგუფს მიაჩნია, რომ დროა, გადაიხედოს ვილსონისა და იუნგნერის კრიტერიუმები, შედგეს ჰარმონიზებული კრიტერიუმები, რომლებიც ეფექტური იქნება ახალშობილთა სკრინინგის კონტექსტში და შესაძლებელს გახდის სკრინინგის პრინციპების თანაბრად შესრულებას, რადგან ისინი სწორედ ამ მიზნითაა შექმნილი. პრინციპებს თან ახლავს მოწოდება მოქმედებისაკენ - ძირითადი პრინციპებისა და პოლიტიკის შემუშავების მხარდასაჭერად, ევროკავშირისა და წევრ სახელმწიფოთა დონეზე, რათა ევროკავშირში მცხოვრებმა ყველა ახალშობილმა ისარგებლოს ახალშობილთა სკრინინგის პროგრამებით, სადაც ეს შესაძლებელია და მოგვარდეს ევროპაში არსებული უზარმაზარი უთანასწორობა. სკრინინგისგან მიღებული სარგებელი უნდა იყოს უფრო ფართო სპექტრის, რომელიც მოიცავს პაციენტებსა და მშობლებს. სამოქმედო გეგმა მოიცავს (1) პირობებს, როდესაც ადრეული ჩარევა იწვევს ახალშობილის ჯანმრთელობის გაუმჯობესებას, (2) პირობებს, როდესაც ადრეული დიაგნოზი ხელს უშლის ხანგრძლივ დიაგნოსტიკურ ოდისეას და (3) პირობებს, როდესაც მშობლებს სთავაზობს რეპროდუქციულ ვარიანტებს შემდგომი ორსულობის დროს [20].

4.4 მონოგენური დაავადების მატარებლობის სკრინინგი, გაფართოებული სკრინინგ-პროგრამები

ჩასახვისწინა (ორსულობის დაგეგმვამდე) მატარებლობის სკრინინგი პოტენციურად სარგებლის მომტანია მომავალი მშობლებისთვის. სკრინინგის შეთავაზება წყვილებისთვის, რომლებიც გეგმავენ ორსულობას, იძლევა შესაძლებლობას, გამოავლინონ წყვილები, რომლებშიც ორივე პარტნიორი არის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მატარებელი ან რომელშიც ქალი არის X-შეჭიდული გენეტიკური მდგომარეობის მატარებელი. ამ ინფორმაციის საფუძველზე წყვილებს შეუძლიათ გააცნობიერონ მომავალი შთამომავლებისთვის შესაძლო გენეტიკური რისკები და მიიღონ ინფორმაცია ხელმისაწვდომი რეპროდუქციული ვარიანტების შესახებ. ეს ვარიანტები მოიცავს არა მხოლოდ პრენატალურ დიაგნოზს, რასაც მოჰყვება (ან არ მოჰყვება) ანომალიების მქონე ნაყოფის შემთხვევაში ორსულობის შეწყვეტა ან რისკთან შეგუება, არამედ, შვილად აყვანის, დონორის სპერმის ან კვერცხუჯრედის გამოყენების და, ზოგიერთ შემთხვევაში, პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირების გადაწყვეტილებას. სკრინინგ-პროგრამების უმეტესობა მიზნად ისახავს დაავადების პრევენციას, მკურნალობას და მდგომარეობის შემსუბუქებას, მაშინ როცა ჩასახვისწინა მატარებლის სკრინინგის განსაკუთრებული მიზანია რეპროდუქციული ავტონომიის გაძლიერება და ინფორმირებული გადაწყვეტილების მიღება. კერძოდ, ის წყვილებს სთავაზობს ინფორმირებული რეპროდუქციული გადაწყვეტილებების მიღების შესაძლებლობას ორსულობამდე, პრენატალურ სკრინინგთან დაკავშირებული ემოციებისა და დროის წნეხის გარეშე [21].

პოპულაციაზე დაფუძნებული სკრინინგის პროგრამები არის საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მიდგომა, რომელსაც ახორციელებს მრავალი მთავრობა და რომელიც, ჩვეულებრივ, ფოკუსირებულია განსაზღვრული ასაკის, სქესის და ზოგჯერ ეთნიკური წარმომავლობის კონკრეტულ სუბპოპულაციაზე. მაგალითები მოიცავს ახალშობილთა სკრინინგს, პრენატალურ სკრინინგს და სარძევე ჯირკვლის, ნაწლავის და საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგს. უმეტეს ქვეყნებში მთავრობების მიერ ჯერ არ არის მიღებული მოსახლეობის სკრინინგის პროგრამები გენეტიკური დაავადებების მატარებლების იდენტიფიცირებისთვის. თუმცა ასეთი პროგრამების შეთავაზების შესაძლებლობა ბოლო წლებში უფრო თვალსაჩინო გახდა ტექნოლოგიების განვითარების და სადიაგნოსტიკო ტესტების გაიაფების ფონზე [22].

ცნობილია, რომ არსებობს 1300-ზე მეტი რეცესიული მემკვიდრეობის მქონე დაავადება (აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული-რეცესიული), რომელთა სიმპტომები მერყეობს ძალიან მსუბუქიდან მძიმემდე და კუმულაციურ გავლენას ახდენს ყოველი 10 000 ბავშვიდან მინიმუმ 30-ზე [23]. ამჟამად სტანდარტული პრაქტიკაა მატარებლის ტესტირების შეთავაზება ზრდასრულ ასაკში პირებისთვის, რომლებსაც აქვთ კონკრეტული რეცესიული დაავადების ოჯახური ისტორია, იდენტიფიცირებული მატარებლების ან დაავადების მქონე პირების პარტნიორებისთვის და ნათესავებისთვის. თუმცა ამ გზით მხოლოდ მატარებელი წყვილების უმცირესობის იდენტიფიცირება მოხდება, ვინაიდან დაავადებული ბავშვების უმრავლესობა იბადება წყვილებში, რომლებსაც არ აქვთ ცნობილი ოჯახური ისტორია და მხოლოდ მაღალი რისკის ოჯახებში ნათესავების უმცირესობა ითხოვს მატარებლის ტესტირებას. ადამიანის გენეტიკის ევროპის საზოგადოების (ESHG) საჯარო და პროფესიული პოლიტიკის კომიტეტის (PPPC) წევრების მიერ მომზადდა დოკუმენტი „მატარებლობის გაფართოებული სკრინინგის პასუხისმგებელი განხორციელება“, რომელიც დამტკიცებულია ESHG საბჭოს მიერ 2015 წლის 6 სექტემბერს [21].

ამ დოკუმენტის მიხედვით:

- მატარებლობის სკრინინგის მთავარი მიზანია ხელი შეუწყოს ინფორმირებული რეპროდუქციული გადაწყვეტილების მიღებას იმ წყვილების იდენტიფიცირებით, რომლებიც რეცესიული დაავადების მქონე ბავშვის ყოლის რისკის ქვეშ არიან (აუტოსომური ან X-შეჭიდული).
- მატარებლობის გაფართოებული სკრინინგი გულისხმობს სკრინინგს მრავალი რეცესიული დაავადებისთვის, რაც სკრინინგის გაფართოების საშუალებას იძლევა მნიშვნელოვნად მაღალი ხარჯების გარეშე გენეტიკური ტესტირების ახალი ტექნოლოგიების განვითარების გამო.
- გაფართოებული მატარებლობის სკრინინგი ყველა ინდივიდის ტესტირების საშუალებას იძლევა, განურჩევლად წარმოშობისა და გეოგრაფიული წარმომავლობისა („პან-ეთნიკური“ ან „უნივერსალური“), რაც ამ მხრივ ზრდის თანასწორობას და ამცირებს სტიგმატიზაციის შანსს. თუმცა მატარებლობის გაფართოებული გენეტიკური სკრინინგის პასუხის-

მგებელი განხორციელება ბადებს ბევრ ტექნიკურ, ეთიკურ, იურიდიულ და სოციალურ კითხვას.

- სკრინინგის შეთავაზების საუკეთესო დრო არის ორსულობის წინა პერიოდი, რადგან ორსულობამდე მატარებელი წყვილების იდენტიფიცირება მათ ინფორმირებული გადაწყვეტილების დროულად მიღების ყველაზე მეტი ვარიანტის საშუალებას აძლევს.

ზოგიერთ ქვეყანაში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ მოქალაქეთა უმეტესობა ეთანხმება იმას, რომ ჩასახვამდე ჩაიტაროს რეცესიული დაავადებების მატარებლობის სკრინინგ-ტესტი [24]. საქართველოში ჩატარებული კვლევის მიხედვით, სადაც გამოკითხული იქნა საქართველოს 480 მოქალაქე, უმეტესობა (71%) ემხრობოდა იმ აზრს, რომ ყველა წყვილს, რომელიც გეგმავს ორსულობას, უნდა ჰქონდეს მატარებლის ტესტის ჩატარების შესაძლებლობა. კვლევაში ხაზგასმულია საქართველოს პროფესიული სამედიცინო საზოგადოებებისა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ორგანოების ჩართულობის საჭიროება ფართო საზოგადოებასთან გენეტიკური ტესტირების გარშემო. სისტემური ძალისხმევა მიმართული უნდა იყოს როგორც საზოგადოების უკეთ განათლებაზე სამედიცინო გენეტიკის შესახებ, ასევე გენეტიკური სერვისების მიმწოდებელი ინსტიტუტუციების მიმართ მოქალაქეების ნდობის გაძლიერებაზე. საზოგადოების შეხედულებების შესწავლის ეს ძალისხმევა ხელს შეუწყობს საზოგადოებაში, პოლიტიკის შემქმნელებსა და ჯანდაცვის პროფესიონალებს შორის მნიშვნელოვანი დისკუსიის სტიმულირებას საქართველოში სამედიცინო გენეტიკური სერვისების დანერგვის საკითხებთან დაკავშირებით [25].

4.5 საქართველოში არსებული სკრინინგ პროგრამები იშვიათ დაავადებებზე

საქართველოში ფუნქციონირებს დედათა და ახალშობილთა ჯანმრთელობის ხელშეწყობის სახელმწიფო პროგრამა (საქართველოს მთავრობის დადგენილება №459), რომლის მიზანია დედათა და ახალშობილთა სიკვდილიანობის შემცირება, ნაადრევი მშობიარობების რიცხვისა და თანდაყოლილი ანომალიების განვითარების შემცირება ორსულთა ეფექტიანი პატრონაჟისა და მაღალკვალიფიციური სამედიცინო დახმარების გეოგრაფიული და ფინანსური ხელმისაწვდომობის გაზრდისა და მედიკამენტებით უზრუნველყოფის გზით. პროგრამით გათვალისწინებულია გენეტიკური პათოლოგიების ადრეული გამოვლენა ორსულებში, რაც მოიცავს:

- გენეტიკურ პათოლოგიებზე სკრინინგულ გამოკვლევას სამმაგი ტესტ - სისტემით;
- სკრინინგით ვერიფიცირებული ორსულების ინვაზიურ კვლევას (ამნიოცენტეზი) კარიოტიპირების მეთოდით.

საქართველოში ხორციელდება ახალშობილთა სკრინინგის ეროვნული პროგრამა ფენილკეტონურიაზე (2003 წლიდან), ჰიპოთირეოზზე და ცისტურ ფიბროზზე (საქართველოს მთავრობის N279 დადგენილება) [26]. სკრინინგის კომპონენტი ამ დაავადებებზე მოიცავს:

- ჰიპოთირეოზზე, ფენილკეტონურიაზე, ჰიპერფენილალანინემიასა და ცისტურ ფიბროზზე ახალშობილთა გამოვლენას ქვეყნის მასშტაბით დაბადებული ყველა ახალშობილის სკრინინგის მეშვეობით;
- ფენილკეტონურიისა და ჰიპერფენილალანინემიის მქონე ახალშობილთა მეორად დიაგნოსტიკას, დაავადების დადასტურების მიზნით;
- ფენილკეტონურიითა და ჰიპერფენილალანინემიით დაავადებულ 18 წლამდე ასაკის ბავშვთა ყოველთვიურ მონიტორინგსა და ამბულატორიულ დახმარებას;
- ფენილკეტონურიის და ჰიპერფენილალანინემიის პათოლოგიური გენების მატარებელი ოჯახების კონსულტირებას, ამ პათოლოგიათა პრევენციის მიზნით;
- ფენილკეტონურიითა და ჰიპერფენილალანინემიით დაავადებულ ბავშვთა ოჯახის წევრებთან ტრენინგის ჩატარებას;
- ერთ წლამდე ასაკის ბავშვთა ჰიპოთირეოზის მეორად დიაგნოსტიკას და ამბულატორიულ მონიტორინგს, რაც მოიცავს ენდოკრინოლოგის და პედიატრის მომსახურებასა და სისხლის ლაბორატორიულ კვლევას ჰორმონებზე.
- 18 წლამდე ასაკის ცისტური ფიბროზის დიაგნოზის მქონე პირთათვის სახელმწიფო პროგრამით გათვალისწინებულია ამბულატორული მომსახურება, ექიმ-სპეციალისტის კონსულტაცია, სპეციფიკური მედიკამენტებით უზრუნველყოფა, მათ შორის პანკრეასის ფერმენტები და მუკოლიზური საშუალება (საქართველოს მთავრობის დადგენილება №4, 2022 წლის 12 იანვარი).

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Raffle AE, Gray JAM. *Screening: evidence and practice.* Oxford: Oxford University Press; 2007
2. Available at: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis/guide_en. Accessed March 23, 2023.
3. Available at: https://www.eurordis.org/our-priorities/diagnosis/newborn-screening/. Accessed March 23, 2023
4. Nusbaum R, McInnes R, Willard HF. Thompson&Thompson, Genetics in Medicine, 8th eddition, Elsevier
5. Bodurtha J, Strauss JF: Genomics and perinatal care, N Engl J Med 366:64– 73, 2012.
6. Mark Simms, 27 - Intellectual Developmental Disorders (Developmental Delay), Editor(s): Robert M. Kliegman, Heather Toth, Brett J. Bordini, Donald Basel, Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis: Common Diseases

and their Mimics (Second Edition), Elsevier, 2023, Pages 450-472.e2, ISBN 9780323761741

7. Available at: https://geneticseducation.ca/ Accessed 3/31/2023
8. Jindal A, Sharma M, Karena ZV, Chaudhary C. Amniocentesis. 2022 Sep 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32644673.
9. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Aug;48(2):256-68. doi: 10.1002/uog.15945. PMID: 27485589
10. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev 2013
11. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 169–172.
12. Jones TM, Montero FJ. Chorionic Villus Sampling. [Updated 2022 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563301/
13. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol 2013 Sep; 209: 170–180.
14. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol 2013 Sep; 209: 170–180.
15. De Rycke M, Goossens V, Kokkali G, Meijer-Hoogeveen M, Coonen E, Moutou C. ESHRE PGD consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013. Hum Reprod 2017;32:1974–94.
16. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences?. J Assist Reprod Genet 2016;33:823–32.
17. Available at: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/03/preimplantation-genetic-testing#Committee on Genetics, Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with Susan Klugman, MD and Nanette Rollene, MD. 2020. Accessed 3/31/2023
18. Wilson JM, Jungner YG. *Principles and practice of screening for disease.* Geneva: World Health Organization; 1968

19. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86:317–319. doi: 10.2471/BLT.07.050112.
20. Available at: https://www.eurordis.org/publications/key-principles-for-newborn-screening/. Accessed 3/31/2023
21. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F, Hall A, Howard HC, Janssens S, Kayserili H, Lakeman P, Lucassen A, Metcalfe SA, Vidmar L, de Wert G, Dondorp WJ, Peterlin B. Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet. 2016 Jun;24(6):e1-e12. doi: 10.1038/ejhg.2015.271. Epub 2016 Mar 16. Erratum in: Eur J Hum Genet. 2017 Nov;25(11):1291. PMID: 26980105; PMCID: PMC4867464.
22. Molster CM, Lister K, Metternick-Jones S, Baynam G, Clarke AJ, Straub V, Dawkins HJS and Laing N (2017) Outcomes of an International Workshop on Preconception Expanded Carrier Screening: Some Considerations for Governments. Front. Public Health 5:25. doi: 10.3389/fpubh.2017.00025
23. Sankaranarayanan K: Ionizing radiation and genetic risks IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: a 1998 perspective. Mutat Res 1998; 411: 129–178.
24. Chokoshvili D, Belmans C, Poncelet R, Sanders S, Vaes D, Vears D, Janssens S, Huys I, Borry P. Public Views on Genetics and Genetic Testing: A Survey of the General Public in Belgium. Genet Test Mol Biomarkers. 2017 Mar;21(3):195-201. doi: 10.1089/gtmb.2016.0418. PMID: 28306397; PMCID: PMC5488261.
25. Kvaratskhelia E, Chokoshvili D, Kvintradze M, Surmava S, Dzagoevi K, Borry P, Abzianidze E. Public attitudes towards the genetic testing in Georgia. J Community Genet. 2021 Jul;12(3):407-414. doi: 10.1007/s12687-021-00522-7. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33783754; PMCID: PMC8241973.
26. Available at: https://www.moh.gov.ge/news/3956/ Accessed April 2, 2023

თავი

გენეტიკური კონსულტაცია და ეთიკური საკითხები იშვიათი დაავადებების დროს 5

აბრევიატურები:

ABGC, გენეტიკური კონსულტაციის ამერიკის ბორდი
ACGC, გენეტიკური კონსულტაციის აკრედიტაციის საბჭო
De novo, ახალი
EBMG, სამედიცინო გენეტიკის ევროპის ბორდი
GD, გენეტიკური დისკრიმინაცია
GINA, გენეტიკური ინფორმაციის არადისკრიმინაციის აქტი
AREB, საკონსულტაციო მარეგულირებელი ეთიკის საბჭო
EJP RD, იშვიათი დაავადებების ევროპის გაერთიანებული პროგრამა
EURORDIS, ევროპის იშვიათი დაავადებები
CIOMS, სამედიცინო მეცნიერებათა საერთაშორისო ორგანიზაციების საბჭო
NIH, ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი
UDNI, არადიაგნოზირებული დაავადებების საერთაშორისო ქსელი

5.1 გენეტიკური კონსულტაციის როლი პაციენტთა და მათი ოჯახის წევრებისთვის

გენეტიკოსი კონსულტანტების ეროვნული საზოგადოების (NSGC, აშშ) განმარტების მიხედვით, გენეტიკური კონსულტაცია არის პროცესი, რომელიც ეხმარება ადამიანებს დაავადებების გენეტიკური წვლილის სამედიცინო, ფსიქოლოგიური და ოჯახური არსის გაცნობიერებაში და ადაპტირებაში [1]. ეს პროცესი აერთიანებს:

- ოჯახური და სამედიცინო ისტორიების ინტერპრეტაციას დაავადების არსებობის ან რეციდივის შესაძლებლობის შესაფასებლად.
- მემკვიდრეობის, ტესტირების, მენეჯმენტის, პრევენციის, რესურსების და კვლევის შესახებ განათლებას.
- კონსულტაციას ინფორმირებული არჩევანის გასაუმჯობესებლად და რისკთან ან მდგომარეობასთან ადაპტაციისთვის.

გენეტიკური კონსულტაციის კომპონენტები მოიცავს ინფორმაციის შეგროვებას, დიაგნოზის დადგენას ან გადამოწმებას, რისკის შეფასებას, ინფორმაციის გაცემას, ფსიქოლოგიურ კონსულტაციას და მხარდაჭერას.

ამერიკის შეერთებულ შტატებში და ევროკავშირის წევრი ქვეყნების უმეტესობაში გენეტიკოსი კონსულტანტები არიან ჯანდაცვის პროფესიონალები, რომლებსაც გავლილი აქვთ სამაგისტრო პროგრამა გენეტიკოსი კონსულტანტის სპეციალობით. სამაგისტრო პროგრამაში ჩართვისთვის კანდიდატი შესაძლებელია იყოს 4 წლიანი საბაკალავრო პროგრამის კურსდამთავრებული შემდეგ სპეციალობებში: ბიოლოგია, ქიმია, ორგანული ქიმია, ბიოქიმია, გენეტიკა, სტატისტიკა, ფსიქოლოგია. დღეისათვის აშშ-ში არსებობს გენეტიკური კონსულტაციის აკრედიტაციის საბჭოს მიერ [2] აკრედიტებული გენეტიკოსი კონსულტანტის 30 სამაგისტრო პროგრამა, რომელიც აერთიანებს საბაზისო მეცნიერების, სამედიცინო გენეტიკის, ეპიდემიოლოგიური პრინციპების და კონსულტაციის თეორიის ცოდნას გენეტიკური რისკის შეფასების, განათლების, კომუნიკაციისა და კონსულტაციის უნარებთან, რათა უზრუნველყონ გენეტიკური ან გენომური ჩვენებების მქონე საკონსულტაციო პირის და მათი ოჯახების მომსახურება [3].

გენეტიკოსი კონსულტანტები დასაქმებულნი არიან სხვადასხვა გარემოში, როგორიცაა უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრები, კლინიკები, ჯანმრთელობის დაცვის ორგანიზაციები, ადვოკატირების ორგანიზაციები, სამთავრობო უწყებები, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დეპარტამენტები და ბიოტექნოლოგიური კომპანიები. კლინიკურ პრაქტიკაში მონაწილე გენეტიკოსი კონსულტანტები უზრუნველყოფენ განათლებას და კონსულტაციას ისეთ სფეროებში, როგორი-

ცაა რეპროდუქციული გენეტიკა, პედიატრიული გენეტიკა, ახალშობილთა სკრინინგის შემდგომი დაკვირვება, სიმსივნის გენეტიკა, ნეიროგენეტიკა და გულ-სისხლძარღვთა გენეტიკა. ბევრი გენეტიკოსი კონსულტანტი ასევე აქტიურად არის ჩართული სწავლებასა და კლინიკურ კვლევებში. პროფესია სწრაფად მზარდია და აშშ-ში 2006 წლიდან 100%-ით გაიზარდა სერტიფიცირებული გენეტიკოსი კონსულტანტების (CGC®) რაოდენობა. სერტიფიკატები აშშ-ში გაიცემა გენეტიკური კონსულტაციის ამერიკის ბორდის (American Board of Genetic Counseling (ABGC)) სასერტიფიკაციო გამოცდის ჩაბარების შემდგომ [4], ხოლო ევროპაში გენეტიკოს კონსულტანტთა რეგისტრაცია შესაძლებელია სამედიცინო გენეტიკის ევროპის ბორდის სასერტიფიკაციო გამოცდის ჩაბარების შემდგომ [5]. პოსტსაბჭოთა ქვეყნების უმეტესობაში, მათ შორის, საქართველოში, გენეტიკოსი კონსულტანტის ცალკე სპეციალობა და აკრედიტაციის სისტემა ჯერჯერობით არ არსებობს და ამ საქმიანობას ახორციელებს სამედიცინო და/ან კლინიკური გენეტიკოსი [6].

გენეტიკოსი კონსულტანტები ჯანდაცვის გუნდის მნიშვნელოვანი ნაწილია. გენეტიკოს კონსულტანტებს გავლილი აქვთ გაძლიერებული ტრენინგი სამედიცინო გენეტიკაში და კონსულტირებაში, რათა მართონ და დაეხმარონ პაციენტებს, რომლებიც საჭიროებენ მეტ ინფორმაციას იმის შესახებ, თუ როგორი გავლენა შეიძლება იქონიოს მემკვიდრულმა დაავადებებმა და მდგომარეობებმა მათზე ან მათ ოჯახებზე და გენეტიკური ტესტის შედეგების ინტერპრეტაცია მოახდინონ საკონსულტაციო პირის და ოჯახურ ისტორიაზე დაყრდნობით. გენეტიკოს კონსულტანტებს შეუძლიათ შეხვდნენ ინდივიდებს ან ოჯახებს გენეტიკურ ტესტირებამდე ან მის შემდეგ.

გენეტიკოსი კონსულტანტები სპეციალიზებულნი არიან პრენატალურ, პედიატრიულ, ონკოლოგიის, ნევროლოგიის, ოფთალმოლოგიის, ფსიქიატრიის და ბევრ სხვა სფეროში.

ბევრ გენეტიკოს კონსულტანტს შეუძლია პაციენტებთან კომუნიკაცია ტელემედიცინის საშუალებით.

შესაძლოა, ექიმმა (როგორიცაა მეან-გინეკოლოგი, ონკოლოგი ან სამედიცინო გენეტიკოსი) პაციენტი გადაამისამართოს გენეტიკოს კონსულტანტთან, რათა განიხილოს მისი ოჯახური ისტორია და გენეტიკური რისკები. მიუხედავად იმისა, რომ გენეტიკოსი კონსულტანტები არ არიან ექიმები, ისინი წარმოადგენენ ჯანდაცვის გუნდის ნაწილს და მუშაობენ პაციენტთან და ექიმთან, რათა დაეხმარონ საკონსულტაციო პირს, გააცნობიეროს:

- გენეტიკური რისკები ოჯახის ისტორიაზე დაყრდნობით.
- გარკვეული დაავადებების გენეტიკური რისკები.
- სჭირდება თუ არა მას გენეტიკური ტესტირება.
- რას შეიძლება ნიშნავდეს გენეტიკური ტესტების შედეგები საკონსულტაციო პირისთვის და მისი ოჯახისთვის [7].

მრავალი სხვადასხვა მიზეზი და სიტუაცია არსებობს გენეტიკოს კონსულტანტთან მიმართვისთვის, მათ შორის, ორსულობის დაგეგმვის დროს, ორსულობის განმავლობაში, თუ ბავშვს აქვს კლინიკური ნიშნები, რომელიც შეიძლება

იყოს გენეტიკური ფაქტორებით განპირობებული (მაგ., თანდაყოლილი ანომალიები, განვითარების შეფერხება, გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები, აუტისტური სპექტრის დარღვევები, მხედველობის და სმენის პრობლემები და სხვა), ზრუნვა ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე (მაგალითად, მემკვიდრული სიმსივნის, ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის, ჰანტინგტონის დაავადების ოჯახური ისტორიის შემთხვევაში).

გენეტიკური კონსულტაციის შემდეგ საკონსულტაციო პირმა შესაძლოა გადაწყვიტოს გენეტიკური ტესტირების ჩატარება. გენეტიკური კონსულტაცია ტესტირების შემდეგ ეხმარება მას უკეთ გაიგოს ტესტის შედეგები და მკურნალობის ვარიანტები, გაუმკლავდეს ემოციურ პრობლემებს და მიმართოს ჯანდაცვის სხვა პროვაიდერებს, ადვოკატირების და მხარდამჭერ ჯგუფებს [1].

დიაგნოზის დადგენა მთავარია გენეტიკური კონსულტაციისთვის.

კლინიკურ გენეტიკაში დიაგნოზის დასმა, ჩვეულებრივ, მოიცავს სამ საფეხურს, რომელიც ფუნდამენტურია ნებისმიერი სამედიცინო კონსულტაციისთვის: ანამნეზის შეკრება, გამოკვლევა (მაგ., ფიზიკური ან სხვა სახის გამოკვლევა) და შესაბამისი ანალიზების ჩატარება. ხშირად დეტალური ინფორმაციის მიღება კონსულტანდის (საკონსულტაციო პირი) ოჯახური ისტორიის შესახებ შესაძლებელია გამოცდილი გენეტიკოსი კონსულტანტის ან გენეტიკოსი მედდის მიერ. სრული და ზუსტი ოჯახური ისტორია გენეტიკური შეფასების განუყოფელი ნაწილია; საგვარტომო ნუსხა, მინიმუმ, შემდეგი ელემენტებისგან უნდა შედგებოდეს:

- ინდივიდის სქესი და მისი ურთიერთობა ოჯახის სხვა წევრებთან. ეს ინფორმაცია უნდა იყოს მითითებული სტანდარტული საგვარტომო ნუსხის სიმბოლოების გამოყენებით.
- უნდა იყოს მიღებული სამი თაობის ოჯახური ისტორია. მაგალითად, მამრობითი სქესის ნათესავები დედის მხრიდან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია X-შეჭიდული რეცესიული დაავადებების განხილვისას.
- თითოეული ინდივიდის ასაკი; უნდა გაკეთდეს ჩანაწერი იმის შესახებ, არის თუ არა თითოეული ინდივიდი დაავადებული მოცემული დაავადებით, და ასევე, უნდა მოხდეს გამოკითხვა იმ დაავადებების შესახებ, რომლებიც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს მოცემულ დაავადებასთან (მაგ., საკვერცხის კიბო ოჯახში, სადაც მკურნალობენ ძუძუს ოჯახურ კიბოს).
- ყველა ცნობილი სპონტანური აბორტი და მკვდრადშობადობა.
- ოჯახის ეთნიკური წარმომავლობა. ეს მნიშვნელოვანია, რადგან ბევრი დაავადება სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში გავრცელებით მნიშვნელოვნად განსხვავდება.
- ინფორმაცია ახლონათესაური ქორწინების შესახებ. მიუხედავად იმისა, რომ ეს შედარებით იშვიათია დასავლურ პოპულაციათა უმეტესობაში, ახლონათესაური ქორწინება გავრცელებულია მსოფლიოს მრავალ პოპულაციაში და იმიგრანტი პოპულაციები ხშირად ინარჩუნებენ ახლონათესაური ქორწინების შედარებით მაღალ მაჩვენებელს.

- ცვლილებები ოჯახურ ისტორიაში. ოჯახის წევრებს უვითარდებათ ახლად დიაგნოზირებული დაავადებები და იბადებიან დამატებითი ბავშვები. ამ ცვლილებებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს დიაგნოზსა და რისკის შეფასებაზე, ამიტომ ოჯახის ისტორია და მემკვიდრეობა პერიოდულად უნდა განახლდეს [1].

დაავადების განმეორების რისკის შეფასება და რისკის კომუნიკაცია

გენეტიკურ კონსულტაციაში კლინიკური მონაცემების ანალიზს და დაავადების რეციდივის (განმეორების) რისკის შეფასებას მნიშვნელოვანი როლი აქვს. რისკის გამოთვლა შეიძლება იყოს მარტივი, თუ მემკვიდრეობის ტიპი იდენტიფიცირებულია (მაგ., მონოგენური დაავადებების შემთხვევაში), მაშინაც კი, თუ ზუსტი დიაგნოზი ცნობილი არ არის. თუმცა ისეთმა ფაქტორებმა, როგორიცაა დაავადების დაწყების სხვადასხვა ასაკი, არასრული პენეტრანტობა, დიგენური მემკვიდრეობის ტიპი, შესაძლებელია რისკის გამოთვლა გაართულოს. ქრომოსომული და მულტიფაქტორული დარღვევებისთვის რეციდივის რისკის შესაფასებლად გამოიყენება ემპირიული რისკის მაჩვენებლები.

გენეტიკური კონსულტაციის მიზანია, ინფორმაცია მიაწოდოს და დაეხმაროს ოჯახებს, რომელთაც ჰყავთ თანდაყოლილი მანკის ან გენეტიკური დაავადების მქონე ოჯახის წევრი ან არიან ასეთი რისკის ქვეშ. გენეტიკური კონსულტაცია ეხმარება ოჯახებს ან ინდივიდებს, რომ:

- გააცნობიერონ სამედიცინო ფაქტები, დიაგნოზის ჩათვლით, დაავადების შესაძლო მიმდინარეობა და მართვის შესაძლებლობები.
- გაიგონ, თუ როგორია მემკვიდრეობითობის ფაქტორის როლი დაავადების განვითარების და რეციდივის შემთხვევაში პაციენტებისათვის და მათი ოჯახის წევრებისათვის.
- გაიგონ დაავადების განმეორების რისკის მართვის შესაძლებლობები.
- განსაზღვრონ, თუ როგორია მემკვიდრული დაავადების ან რისკის მატარებლობის გავლენა ადამიანის ღირსებაზე, რწმენაზე, მიზნებსა და ურთიერთობებზე.
- თავად აირჩიონ მოქმედების სტრატეგია, რომელიც უკეთ მიესადაგება მათი რისკის მაჩვენებლებს, ოჯახის მიზნებს და მათ ეთიკურ თუ რელიგიურ ნორმებს.
- შეიმუშაონ დაავადებასთან ან მის რისკთან შეგუების ოპტიმალური ვარიანტი, გაუწიონ ოჯახის წევრებს გენეტიკური კონსულტაცია და, საჭიროების შემთხვევაში, მიავლინონ ისინი შესაბამის სპეციალისტებთან, სოციალური სამსახურის მუშაკებთან, აგრეთვე ოჯახებისა და პაციენტების მხარდამჭერ ჯგუფებში [8].

ფრაზა "რისკის კომუნიკაცია" შედგება როგორც "კომუნიკაციის", ისე "რისკის" ასპექტისგან. კომუნიკაციის ასპექტი გულისხმობს კარგი კომუნიკაციის ეფექტურ სტრატეგიებს, რაც მოიცავს კომუნიკაციის შემეცნებით ასპექტს (მაგ., კრიტიკული აზროვნება, სიცხადე, ლოგიკა, მნიშვნელოვანი ინფორმაციის პრიორიტე-

ტად გამოყოფა), ფსიქოსოციალურ ასპექტს (მაგ., ურთიერთობის დამყარება და ნდობა, უპირობო პოზიტიური მიდგომა, ყურადღება ემოციურ კომპონენტებზე, ვერბალური და არავერბალური კომპონენტების თანხვედრა) და გარემოს (მაგ., კონფიდენციალურობა, კომფორტულად ჯდომა, კონსულტანტის ორიენტაცია კონსულტანდ(ებ)ზე, ადეკვატური დრო) [9].

ხშირად პაციენტის მიერ რისკის აღქმა განსხვავდება კონტექსტის, რისკის წინა მდგომარეობის, სასურველი შედეგის სურვილის, რისკთან დაკავშირებული ემოციების, პიროვნების, შემეცნებითი შესაძლებლობების, შეხედულებების, ღირებულებების, კულტურისა და გამოცდილების მიხედვით. პაციენტებს უჭირთ რისკის გაგება და მიდრეკილება აქვთ გადააფასონ თავიანთი რისკები, რამაც შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს მათ ჯანმრთელობაზე და გამოიწვიოს სამედიცინო სერვისების არაადეკვატური მიღება [10].

ჩვეულებრივ, გენეტიკური კონსულტაცია არაერთი ვიზიტისგან შედგება და, მინიმუმ, მოიცავს ტესტირებისწინა და ტესტირების შემდგომ ვიზიტებს. პირველადი გენეტიკური საკონსულტაციო ვიზიტის დროს გენეტიკური კონსულტანტი განსაზღვრავს, თუ რატომ სურს პაციენტს/ოჯახს გენეტიკური კონსულტაცია, განსაზღვრავს, რა ინფორმაციის მიღებას სურთ ვიზიტიდან, შეაგროვებს და ჩაიწერს ოჯახის სამედიცინო ისტორიას, ასევე შეაფასებს და ჩაიწერს პაციენტის სამედიცინო და ფსიქოსოციალურ ისტორიას [11].

იმ თემებს შორის, რომლებიც შეიძლება განიხილებოდეს ტესტირებისწინა ვიზიტისას, არის მდგომარეობის კლინიკური პრეზენტაცია, რომლის რისკის ქვეშ შეიძლება იყოს პაციენტი, გენეტიკური მდგომარეობის მემკვიდრეობის ტიპი, რეციდივის რისკი, ხელმისაწვდომი ტესტირების პროცედურები და ტესტის შეზღუდვები. საჭიროების შემთხვევაში, რეპროდუქციული ვარიანტები და შემდგომი პროცედურები. ასევე განიხილება ზოგადი კითხვები შემოთავაზებულ მკურნალობასთან ან მართვასთან დაკავშირებით. შესაძლებელია საჭირო გახდეს სპეციალისტებთან მიმართვა კონკრეტულ საკითხებთან დაკავშირებით, რომლებიც სცილდება გენეტიკური კონსულტაციის პრაქტიკის ფარგლებს [9].

თუ პაციენტი გადაწყვეტს გენეტიკური ტესტირების ჩატარებას, გენეტიკური კონსულტანტი ხშირად საკონსულტაციო პირს გააცნობს შედეგებს. თუმცა ტესტისშემდგომი ვიზიტი მოიცავს უფრო მეტს, ვიდრე სამედიცინო ინფორმაციის მიწოდებაა და ხშირად ფოკუსირებულია ოჯახების დახმარებაზე, გაუმკლავდნენ ტესტის შედეგების ემოციურ, ფსიქოლოგიურ, სამედიცინო, სოციალურ და ეკონომიკურ შედეგებს. კერძოდ, განიხილება ფსიქოლოგიური საკითხები, როგორიცაა უარყოფა, შფოთვა, რისხვა, მწუხარება, დანაშაულის გრძნობა ან დადანაშაულება და, საჭიროების შემთხვევაში, შემოთავაზებულია სიღრმისეული ფსიქოსოციალური კონსულტაცია. პაციენტს/ოჯახს შეიძლება მიეწოდოს ინფორმაცია საზოგადოებრივი რესურსებისა და დამხმარე ჯგუფების შესახებ.

თუ გენეტიკური ტესტი დადებითია, შეიძლება საჭიროდ ჩაითვალოს ინდივიდის ნათესავების ტესტირება. შეიძლება განიხილებოდეს გენეტიკური კონსულტაციები ოჯახის სხვა წევრების რისკის შეფასებისთვის. გენეტიკური კონ-

სულტაციის ბოლო ვიზიტის დასასრულს პაციენტს შეუძლია მიიღოს განხილული ძირითადი თემების წერილობითი შეჯამება, რომელიც პაციენტს შეუძლია გაუზიაროს ოჯახის სხვა წევრებს ან ჯანდაცვის პროვაიდერებს [11].

5.2 იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული ეთიკური და სოციალური ასპექტები

იშვიათი დაავადებების ევროპის გაერთიანებული პროგრამის (EJP RD) საკონსულტაციო მარეგულირებელი ეთიკის საბჭოს (AREB) მიზანია EJP RD-ს (რომლის ასოცირებული წევრი საქართველოც არის) მიაწოდოს სათანადო სტრატეგია ეთიკური და მარეგულირებელი საკითხების გადასაჭრელად. AREB-ის მანდატია მიაწოდოს პროექტის პარტნიორებს რჩევები მარეგულირებელ პროცედურებზე და ეთიკურ დებულებებზე, რომლებიც უნდა იქნას მიღებული EJP RD-ის ყველა აქტივობაში პროექტის მთელი ხანგრძლივობის განმავლობაში და ამით წვლილი შეიტანოს პაციენტების უფლებების დაცვაში [12].

ევროპის იშვიათი დაავადებების (EURORDIS) ორგანიზაციის მიხედვით, „იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტები აწყდებიან მთელ რიგ გამოწვევებს, მათ შორის არის სწორ დიაგნოზზე ხელმისაწვდომობის ნაკლებობა, ინფორმაციის და საზოგადოების ინფორმირებულობის ნაკლებობა, სამეცნიერო ცოდნისა და ექსპერტიზის ნაკლებობა, კვლევის ნაკლებობა, თერაპიული განვითარების ნაკლებობა, შესაბამისი ჯანდაცვის არარსებობა, არსებული რამდენიმე მედიკამენტის უმეტესობის მაღალი ღირებულება, მკურნალობისა და მოვლის ხელმისაწვდომობის უთანასწორობა და სპეციალიზებული სოციალური სერვისების ნაკლებობა“[13].

დაგვიანებული დიაგნოზირება ან დიაგნოზის არარსებობა პაციენტებში და მათ ოჯახებში იწვევს მთელ რიგ პრობლემებს, მათ შორის, არადიაგნოზირებული გენეტიკური დაავადებების დროს ერთ-ერთი ჩვეულებრივი მოვლენაა დადანაშაულების კომპლექსი, კერძოდ, მეუღლეები ადანაშაულებენ ერთმანეთს დაავადების გადაცემაში. არადიაგნოზირებული დაავადების სხვა მახასიათებელია თვითდანაშაულის განცდა. გარდა ამისა, ბევრ მშობელს, როგორც წესი, არ აქვს სოციალური ცხოვრება, ისინი იზოლირებულნი არიან, რადგან ამჯობინებენ სახლში დარჩენას და, ნაცვლად სოციალიზაციისა, შეზღუდული შესაძლებლობების მქონე შვილზე ზრუნვას. გენეტიკური დაავადებების ან არადიაგნოზირებული დაავადებების შემთხვევაში პაციენტების დედმამიშვილებს შეიძლება გაუჭირდეთ დაქორწინების გადაწყვეტილების მიღება ისეთი დაავადების მქონე ბავშვების ყოლის შიშის გამო, როგორიც ოჯახშია. ხშირ შემთხვევაში ოჯახი სოციალურ დისკრიმინაციას განიცდის იმის შიშით, რომ მათ გადასდებენ დაავადებას, რომელიც არ არის გადამდები. ასევე, გენეტიკური დაავადებების მქონე პაციენტების ფიზიკური გარეგნობა შეიძლება წარმოქმნიდეს დისკომფორტს ან სხვა გრძნობებს, რომლის გამოც ბევრ ადამიანს ურჩევნია თავი აარიდოს მათთან ურთიერთობას. ყოველივე ეს მიუთითებს დიაგნოზის, მემკვიდრეობის ტიპის, რისკების დადგენის აუცილებლობაზე [14].

იშვიათი დაავადებები არის „ობოლი“ დაავადებები იმ თვალსაზრისით, რომ ინდუსტრიას არ აქვს მათ მიმართ შესაბამისი მედიკამენტების წარმოებისა და მარკეტინგის ინტერესი, რადგან იშვიათი დაავადებების კატეგორიაში არ არის საკმარისი რაოდენობის პაციენტები, თუნდაც მთელი მსოფლიოს მასშტაბით, რომ მიმზიდველი გახდეს მედიკამენტების წარმოება და მარკეტინგი. „ობოლი“ მედიკამენტები ხშირად მაღალ ფასებთანაა დაკავშირებული [15]. გარდა ამისა, როგორც წესი, ჯანდაცვის სისტემები ძირითადად ორიენტირებულია გავრცელებულ მდგომარეობებზე და იშვიათი დაავადებები არაპრიორიტეტულია. ჯანდაცვის პროფესიონალები, რომლებიც მკურნალობენ ან მართავენ იშვიათი და „ობოლი“ დაავადებების მქონე პირებს და მათ ოჯახებს, აწყდებიან გარდაუვალ ეთიკურ ვალდებულებებს, გამოწვევებს და პასუხისმგებლობებს, რაც აიძულებს მათ, გაითვალისწინონ და სათანადო პატივი სცენ პაციენტებისა და მათი ნათესავების მორალურ, სულიერ და რელიგიურ ღირებულებებს [16]. მათ ქმედებებს არეგულირებს ეროვნული და საერთაშორისო რეგულაციები და ეთიკური კანონები, როგორიცაა სამედიცინო მეცნიერებათა საერთაშორისო ორგანიზაციების საბჭო (CIOMS) [17]. ეთიკის კომიტეტებმა უნდა იზრუნონ ყველა ქმედებაზე, რომელიც დაკავშირებულია სკრინინგ-პროგრამების კვლევებთან, ბიობანკების და დიაგნოზთან დაკავშირებული ყველა ასპექტის კვლევასთან იშვიათი დაავადებების მქონე ადამიანების (რომლებიც შეიძლება კლასიფიცირდეს საზოგადოების ყველაზე დაუცველ წევრებად) დაცვის და დახმარების მიზნით. ყველას აქვს პრევენციული ჯანდაცვის ხელმისაწვდომობის უფლება და იმის უფლება, რომ ისარგებლოს სამედიცინო მომსახურებით ეროვნული კანონმდებლობითა და პრაქტიკით დადგენილი პირობებით. პოლიტიკისა და ქმედებების განსაზღვრასა და განხორციელებაში უზრუნველყოფილი უნდა იყოს ადამიანის ჯანმრთელობის დაცვის მაღალი დონე [18].

5.3 გენეტიკურ ტესტირებასთან დაკავშირებული გამოწვევები და ეთიკური საკითხები

გენეტიკური ტესტირება დაკავშირებულია მრავალ ეთიკურ გამოწვევასთან ჯანდაცვის სისტემების ინდივიდუალურ და ორგანიზაციულ დონეზე. განსაკუთრებით, იშვიათი დაავადებებისათვის გენეტიკური ტესტირების უზრუნველყოფა მოიცავს ეთიკური ასპექტების სრულ გაგებას. იშვიათი დაავადებების მინიმუმ 80%-ს აქვს გენეტიკური საფუძვლები და შეიძლება გამოწვეული იყოს ერთი ან რამდენიმე გენით ან ქრომოსომული ანომალიებით [19]. დაავადებების მემკვიდრული ხასიათის გამო, ხშირად ოჯახის რამდენიმე წევრია დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ, თუმცა იშვიათი დაავადებები შეიძლება გამოწვეული იყოს ახალი (de novo) მუტაციებით, რომლებიც გავლენას ახდენს ცალკეულ ინდივიდზე [13]. გარდა ამისა, გენოტიპ/ფენოტიპის კორელაციები კიდევ უფრო ართულებს დიაგნოზირების პროცესს, რაც იწვევს დიაგნოსტიკურ ოდისეას, რომელიც საშუალოდ 8 წელი გრძელდება [20]. ეს არა მხოლოდ უზარმაზარ დატვირთვას და ფსიქოლოგიურ სტრესს უქმნის პაციენტებს და მათ ოჯახებს,

არამედ სერიოზულ გამოწვევას და ტვირთს წარმოადგენს ჯანდაცვის სისტემებისთვის [21].

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ზუსტი მოლეკულური დიაგნოზი აუცილებელია იშვიათი დაავადებების ეფექტური მართვისთვის. გარდა ამისა, ის იძლევა მომავალი ოჯახის დაგეგმვის ინფორმირებული გადაწყვეტილებების მიღების საშუალებას [22]. ადრეული და ზუსტი დიაგნოზი ხელს უწყობს შემდგომი ინვაზიური და ძვირადღირებული ტესტირების და ფსიქოლოგიური სტრესის შემცირებას, რომელიც დაკავშირებულია უცნობ დიაგნოზთან [23].

გენეტიკური ტესტირება მოიცავს სათანადო კონსულტაციას ტესტირებამდე და ტესტირების შემდეგ, როდესაც შედეგები გახდება ცნობილი [22]. თუ პაციენტი სათანადოდ არ არის ინფორმირებული, გენეტიკური ტესტის შედეგების გაგებამ შეიძლება გამოიწვიოს არასასურველი რეაქციები, როგორიცაა გადამეტებული შფოთვა და არასაჭირო პრევენციული ზომები [23].

გარდა ამისა, იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირების დროს კიდევ ერთი პრობლემაა ჯანდაცვის პროფესიონალების ცოდნის ნაკლებობა ამ დაავადებებთან დაკავშირებით. ბევრი იშვიათი დაავადების დიაგნოზს ესაჭიროება სპეციალური ტესტები, რომლებიც ხშირად არ არის ხელმისაწვდომი. ეს შეიძლება იყოს გენეტიკური, ბიოქიმიური ან მოლეკულური ბიოლოგიის ტესტები. როგორც წესი, ერთი ტესტი უნდა დადასტურდეს სხვა უფრო ზუსტი ტესტით, რათა არ მოხდეს არასწორი მკურნალობა, რამაც შეიძლება ზიანი მიაყენოს პაციენტს. აქედან გამომდინარე, ჯანდაცვის სისტემებს აქვთ ვალდებულება, ხელმისაწვდომი გახადონ დიაგნოსტიკური ტესტები ორივე, გავრცელებული და იშვიათი დაავადებებისთვის, მათი შესაძლებლობის ფარგლებში. გასაგებია, რომ ზოგიერთ განვითარებად ქვეყანაში ჯანდაცვის სისტემებს არ აქვთ საშუალება უზრუნველყონ მოწინავე ქვეყნებში არსებული დიაგნოსტიკური პროცედურების და ჯანდაცვის სერვისების მიწოდება, რაც გენეტიკური ტესტირების სერვისებზე წვდომის უთანასწორობას ქმნის ფინანსური ხელმისაწვდომობის თვალსაზრისით [24]. თუმცა უნდა გვახსოვდეს, რომ იშვიათი დაავადებების მქონე ადამიანები მოსახლეობის ყველაზე დაუცველი წევრები არიან, ამიტომ უნდა არსებობდეს მორალური ვალდებულება ჯანდაცვის სისტემების მიერ, ჩამოაყალიბდეს პროგრამები, რათა მხარდაჭერა და დახმარება გაუწიონ მათ [25, 26].

ამრიგად, იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირება რთულია და მოითხოვს მულტიდისციპლინურ და ინტეგრალურ მიდგომას დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის სპეციალიზებულ ცენტრებში. განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს იმ დაავადებებს, რომელთა დიაგნოზის დასმა ჯერ კიდევ შეუძლებელია და ასეთი, ზოგიერთი სპეციალისტის აზრით, შეიძლება იყოს 30-40%-მდე. ჩვეულებრივ, ეს ოჯახები უშედეგოდ დადიან ექიმიდან ექიმთან წლების განმავლობაში და ადგილი აქვს ე.წ. „დიაგნოსტიკურ ოდისეას“, რაც ზოგიერთ შემთხვევაში 6-დან 8 წლამდე შეიძლება გაგრძელდეს .

2008 წელს აშშ-ს ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტის (NIH) მიერ ინიცირებული იქნა არადიაგნოზირებული დაავადების პროგრამა (UDP), რომლის მიზანი იყო დიაგნოზის დადგენა იმ პირებისთვის, რომელთა დიაგნოზირების

მცდელობა დიდი ხნის განმავლობაში უშედეგო იყო. ორ საერთაშორისო კონფერენციაზე (რომი, 2014 და ბუდაპეშტი, 2015) გადაწყდა არადიაგნოზირებული დაავადებების საერთაშორისო ქსელის (Undiagnosed Diseases Network International (UDNI)) ჩამოყალიბება, რომელიც მოდელირებულია NIH UDP-ის მიხედვით. არადიაგნოზირებული დაავადებები ჯანმრთელობის გლობალური პრობლემაა, რომელიც მოითხოვს საერთაშორისო სამეცნიერო და ჯანდაცვის სისტემების ძალისხმევას. ამ მოთხოვნის დასაკმაყოფილებლად UDNI-მ შექმნა პრინციპების, საუკეთესო პრაქტიკისა და მმართველობის კონსენსუსის ჩარჩო; დირექტორთა საბჭო ასახავს მის საერთაშორისო ხასიათს, რადგან მასში შედიან ექსპერტები ავსტრალიიდან, კანადიდან, უნგრეთიდან, იტალიიდან, იაპონიიდან და აშშ-დან. UDNI მოიცავს საერთაშორისოდ აღიარებული ექსპერტიზის მქონე ცენტრებს და მისი სამეცნიერო რესურსები და ცოდნა მიზნად ისახავს, შეავსოს ცოდნის ხარვეზები, რომლებიც აფერხებს დიაგნოზს. შესაბამისად, UDNI ხელს უწყობს კვლევის თარგმნას სამედიცინო პრაქტიკაში. პაციენტის აქტიური ჩართულობა კრიტიკულად მნიშვნელოვანია; მოსალოდნელია, რომ პაციენტების საკონსულტაციო ჯგუფი მზარდ როლს ითამაშებს UDNI-ის საქმიანობაში [27]. UDNI ამჟამად მოიცავს 41 ქვეყანას ყველა კონტინენტზე. საქართველო უკვე მრავალი წელია თანამშრომლობს არადიაგნოზირებული დაავადებების საერთაშორისო ქსელთან და ჰყავს წარმომადგენლობა UDNI-ს სადიაგნოსტიკო და განვითარებადი ქვეყნების სამუშაო ჯგუფებში [24].

UDNI-ის მიზნებია:

(1) არადიაგნოზირებული დაავადებების მქონე პაციენტების დიაგნოზირებისა და ზრუნვის დონის გაუმჯობესება საერთო პროტოკოლების შემუშავების გზით, რომლებიც შექმნილია მკვლევართა დიდი საზოგადოების მიერ.

(2) ხელი შეუწყოს არადიაგნოზირებული დაავადებების ეტიოლოგიის კვლევას სტანდარტიზებული, მაღალი ხარისხის კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების შეგროვებით და გაზიარებით, მათ შორის, გენოტიპების, ფენოტიპების და გარემოზე ზემოქმედების დოკუმენტაციის შეგროვებით.

(3) შექმნას ინტეგრირებული და თანამშრომლობითი საზოგადოება მრავალ კლინიკურ ლოკაციაზე ლაბორატორიულ და კლინიკურ მკვლევრებს შორის, რომლებიც მზად არიან გამოიკვლიონ ახლად აღიარებული და იშვიათი დაავადებების პათოფიზიოლოგია [27].

2018 წელს ორგანიზაციებმა Shire, Microsoft და EURORDIS-Rare Diseases Europe გაერთიანებული ძალებით ჩამოაყალიბეს კოლაბორაციული ალიანსი გლობალური კომისია იშვიათი დაავადების მქონე ბავშვებისთვის დიაგნოსტიკური ოდისეის დასასრულებლად. გლობალური კომისია არის იმ ექსპერტთა მულტიდისციპლინური ჯგუფი მთელი მსოფლიოდან, რომლებსაც თავიანთი კრეატიულობით და ტექნოლოგიური გამოცდილებით წვლილი შეაქვთ იშვიათი დაავადებების დიაგნოზის დროის დაჩქარებაში. გლობალური კომისიის რეკომენდაციები შექმნილია იმ ძირითადი ბარიერების გადასაჭრელად, რომლებიც ხელს უშლის დროულ დიაგნოზს ყველა იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტისთვის, რომელთაგან დაახლოებით ნახევარი ბავშვია. ეს რეკომენდაციებია:

- ექიმების უნარის გაუმჯობესება იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტების იდენტიფიცირებისა და დიაგნოსტიკის მიზნით, რათა დროულად დაიწყოს ზრუნვა და მკურნალობა.
- პაციენტებისა და მათი ოჯახების გაძლიერება, რომ უფრო აქტიური როლი ჰქონდეთ მათ ჯანმრთელობაზე.
- მაღალი დონის მითითებების მიწოდება იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტებისთვის ჯანმრთელობის უკეთესი შედეგების მისაღწევად.

„დღეს მსოფლიოში ბევრი ბავშვი ცხოვრობს იშვიათი დაავადებით, რომელიც რჩება ან დაუდგენელი ან არასწორი დიაგნოზით. ამან შეიძლება შეაფერხოს სათანადო ზრუნვა და მკურნალობა და გამოიწვიოს იზოლაცია, დისკრიმინაცია, სოციალური გარიყულობა და ასევე ხელი შეუწყოს ადამიანური რესურსების გაფლანგვას.“ იან ლე კამი, EURORDIS-იშვიათი დაავადებების ევროპის მთავარი აღმასრულებელი დირექტორი (თანათავმჯდომარე) [28].

5.4 გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა დისკრიმინაცია და პაციენტთა ადვოკატირება

გენეტიკური დისკრიმინაცია (GD) არის რთული, მრავალმხრივი ეთიკური, ფსიქოსოციალური და სამართლებრივი ფენომენი. იგი განისაზღვრება, როგორც ინდივიდების ან მათი ოჯახის წევრების მიმართ დამსაქმებლების ან სადაზღვევო კომპანიების განსხვავებული ქმედება მათი რეალური ან სავარაუდო გენეტიკური მახასიათებლების საფუძველზე. GD მნიშვნელოვანი და საერთაშორისოდ დამკვიდრებული ფენომენია, რომელიც მოითხოვს მრავალდონიან რეაგირებას, რათა უზრუნველყოს სოციალური სამართლიანობა და სამართლიანი შედეგები ყველა მოქალაქისთვის. სამართლებრივმა აქტებმა უნდა გააკონტროლოს GD და მისი ზემოქმედება როგორც საზოგადოებაში, ასევე ინსტიტუციებში და უნდა შეაფასოს საკანონმდებლო, პოლიტიკის, საზოგადოების განათლებისა და სისტემური რეაგირების ეფექტურობა.

გენეტიკური ინფორმაციის არადისკრიმინაციის აქტი (GINA, Genetic Information Nondiscrimination Act) არის აშშ-ს ფედერალური კანონი, რომელიც უზრუნველყოფს დამსაქმებელთა და ჯანმრთელობის დაზღვევის მხრიდან გენეტიკური დისკრიმინაციისგან დაცვას. GINA უკრძალავს დამსაქმებლებსა და სადაზღვევო კომპანიებს მიიღონ ან გამოიყენონ გენეტიკური ინფორმაცია დისკრიმინაციის მიზნით.

გენეტიკური ინფორმაცია მოიცავს ინფორმაციას ინდივიდის გენეტიკური ტესტებისა და ინდივიდის ოჯახის წევრების გენეტიკური ტესტების შესახებ, ასევე ინფორმაციას დაავადების ან დარღვევების გამოვლინების შესახებ ინდივიდის ოჯახის წევრებში (ანუ ოჯახის სამედიცინო ისტორიას). ოჯახის სამედიცინო ისტორია შედის გენეტიკური ინფორმაციის განმარტებაში, რადგან ის ხშირად გამოიყენება იმის დასადგენად, აქვს თუ არა ოჯახის რომელიმე წევრს მომავალში დაავადების, დარღვევის ან მდგომარეობის გაზრდილი რისკი. გენეტიკური ინფორმაცია ასევე მოიცავს ინდივიდის მიერ გენეტიკური სერვისების მოთხო-

ვნას ან მიღებას, ან კლინიკურ კვლევაში მონაწილეობას, რომელიც მოიცავს ინდივიდის ან მისი ოჯახის წევრის გენეტიკურ მომსახურებას, ასევე, გენეტიკურ ინფორმაციას ნაყოფის ან ორსული ქალის შესახებ, რომელიც არის ინდივიდის ოჯახის წევრი და ნებისმიერი ემბრიონის გენეტიკურ ინფორმაციას, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის გამოყენებისას [28].

ევროპის კანონმდებლობით გენეტიკური დისკრიმინაცია აკრძალულია ბიომედიცინის შესახებ კონვენციით (1997), ევროკავშირის ძირითადი უფლებების ქარტიით (2000) და მრავალი ცალკეული ქვეყნის ეროვნული კანონმდებლობით [6]. გაერთიანებულ სამეფოში ბრიტანეთის მზღვეველთა ასოციაციამ და ბრიტანეთის მთავრობამ მიაღწიეს შეთანხმებას *კონჯორდანტი და მორატორიუმი გენეტიკას და დაზღვევაზე*, რაც მნიშვნელოვნად ზღუდავს ბრიტანელი მზღვეველების შესაძლებლობას, მოითხოვონ გენეტიკური ინფორმაცია დაზღვევის აპლიკანტებისგან [8]. ავსტრალიის (2008 წლის შესწორება შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე პირთა დისკრიმინაციის აქტში), კანადის და აღმოსავლეთ აზიის პოლიტიკოსები ასევე აქტიურობდნენ ამ სფეროში, თუმცა ნაკლებად, ვიდრე მათი ევროპელი კოლეგები [29].

მიუხედავად იმისა, რომ ცალკეულმა ქვეყნებმა განსაზღვრეს საკუთარი რეაგირება GD-ზე, შესაძლებელია საერთო პოლიტიკის მიმართულებების იდენტიფიცირება. GD-ს აქვს ფართო სპექტრის ფსიქოლოგიური და ქცევითი ეფექტები ინდივიდებსა და ოჯახებზე. საერთაშორისო დონეზე, უნდა არსებობდეს GD-ის გამოცდილების და მისი გრძელვადიანი ზემოქმედების მუდმივი მონიტორინგი ინდივიდებზე, ოჯახებსა და თემებზე, მათ შორის, ფსიქოლოგიური, ჯანმრთელობის, სოციალური და ეკონომიკური შედეგების ჩათვლით. საერთო მექანიზმების გამოყენება ხელს შეუწყობს ამ ფენომენის უკეთ შესწავლას. GD-ის მიმართ შიში აშკარად მნიშვნელოვანია ოჯახებში, კლინიკურ სერვისებში და ფართო საზოგადოებაში და მოითხოვს შეთანხმებულ ყურადღებას, რადგან ასეთ შიშს აქვს პოტენციალი, შეზღუდოს ჯანმრთელობის სარგებელი [30].

იშვიათი დაავადების მქონე ოჯახები და ჯანდაცვის პროფესიონალები ხშირად ჩივიან სოციალური შეღავათების მისაღებად საჭირო ადმინისტრაციული პროცედურების უკიდურესი სირთულის გამო. გარდა ამისა, არსებობს უთანასწორობა ქვეყნებს შორის (ან თუნდაც რეგიონებს შორის ქვეყანის შიგნით) ფინანსური დახმარების გამოყოფისას და სამედიცინო ხარჯების ანაზღაურებისას. ჩვეულებრივ, ევროპაში იშვიათი დაავადებების მკურნალობის ხარჯები ხშირად უფრო მაღალია, ვიდრე სხვა დაავადებებისა დაავადების იშვიათობის და შეზღუდული რაოდენობის სპეციალიზებული ცენტრების გამო. უმეტეს შემთხვევაში ამ ხარჯების მნიშვნელოვანი წილი მხოლოდ ოჯახებს ეკისრებათ, რაც წარმოქმნის დამატებით უთანასწორობას იშვიათი დაავადების მქონე შეძლებულ და ღარიბ ოჯახებს შორის. ოჯახში, სადაც ბავშვს აქვს იშვიათი დაავადება, ყველაზე ხშირად ერთ-ერთ მშობელს მთლიანად ან მნიშვნელოვნად აქვს შეზღუდული სახლის გარეთ ანაზღაურებადი სამუშაოს შესრულება. შედეგად, მაშინ, როცა ხარჯები მკვეთრად იზრდება, შემოსავალი საკმაოდ შემცირებულია. ზრდასრული იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტის შემთხვევაში, რომელიც

საკმარისად კარგად არის იმისთვის, რომ შეძლოს მუშაობა, სამუშაო საათები უნდა იყოს ადაპტირებული სამედიცინო ვიზიტებისა და შესაბამისი მოვლის გათვალისწინებით. ლოჯისტიკის თვალსაზრისით, ბევრი რამ არის გასაკეთებელი, რათა უზრუნველყოფილი იყოს რეალური თანასწორობა შეზღუდული შესაძლებლობების მქონე და ჯანმრთელ მოქალაქეებს შორის.

აღსანიშნავია, რომ 2021 წლის 16 დეკემბერს გაეროს მიიღო პირველი რეზოლუცია „იშვიათი დაავადებით მცხოვრები ადამიანებისა და მათი ოჯახების გამოწვევებთან დაკავშირებით“, სადაც მოუწოდებს წევრ სახელმწიფოებს გააძლიერონ ჯანდაცვის სისტემები, განსაკუთრებით, პირველადი ჯანდაცვის სისტემები, რათა უზრუნველყონ უნივერსალური ხელმისაწვდომობა ჯანდაცვის სერვისების ფართო სპექტრზე, რომლებიც არის უსაფრთხო, ხარისხიანი, ხელმისაწვდომი, დროული და კლინიკურად და ფინანსურად ინტეგრირებული, რაც ხელს შეუწყობს იშვიათი დაავადებებით მცხოვრები პირების გაძლიერებას, მათი ფიზიკური და ფსიქიკური ჯანმრთელობის მოთხოვნების დაკმაყოფილებას, ასევე, მათი უფლების გაცნობიერებას ფიზიკური და ფსიქიკური ჯანმრთელობის უმაღლეს სტანდარტზე, დისკრიმინაციის და სტიგმატიზაციის დასრულებას და უფრო ინკლუზიური საზოგადოების შექმნას.

გარდა ამისა, რეზოლუცია მოუწოდებს წევრ სახელმწიფოებს გადახედონ იშვიათი დაავადებით მცხოვრები პირების დისკრიმინაციის ყველა ფორმის ძირეულ მიზეზებს, მათ შორის,

ცნობიერების ამაღლების, იშვიათი დაავადებების შესახებ ზუსტი ინფორმაციის გავრცელების და სხვა ზომების მიღების გზით.

რეზოლუცია ხაზს უსვამს კულტურულ, ოჯახურ, ეთიკურ და რელიგიურ მნიშვნელოვან ფაქტორებს, მათ შორის, რელიგიური ლიდერების მიერ საკვანძო როლის შესრულებას მკურნალობაში, ზრუნვასა და იშვიათი დაავადებით მცხოვრები პირების მხარდაჭერაში.

რეზოლუცია მოუწოდებს წევრ სახელმწიფოებს და გაეროს შესაბამის სააგენტოებს, შეაგროვოს, გააანალიზოს და გაავრცელოს მონაცემები იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა შესახებ შემოსავლის, სქესის, ასაკის, რასის, ეთნიკური წარმომავლობის, მიგრაციის სტატუსის, ინვალიდობის, გეოგრაფიული მდებარეობის და ეროვნულ კონტექსტში სხვა შესაბამისი მახასიათებლების მიხედვით, იმისათვის, რომ იდენტიფიცირდეს დისკრიმინაცია და შეფასდეს იშვიათი დაავადებით მცხოვრები პირების სტატუსის გაუმჯობესებისკენ მიმართული პროგრესი [31].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. National Society of Genetic Counselors’ Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors’ Task Force report.

J Genet Couns. 2006 Apr;15(2):77-83. doi: 10.1007/s10897-005-9014-3. PMID: 16761103.
2. Available at: https://www.gceducation.org/ Accessed April 4, 2023
3. Available at: https://www.abgc.net/ Accessed April 4, 2023
4. Available at: https://www.abgc.net/becoming-certified/do-i-qualify/) Accessed April 4, 2023
5. Available at: https://www.ebmg.eu/) Accessed April 4, 2023
6. Available at: https://matsne.gov.ge/ka/document/view/70162?publication=0). Accessed April 4, 2023
7. Available at: https://www.nsgc.org/About/About-Genetic-Counselors Accessed April 4, 2023
8. Nusbaum, Wilard, Huntington, Thompson&Thompson Genetics in Medicine, 2016, Elsevier publishing
9. Borle K, Morris E, Inglis A, Austin J. Risk communication in genetic counseling: Exploring uptake and perception of recurrence numbers, and their impact on patient outcomes. Clin Genet. 2018 Aug;94(2):239-245. doi: 10.1111/cge.13379. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29766486.
10. Sivell S, Elwyn G, Gaff CL, Clarke AJ, Iredale R, Shaw C, Dundon J, Thornton H, Edwards A. How risk is perceived, constructed and interpreted by clients in clinical genetics, and the effects on decision making: systematic review. J Genet Couns. 2008 Feb;17(1):30-63. doi: 10.1007/s10897-007-9132-1. Epub 2007 Oct 30. PMID: 17968638.
11. McIntosh N, Braddock BR, Branda KJ, Eanet K, Goldberg S, Kieffer SA, Primiano L, Quercia N, Taylor KA, Tsipis J, Yashar BM, Yesley A; National Society of Genetic Counselors DNA Sequence Patenting Position Paper Working Group. DNA-sequence patenting: National Society of Genetic Counselors (NSGC) position paper. J Genet Couns. 2002 Aug;11(4):241-3. doi: 10.1023/a:1016374314605. PMID: 12735296.
12. Available at: https://www.ejprarediseases.org/our-actions-and-services/ethics-and-regulatory-advice/. Accessed April 9, 2023
13. Available at: www.Eurordis.Org. About Rare Diseases. Accessed April 9, 2023
14. Barrera LA, Galindo GC. Ethical aspects on rare diseases. Adv Exp Med Biol. 2010;686:493-511. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_27. PMID: 20824462
15. Contesse MG, Valentine JE, Wall TE, Leffler MG. The case for the use of patient and caregiver perception of change assessments in rare disease clinical trials: a methodologic overview. Adv Ther. 2019;36(5):997–1010.
16. Van der Lippe Charlotte, Plata S. Diesen, Kristin B. Feragen. 2017. “Living with a rare disorder: A systematic review of the qualitative literature”. Molecular Genetics & Genomic Medicine 5(6): 758–773.
17. Council for International Organizations of Medical Sciences (Cioms) International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. 2016, Bull Med Ethics 182: 17–23

18. Europeen Comission. EU charter of fundamental rights. European Commission - European Commission. Published 2018. Available from: https://ec.europa.eu/info/aid-development-cooperation-fundamental-rights/your-rights-eu/eu-charter-fundamental-rights_en. Accessed April 10, 2023
19. Available at: https://globalgenes.org/ Accessed April 10, 2023
20. Michaels-Igbokwe C, McInnes B, MacDonald KV, Currie GR, Omar F, Shewchuk B, Bernier FP, Marshall DA. (Un)standardized testing: the diagnostic odyssey of children with rare genetic disorders in Alberta, Canada. Genet Med. 2021 Feb;23(2):272-279. doi: 10.1038/s41436-020-00975-0. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32989270.
21. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. Nat Rev Genet. 2018 May;19(5):253-268. doi: 10.1038/nrg.2017.116. Epub 2018 Feb 5. Erratum in: Nat Rev Genet. 2018 Feb 19;: PMID: 29398702.
22. Liu Z, Zhu L, Roberts R, Tong W. Toward Clinical Implementation of Next-Generation Sequencing-Based Genetic Testing in Rare Diseases: Where Are We? Trends Genet. 2019 Nov;35(11):852-867. doi: 10.1016/j.tig.2019.08.006. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31623871.
23. Kruse J, Mueller R, Aghdassi AA, Lerch MM and Salloch S (2022) Genetic Testing for Rare Diseases: A Systematic Review of Ethical Aspects. Front. Genet. 12:701988. doi: 10.3389/fgene.2021.701988
24. Taruscio D, Salvatore M, Lumaka A, Carta C, Cellai LL, Ferrari G, Sciascia S, Groft S, Alanay Y, Azam M, Baynam G, Cederroth H, Cutiongco-de la Paz EM, Dissanayake VHW, Giugliani R, Gonzaga-Jauregui C, Hettiarachchi D, Kvlividze O, Landoure G, Makay P, Melegh B, Ozbek U, Puri RD, Romero V, Scaria V, Jamuar SS, Shotelersuk V, Roccatello D, Gahl WA, Wiafe SA, Bodamer O and Posada M (2023) Undiagnosed diseases: Needs and opportunities in 20 countries participating in the Undiagnosed Diseases Network International. Front. Public Health 11:1079601. doi: 10.3389/fpubh.2023.1079601
25. Fernandez CV (2007) Our moral obligations in caring for patients with orphan cancers. CMAJ 176(3):297
26. Lucas GN (2008) Ethics of research in children. Sri Lanka J Child Health 37:69–71
27. Available at: https://www.udninternational.org/. Accessed April 10, 2023
28. Available at: https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Genetic-Discrimination. Accessed April 10, 2023
29. Joly, Y., Ngueng Feze, I. & Simard, J. Genetic discrimination and life insurance: a systematic review of the evidence. *BMC Med* **11**, 25 (2013). https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-25
30. Otlowski M, Taylor S, Bombard Y. Genetic discrimination: international perspectives. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2012;13:433-54. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163800. Epub 2012 May 15. PMID: 22607273.
31. Available at: https://www.rarediseasesinternational.org/un-resolution/. Accessed April 10, 2023
32. Available at: www.globalrarediseasecommission.com Accessed April 10, 2023

თავი 6

იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმები და სტრატეგიები

აბრევიატურები:

DG SANCO, ევროკომისიის ჯანმრთელობისა და მომხმარებელთა დაცვის გენერალური დირექტორატი
EJP, ევროპის ერთობლივი პროგრამა
EUCERD, ევროკავშირის იშვიათ დაავადებათა ექსპერტთა კომიტეტი
IRDiRC, იშვიათი დაავადების კვლევის საერთაშორისო კონსორციუმი
NP, ეროვნული გეგმები
NS, ეროვნული სტრატეგიები

შესავალი

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში იშვიათი დაავადებები საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის პოლიტიკის შემუშავებაში მთავარი პრიორიტეტი გახდა მსოფლიოში. ევროპულ დონეზე იშვიათი დაავადებებისთვის საკვანძოა ორი იურიდიული დოკუმენტი: ევროკომისიის 2008 წლის 11 ნოემბრის შეტყობინება 679 [1] და 2009 წლის 9 ივნისის ევროპის საბჭოს რეკომენდაციები იშვიათი დაავადებების სფეროში ქმედების შესახებ [2]. ორივე დოკუმენტმა რეკომენდაცია გაუწია წევრ ქვეყნებს 2013 წლის ბოლოსთვის შეემუშავებინათ ეროვნული გეგმები ან სტრატეგიები იშვიათი დაავადებების შესახებ. ეს დოკუმენტები საფუძვლად დაედო ევროკავშირის საერთო სტრატეგიას, რომელიც მიზნად ისახავს, უპასუხოს იშვიათი დაავადებების მქონე საზოგადოების რეალურ მოთხოვნებს, განსაკუთრებით ეს ეხება ინფორმაციის ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესებას, სათანადო და დროულ დიაგნოზს და ეფექტურ მკურნალობას.

იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმები, შესაბამისად, არის საზოგადოებრივი ჯანდაცვის იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული მიმდინარე პოლიტიკის გამაერთიანებელი ევროპის მასშტაბით. მიუხედავად იმისა, რომ ეროვნული გეგმების საერთო მიზანია იშვიათი დაავადების მქონე ადამიანების პრევენციის, დიაგნოსტიკის, მკურნალობისა და რეაბილიტაციის სერვისების თანაბარი ხელმისაწვდომობის უზრუნველყოფა, ეროვნულ ხელისუფლებას შეუძლია აირჩიოს კონკრეტული ზომები, რომლებიც განიხილება მათ გეგმაში. ეროვნული გეგმა არის სტრატეგიული დოკუმენტი, რომელიც ცდილობს შეზღუდულ რესურსებს (როგორც ადამიანურს, ასევე ფინანსურს და მატერიალურს) ოპტიმიზაცია გაუწიოს იშვიათი დაავადებებისთვის და გამოიყენოს ისინი ყველაზე ეფექტური გზით დაგეგმილი მიზნების მისაღწევად. ეს არის საკვანძო ფაქტორი ჯანდაცვის ეროვნული სისტემებისთვის, რომლებიც ხშირად აწყდებიან პრობლემებს საჯარო ფონდების გამოყენების ეფექტურობისა და ხარჯების ეფექტურობის კრიტერიუმების დასაკმაყოფილებლად. ამრიგად, იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმები ქმნის დამატებით ფასეულობას არა მხოლოდ იშვიათი დაავადებებით დაინტერესებული მხარეებისთვის, არამედ მთელი საზოგადოებისთვისაც [3].

ევროკავშირში იშვიათი დაავადება ოფიციალურად განიმარტება, როგორც დაავადება, რომელიც გავლენას ახდენს არაუმეტეს 5 ადამიანისა ყოველ 10000 მოსახლეზე [1]. ამ დაავადებებს ახასიათებთ მაღალი სიკვდილიანობა ან ქრონიკული მიმდინარეობა, და სირთულის მაღალი დონე. მიუხედავად მათი იშვიათობისა, არსებობს 5000-დან 8000-მდე იშვიათი დაავადება, რომელიც გავლე-

ნას ახდენს მილიონობით ადამიანზე მთელ მსოფლიოში [1]. ცალკეული იშვიათი დაავადება ხასიათდება გავრცელების დაბალი სიხშირით, ამავდროულად, ამ თემებთან დაკავშირებით ცოდნა და გამოცდილება მწირია. ასევე, იშვიათი დაავადებები ნაკლებად იქცევენ ყურადღებას როგორც საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემებისგან, ისე თვითონ საზოგადოებისგან. ამის გამო იშვიათი დაავადებები მოითხოვს გლობალურ სტრატეგიულ მიდგომას, რომელიც დაფუძნებულია თანამშრომლობაზე, რათა თავიდან ავიცილოთ მნიშვნელოვანი ავადობა ან ნაადრევი სიკვდილიანობა და გაუმჯობესდეს დაავადებულთა და მათი ოჯახების ცხოვრების ხარისხი და სოციალურ-ეკონომიკური პოტენციალი.

ეს თავი მიზნად ისახავს აღწეროს ევროკავშირის წევრ ქვეყნებში ეროვნული გეგმების უახლესი დონეები, ხაზი გაუსვას როგორც საერთო, ასევე ქვეყნის სპეციფიკურ მახასიათებლებსა და მიდგომებს, რომლებიც გამოიყენება მთელი პროცესის განმავლობაში. გარდა ამისა, მიმოიხილოს საქართველოში არსებული მდგომარეობა და ეროვნულ გეგმასთან დაკავშირებული პროგრესი.

6.1 იშვიათი დაავადებების ევროპული პროექტები ეროვნული გეგმების შემუშავებისთვის

ევროპის საბჭოს რეკომენდაციის მიღების დროისთვის ევროკავშირის მხოლოდ 5 წევრმა ქვეყანამ მიიღო იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმა ან სტრატეგია, მათ შორის, საფრანგეთმა, ბულგარეთმა, საბერძნეთმა, პორტუგალიამ და ესპანეთმა [3]. გამოცდილების გაზიარების და შედარებითი ანალიზის გათვალისწინებით შეიქმნა ორი ძირითადი შესაძლებლობა ეროვნული გეგმების შემუშავებისათვის. პირველი შეეხება პროექტზე დაფუძნებულ მხარდაჭერას და შესაძლებლობებს EUROPLAN პროექტის სახით (www.europlanproject.eu) და EUCERD ერთობლივი მოქმედება: იშვიათ დაავადებებზე მუშაობა [4].

EUROPLAN მოიცავდა ორ "ფაზას": EUROPLAN 2008-2011 (I) და EUROPLAN 2012-2015 (II). ორივეს კოორდინაციას უწევდა იტალიის ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი - იტალიის იშვიათ დაავადებათა ეროვნული ცენტრი.

EUROPLAN 2008-2011 (I) იყო სამწლიანი პროექტი და მასში ჩართული იყო 57 ასოცირებული პარტნიორი და თანამშრომელი (კლინიკები, მეცნიერები, ჯანდაცვის ორგანოები, პაციენტების ჯგუფები) 34 ქვეყნიდან და EURORDIS-იდან. მისი მთავარი მიზანი იყო შეთანხმებული მექანიზმების შემუშავება ეროვნული გეგმებისა თუ სტრატეგიების შემუშავებისა და განხორციელებისთვის ევროპის საბჭოს რეკომენდაციის შესაბამისად.

ყველა მიზანი მიღწეული იქნა და შემუშავდა შემდეგი დოკუმენტები:

- მოხსენება ევროკავშირის წევრი ქვეყნების ინიციატივების შესახებ;
- რეკომენდაციების დოკუმენტი, რომელიც შეიცავს EUROPLAN-ის რეკომენდაციებს იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმების ან სტრატეგიების შემუშავებისთვის;
- იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმის ან სტრატეგიის შესრულების მონიტორინგისა და ზემოქმედების შეფასების ანგარიში;

- ანგარიში 15 EUROPLAN ეროვნული კონფერენციის ძირითადი შედეგების შესახებ.

EUROPLAN 2012-2015 (II) იყო სამწლიანი პროექტი, რომელშიც ჩართული იყო EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases) ერთობლივ მოქმედებაში, როგორც სამუშაო პაკეტი 4 [5].

მისი მთავარი მიზანი იყო დაინტერესებულ მხარეთა (ძირითადად, პოლიტიკის შემქმნელთა) საერთაშორისო და ინტერაქტიული ქსელის შექმნა, რათა დაჩქარდეს იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმების/სტრატეგიების შემუშავება და განხორციელება, სამეცნიერო და ტექნიკური დახმარების, სემინარებისა და პაციენტების ჯგუფების აქტიური მონაწილეობით (EURORDIS და ეროვნული ალიანსები).

EUROPLAN მხარს უჭერს სხვადასხვა გეოგრაფიული/ეკონომიკური პრობლემების მქონე ქვეყნებს ეროვნული გეგმის შემუშავებისთვის, გამოცდილების გაზიარებისთვის და წარმატებული პრაქტიკის გავრცელებისთვის. საბოლოოდ, ის განსაზღვრავს EUROPLAN-ის შესაძლებელ ინდიკატორებს, რათა ჩატარდეს საპილოტე კვლევა ყველა მონაწილე ქვეყანაში.

იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებით ევროკავშირის წევრ ქვეყნებში განხორციელებული დოკუმენტები და აქტივობები ხელმისაწვდომია EUROPLAN-ის ვებსაიტზე (www.europlanproject.eu) და იშვიათ დაავადებათა ევროკავშირის ექსპერტთა კომიტეტის (EUCERD) ვებსაიტზე (www.eucerd.eu) (სურათი 6.1) [3].

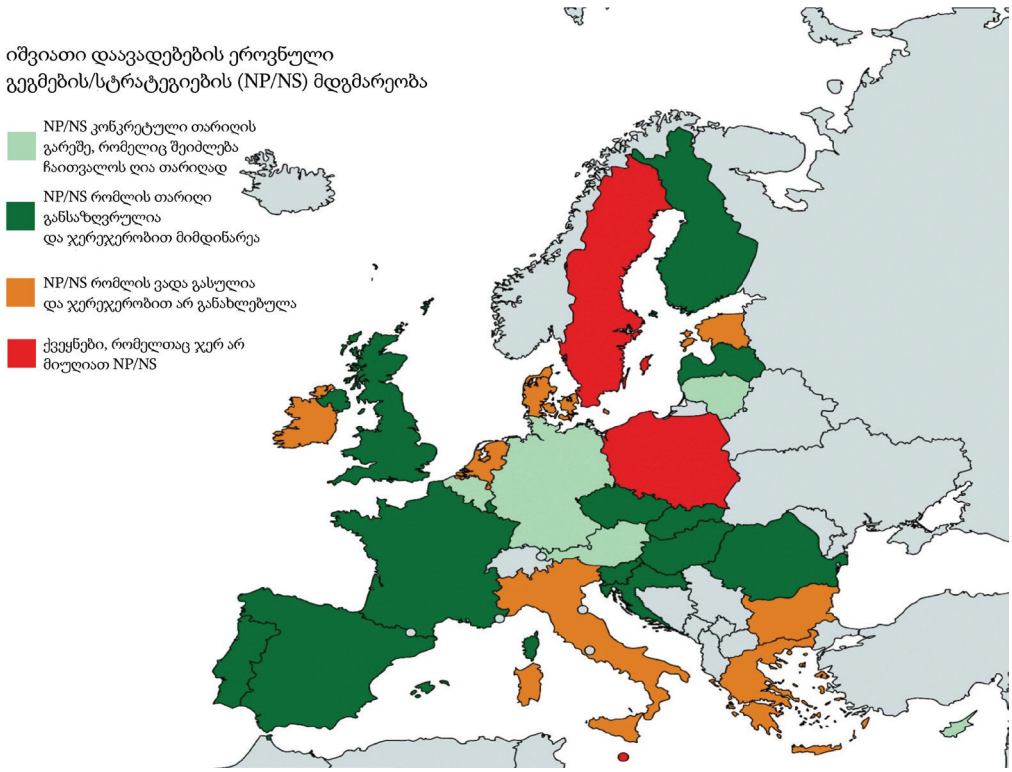
ევროპაში არსებული ეროვნული გეგმების/სტრატეგიების მოკლე მიმოხილვა მოცემულია ქვემოთ. თითოეული გეგმისთვის ხაზგასმულია მათი სირთულის მსგავსება და განსხვავებები, ასევე მათი მიზნები და ძირითადი პროგრამით გათვალისწინებული ქმედებები.

6.2 ევროკავშირის ეროვნული გეგმების მოკლე მიმოხილვა

იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმა განისაზღვრება, როგორც მთავრობის მიერ შემუშავებული საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ოფიციალური სტრატეგიული დოკუმენტი, რომელიც შეიცავს კონკრეტულ პრიორიტეტებს, ამოცანებს, მოქმედებებს, განხორციელების გრაფიკს და სპეციალურ ბიუჯეტს.

დაავადების იშვიათობა უამრავ სირთულეს წარმოშობს კვლევისა და პაციენტის მოვლისთვის, რასაც ჯანდაცვის სისტემები მხოლოდ ნაწილობრივ უმკლავდებიან. იშვიათი დაავადებები არ შემოიფარგლება გეოგრაფიული ან ისტორიული საზღვრებით და ამ საზოგადოებაში გლობალური პარტნიორობა სწრაფად ფართოვდება. შესაბამისად, როგორც სხვადასხვა ქვეყნის ტრანსნაციონალური საზოგადოება, ევროკავშირი მუშაობს საერთო ჩარჩოს შემუშავებაზე, ხელს უწყობს ინიციატივებს როგორც ევროპული, ასევე წევრი სახელმწიფოების დონეზე, ხელს უწყობს ეროვნული გეგმებისა და სტრატეგიების შემუშავებას იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული სირთულეების დასაძლევად და გრძელვადიანი გაუმჯობესებისთვის [6].

ევროკავშირის ჯანდაცვის მინისტრების საბჭომ აღიარა იშვიათი დაავადების სფეროში მოქმედების აუცილებლობა [1], გამოსცა მთელი რიგი რეკომენდა-



სურათი 6.1 იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმების/სტრატეგიების (NP/NS) მდგომარეობა ევროკავშირის წევრ და ყოფილ წევრ ქვეყნებში, 2020 წლის ოქტომბრის მონაცემებით [6].

ციები იმ ქმედებებისთვის, რომლებიც უნდა განიხილებოდეს წევრი სახელმწიფოების მიერ დაგეგმვის პროცესში. ეს რეკომენდაციებია:

- იშვიათი დაავადებების სფეროში შესაბამისი ეროვნული მოქმედებების ინტეგრირება საყოველთაო გეგმებში ან სტრატეგიებში, რათა გაუმჯობესდეს ეროვნული, რეგიონული და ადგილობრივი ინიციატივების კოორდინაცია და თანმიმდევრულობა იშვიათი დაავადების მიმართ და გაძლიერდეს თანამშრომლობა კლინიკურ და მკვლევარ პროფესიონალებს შორის;
- კლასიფიკაციისა და კოდირების შესაბამისი ინსტრუმენტის გამოყენება იშვიათი დაავადებების ხილვადობისა და ჯანმრთელობის ეროვნულ სისტემებში მათი აღიარების გასაუმჯობესებლად;
- იშვიათი დაავადებების დიაგნოსტიკისა და მოვლისთვის კვალიფიციური ექსპერტიზის ცენტრების შერჩევა და ევროპულ საცნობარო ქსელებში მათი მონაწილეობის ხელშეწყობა წევრ სახელმწიფოებს შორის თანამშრომლობის გაუმჯობესების მიზნით;
- იშვიათი დაავადებების კვლევისთვის მიძღვნილი მიმდინარე კვლევითი აქტივობებისა და რესურსების იდენტიფიცირება: საჭიროებების, პრიო-

რიტეტებისა და დაფინანსების სქემების განსაზღვრა კვლევის მხარდასაჭერად და მისი კოორდინაცია ეროვნულ, საზოგადოებრივ და რეგიონულ დონეზე;

- გამოცდილების შეგროვება საზოგადოების დონეზე, რათა ხელი შეუწყოს დიაგნოსტიკისა და მოვლის საუკეთესო პრაქტიკის გაზიარებას, ჯანდაცვის პროფესიონალების ადეკვატურ განათლებას და ტრენინგს, დიაგნოსტიკური ტესტების მითითებებს და მოსახლეობის სკრინინგს. ასევე, ობოლი წამლების ეროვნული შეფასების ანგარიშების გაზიარება.

ევროკავშირის რეკომენდაციები ასახავს ევროკომისიის მიმდინარე ქმედებებისა და ვალდებულებების მიღწევებს. იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებით ცნობიერების ამაღლებისა და ინფორმაციის გასაუმჯობესებლად, 1997 წლიდან ევროკომისია დიდ პრიორიტეტს ანიჭებს პროექტებს, რომლებსაც შეუძლიათ ხელი შეუწყონ ევროკავშირის საერთო ჩარჩოს შემუშავებას. გათვალისწინებული ქმედებები მოიცავს: ინფორმაციის შეკრებას ექსპერტიზის ცენტრების შესახებ, ევროპული რეესტრებისა და ექსპერტთა ქსელების შექმნას იშვიათ დაავადებებზე და ახალშობილთა სკრინინგისთვის კონსენსუსის სახელმძღვანელოს შემუშავებას. საბჭოს დოკუმენტი ასევე რეკომენდაციას უწევს პაციენტების წარმომადგენლების ჩართვას პოლიტიკის შემუშავებაში და სხვა აქტივობებში, რომლებიც მიმართულია პაციენტების გაძლიერებისკენ, როგორიცაა ცნობიერების ამაღლება, შესაძლებლობების განვითარება და ტრენინგი, ინფორმაციისა და საუკეთესო პრაქტიკის გაცვლა და იზოლირებული პაციენტების მხარდაჭერა [1].

ევროკომისია 2008 წლიდან თანადაფინანსებით აფინანსებს იშვიათ დაავადებათა ეროვნული გეგმების განვითარების ევროპულ პროექტს (EUROPLAN, www.europlanproject.eu), რომელსაც კოორდინაციას უწევს იშვიათ დაავადებათა ეროვნული ცენტრი - იტალიის ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი 2008 წლიდან. პროექტის ძირითადი მიზნებია: ეროვნული გეგმების ან სტრატეგიების ხელშეწყობა და განხორციელება და შესაბამისი გამოცდილების გაზიარება ქვეყნებში, რაც დააკავშირებს ეროვნულ ძალისხმევას საერთო სტრატეგიასთან ევროპულ დონეზე [3].

EUROPLAN არის უფრო პროცესი, ვიდრე პროექტი. მასში ჩართულია ყველა დაინტერესებული მხარე (დაწესებულებები, პაციენტები, ჯანდაცვის პერსონალი, ინდუსტრიები) და მოიცავს დისკუსიის სტიმულირებას, კონსენსუსის მიღწევას და ეროვნული გეგმებისთვის იმპულსის გამომუშავებას.

EUROPLAN-ში პაციენტების ადვოკატები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ: ისინი გამოხატავენ პაციენტების საჭიროებებსა და მოლოდინებს და უზრუნველყოფენ პაციენტების მონაწილეობას პროცესში, როგორც თანაბარი პარტნიორებისას.

დღეისათვის პაციენტების წარმომადგენლების აქტიური როლი აღიარებულია, როგორც ძირითადი წვლილი ინოვაციაში და როგორც კატალიზატორი თანამშრომლობისა და მდგრადი განვითარებისათვის. EUROPLAN არის იმის დასტური, თუ როგორ შეუძლია დაწესებულებებსა და პაციენტების ორგანიზაციებს შორის თანამშრომლობამ დააჩქაროს იშვიათ დაავადებათა ეროვნული გეგმების შემუშავება და განხორციელება. ეს პარტნიორობა შესაძლებელია

პაციენტების უფლებამოსილების გაძლიერების წყალობით, რაც არის ინდივიდების ან ჯგუფების შესაძლებლობების გაზრდის პროცესი, გააკეთონ ინფორმირებული არჩევანი და გარდაქმნან ეს არჩევანი სასურველ ქმედებებად და შედეგებად [4]. „პაციენტების უფლებამოსილების გაძლიერება“ ჯანმრთელობის წინაპირობაა. ასევე, აქტიურმა პარტნიორობამ და პაციენტის თვითმოვლის სტრატეგიამ შეიძლება გაუმჯობესოს ჯანმრთელობის შედეგები და ცხოვრების ხარისხი ქრონიკულად დაავადებულთა შორის [5]. გაძლიერება ეხება ინდივიდის როგორც „თვითრეალიზაციას“, ისე „იდენტობის ფორმირებას“. გაძლიერების ძირითადი მახასიათებლებია:

- საკუთარი თავის პოზიტიური იმიჯის შექმნა;
- სხვადასხვა ვარიანტების ხელმისაწვდომობა;
- საკუთარი გადაწყვეტილების მიღების უფლება;
- თავდაჯერებულობა;
- ცვლილების განხორციელების უნარი;
- გარჩევისა და მოსმენის უნარი;

პაციენტთა უფლებამოსილების გაძლიერების მიზანია დუმილის დარღვევა და დისკრიმინაციის ან სტიგმატიზაციის შემცირება, რაც ხშირად თან სდევს იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტებს. გაძლიერება შესაძლებელი ხდება მაშინ, როდესაც:

- ინფორმირებული პაციენტი ხდება „ექსპერტი“ პაციენტი;
- პაციენტი აკონტროლებს დაავადებას თვითმართვის გზით;
- არსებობს ეფექტური თანაბარი შესაძლებლობები.

უფლებამოსილების გაძლიერება ასევე ეხება ცხოვრების ხარისხს. იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტები და მათი მხარდამჭერი ორგანიზაციები ჯანდაცვის სექტორში ყველაზე უფლებამოსილ ჯგუფებს შორის არიან, ძირითადად, მათივე ბრძოლის შედეგად აღიარებისა და უკეთესი მოვლისთვის [6]. პაციენტთა ორგანიზაციების უფლებამოსილების გაძლიერება შედის ევროკავშირის ქვეყნებში იშვიათი დაავადებების ყველა არსებულ გეგმაში/სტრატეგიაში.

ევროკავშირის წევრი სახელმწიფოების მიერ მიღებულია სხვადასხვა სირთულისა და განსხვავებული მიზნების მქონე ეროვნული გეგმები ან სტრატეგიები. მათ შორის ზოგიერთი ქვეყანა იშვიათი დაავადების მეორე ეროვნულ გეგმას ახორციელებს (ცხრილი 6.1) [3].

6.3 ზოგიერთი ევროკავშირის ქვეყნის ეროვნული გეგმა

საფრანგეთი

საფრანგეთის იშვიათი დაავადებების მეორე ეროვნული გეგმა (2011–2014) [7] დაფუძნებულია სამ ძირითად მიზანსა და ოპერატიულ ღონისძიებაზე.

მიზანი 1. პაციენტის მოვლის ხარისხის გაუმჯობესება:

- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკისა და მოვლის ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება;

- შეფასების პროცედურების ოპტიმიზაცია და იშვიათი დაავადებების საცნობარო ცენტრების დაფინანსება;
- დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ეროვნული პროტოკოლების პროექტის დაჩქარება;
- იშვიათი დაავადების მქონე ყოველი პაციენტისთვის ფარმაცევტული მკურნალობის ხარისხის უზრუნველყოფა;
- მენეჯმენტსა და ქოუჩინგში წევრებს შორის კავშირების განვითარება;
- ჯანდაცვის პროფესიონალების პრაქტიკის გაუმჯობესება;
- ინფორმაციის ხელმისაწვდომობა მისი გავრცელების გზით;
- Orphanet-ის გამოყენება ინფორმაციისა და კვლევის ინსტრუმენტად.

მიზანი 2. იშვიათი დაავადებების შესახებ კვლევის შემუშავება:

- ეროვნული კვლევის ინტერფეისის შექმნა საჯარო და კერძო პირებთან;
- იშვიათ დაავადებათა შესახებ ცოდნის გაზრდის საშუალებების ხელშეწყობა და Agence Nationale de la Recherche (ANR) პროგრამებში იშვიათი დაავადებების კვლევებისთვის თანხის გამოყოფა;
- თერაპიული კვლევების განვითარების ხელშეწყობა;
- ტრანსლაციური კლინიკური კვლევებისა და თერაპიის ხელშეწყობა.

მიზანი 3. ევროპული და საერთაშორისო თანამშრომლობის გაღრმავება:

- გამოცდილების გაზიარების ხელშეწყობა საერთაშორისო დონეზე, ევროპული საცნობარო ქსელების მეშვეობით;
- მრავალეროვნული კლინიკური კვლევების ჩატარების უნარის გაუმჯობესება, ევროპულ დონეზე დიაგნოსტიკური ტესტებისა და ხარისხის კონტროლის ტესტირების ხელმისაწვდომობა;
- დიაგნოსტიკის, მოვლისა და მხარდაჭერის, იშვიათი დაავადებების შესახებ კვლევისა და ინფორმაციის ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება ევროპული და საერთაშორისო თანამშრომლობის სტრუქტურირებაში.

პორტუგალია

პორტუგალიის იშვიათ დაავადებათა ეროვნული პროგრამა (2008–2015) [8] მოიცავს შემდეგ ძირითად მიზნებს:

- ეროვნული რეაგირების გაუმჯობესება იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისა და მათი ოჯახების ჯანმრთელობის დაუკმაყოფილებელ საჭიროებებზე;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის გაწეული ჯანდაცვის ხარისხისა და თანასწორობის გაუმჯობესება.

პორტუგალიის გეგმის ძირითადი სტრატეგიები დაჯგუფებულია სამ ძირითად სფეროდ:

1. ინტერვენცია

ინტერვენციის სტრატეგიები უფრო რელევანტურია ეროვნული გეგმის შემუშავებისა და განხორციელებისთვის:

- იშვიათი დაავადებების საცნობარო ცენტრთა ეროვნული ქსელის შექმნა;
- იშვიათი დაავადებიებს მქონე პირთათვის სათანადო მოვლის ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება;
- იშვიათი დაავადებების ინტეგრირებული მართვის მექანიზმების გაუმჯობესება;
- პაციენტებისა და ოჯახების საჭიროებებზე პასუხების გაუმჯობესება;
- იშვიათი დაავადების შესახებ ცნობიერების ამაღლება და ცოდნის გაძლიერება იშვიათი დაავადებების კვლევის ინიციატივების ხელშეწყობით;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის ინოვაციებისა და მკურნალობის ხელმისაწვდომობის ხელშეწყობა;
- ევროკავშირისა და პორტუგალიურენოვანი ქვეყნების გაერთიანების (CPLP) ფარგლებში ტრანსნაციონალური თანამშრომლობის უზრუნველყოფა.

2. ტრენინგი

ტრენინგის სტრატეგიები მოიცავს ჯანდაცვის პროფესიონალების, აკადემიური საზოგადოების, იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების და მათი ოჯახების და ზოგადად მოსახლეობის მიზანმიმართულ ტრენინგს - რათა მათ შეძლონ ეფექტური მართვა და იშვიათი დაავადებების კონტროლი. სოციალურ პარტნიორებს შეუძლიათ მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანონ სხვადასხვა სტრატეგიაში.

3. მონაცემთა შეგროვება და ანალიზი

მონაცემთა შეგროვება და ანალიზი არის ქმედებები, რომლებიც გამიზნულია იშვიათი დაავადებების შესახებ ცოდნის გასაუმჯობესებლად. ამ მიზნის მისაღწევად საჭიროა სხვადასხვა უწყებების მობილიზება და ჯანდაცვის მეცნიერებებში კვლევის და განვითარებისთვის საჯარო და კერძო დაფინანსების მოზიდვა.

ესპანეთი

ესპანეთის ჯანდაცვის ეროვნული სისტემის იშვიათი დაავადებების სტრატეგია (2010) [9] განისაზღვრა ევროპული საბჭოს რეკომენდაციისა [1] და სენატის ანგარიშის მიხედვით [9] და მას მხარი დაუჭირა ყველა პოლიტიკურმა პარტიამ. ავტონომიური თემების (რეგიონული მთავრობების) ჯანდაცვის დეცენტრალიზებული ადმინისტრირების (მენეჯმენტის) გათვალისწინებით, სტრატეგია იმოქმედებს, როგორც რეკომენდაციების ერთობლიობა სხვადასხვა რეგიონისთვის, რომლებიც პასუხისმგებელნი იქნებიან მის განხორციელებაზე.

ეს სტრატეგია განსაზღვრავს მოქმედების შვიდ ხაზს, შემდეგნაირად:

1. ინფორმაცია იშვიათი დაავადებების, ხელმისაწვდომი რესურსების, ჯანმრთელობის რეგისტრების, კოდირებისა და კლასიფიკაციის შესახებ;
2. პრევენცია და ადრეული დეტექცია;
3. ჯანდაცვა;
4. თერაპია: ობოლი სამკურნალო საშუალებები, დამხმარე საშუალებები და ჯანმრთელობის პროდუქტები, მოწინავე თერაპია, რეაბილიტაცია;

5. ინტეგრირებული ჯანდაცვა და სოციალური დაცვა;
6. კვლევა;
7. ტრენინგი.

მოწოდებულია შესაბამისი ძირითადი ინფორმაცია, დადგენილია ზოგადი მიზნები სტრატეგიის თითოეული ხაზისთვის და მათი ქვესექციისთვის და თითოეული მათგანისთვის შემუშავებულია კონკრეტული მიზნები და რეკომენდაციები. დოკუმენტი განსაზღვრავს სტრატეგიის სისტემატური მონიტორინგისა და შეფასების პროცედურას, მისი დაგეგმვის, გავრცელებისა და შემდგომი განხორციელების სახელმძღვანელო მითითებით. ასევე განისაზღვრა გეგმის შესრულების შეფასების ინდიკატორები.

ნიდერლანდები

ნიდერლანდების სტრატეგიია იშვიათი დაავადებების სფეროში (2012) [10] მიზნად ისახავს იშვიათ დაავადებათა მქონე პაციენტების ჯანმრთელობის გაუმჯობესებას.

1995 წლიდან ჯანდაცვის, კეთილდღეობისა და სპორტის სამინისტრომ გაიარა კონსულტაციები შესაბამის პირებთან (ან დაინტერესებულ მხარეებთან) იშვიათი დაავადებების სფეროში, ჯანმრთელობის კვლევის საბჭოს (RGO) მეშვეობით. ეს მხარეები მოიცავდნენ პაციენტებს, ჯანდაცვის პროვაიდერებს, მკვლევრებს, ჯანდაცვის დამზღვევებს, ფარმაცევტულ კომპანიებს და დამოუკიდებელ ორგანოებს, როგორიცაა ჯანმრთელობის დაცვის დაზღვევის საბჭო (CVZ) და მედიკამენტების შეფასების საბჭო (CBG-MEB). სტრატეგიის ძალიან მნიშვნელოვანი კომპონენტი იყო ობოლი წამლების მართვის კომიტეტი, რომელიც შეიქმნა 2001 წლის აპრილში და ფუნქციონირებდა 2011 წლის ბოლომდე. შემდგომში მმართველი კომიტეტის ამოცანების უმეტესობა გადაეცა ამ ჯგუფის სხვადასხვა დაინტერესებულ მხარეს. ზოგიერთი დარჩენილი დავალება დაეკისრა ნიდერლანდების ჯანმრთელობის კვლევისა და განვითარების ორგანიზაციას (ZonMw). მიუხედავად ამ ცვლილებებისა, სამინისტრომ განაცხადა, რომ ერთგული რჩება იშვიათი დაავადებებისა და ობოლი მედიკამენტების მიმართ როგორც ეროვნულ, ისე საერთაშორისო დონეზე. მიმდინარე სტრატეგია ნაწილობრივ გაგრძელდება და ნაწილობრივ შეიცვლება მომდევნო რამდენიმე წლის განმავლობაში. მიუხედავად იმისა, რომ წარსულმა სტრატეგიამ არაერთი მნიშვნელოვანი შედეგი გამოიღო, გარკვეული ცვლილებები უნდა განხორციელებულიყო ბოლო 10 წლის განმავლობაში მომხდარი ცვალებადი გარემოებების გამო.

პოლიტიკა მმართველ ჯგუფთან დაკავშირებით შეიცვალა 2012 წლის იანვარში. ამოცანების უმეტესობა გადაეცა ყოფილი მმართველი ჯგუფის დაინტერესებულ მხარეებს, ხოლო დანარჩენი ამოცანები დაევალა ZonMw-ს. თუმცა ახალ სტრატეგიაში არ არის გათვალისწინებული დაინტერესებული მხარეების დამატებითი დაფინანსება, გარდა პაციენტთა ორგანიზაციების მიერ ზოგიერთი პროექტის დაფინანსებისა. მიუხედავად ამისა, დარჩენილ ამოცანებთან დაკავშირებით, სამინისტრომ გამოუყო კონკრეტული დაფინანსება ZonMw-ს, რომე-

ლმაც შექმნა სპეციალური სამდივნო. მისი ამოცანები მოიცავს ინფორმაციის შეგროვებას და გამარტივებას შესაბამისი მხარეებისგან ან პირებისგან, რათა დაეხმაროს სამინისტროს სტრატეგიებისა და პოლიტიკის განხორციელებას ან ხელი შეუწყოს სხვადასხვა დაინტერესებული მხარის მიერ შემოთავაზებულ პოლიტიკას. ZonMw ასევე ხელს შეუწყობს უამრავ პროექტს, როგორიცაა პაციენტის ხმის გაძლიერება, პაციენტებისთვის საინფორმაციო მაგიდის შექმნა და იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების სამედიცინო და სოციალური დახმარების გაუმჯობესება. ეს პროექტები განხორციელდება ჯანდაცვის პროვაიდერებთან და პაციენტებთან კონსულტაციებით და თანამშრომლობით. სამდივნო დაეხმარება 2015 წლის შემდგომ სტრატეგიის ჩამოყალიბებაში და ბოლოს, იგი მონაწილეობას მიიღებს დამატებით შესაბამის საერთაშორისო აქტივობებში.

საბოლოო ჯამში, მმართველი ჯგუფი დაიშალა, მაგრამ მის საქმიანობას მაინც განახორციელებენ შესაბამისი დაინტერესებული მხარეები, ახლად დანიშნული სამდივნო ZonMw-სა და FBG-ში. მთავრობა დარჩება ჩართული, მაგრამ არა ისე მჭიდროდ, როგორც წინა წლებში.

ბულგარეთი

ბულგარეთის იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმის 2009-2013 (გენეტიკური, თანდაყოლილი მანკები და არამემკვიდრული დაავადებები) [11] მიზანია შექმნას ადეკვატური ინსტიტუციური ჩარჩო და მექანიზმები იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების დროული პრევენციის, დიაგნოსტიკის, ოპტიმალური მკურნალობისა და რეაბილიტაციის უზრუნველსაყოფად.

გეგმის დადგენილი პრიორიტეტებია:

1. იშვიათი დაავადებების ეპიდემიოლოგიური მონაცემების შეგროვება ბულგარეთში ეროვნული რეესტრის შექმნის გზით;
2. გენეტიკური წარმოშობის იშვიათი დაავადებების პრევენციის გაუმჯობესება სკრინინგის პროგრამების გაფართოებით;
3. იშვიათი დაავადებების პრევენციისა და დიაგნოსტიკის გაუმჯობესება ახალი გენეტიკური ტესტების დანერგვით, ლაბორატორიული საქმიანობის დეცენტრალიზაციისა და გენეტიკური კონსულტაციის ხელმისაწვდომობის გზით;
4. იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისა და მათი ოჯახების პრევენციის, დიაგნოსტიკის, მკურნალობისა და სოციალური ინტეგრაციის განხორციელების ინტეგრირებული მიდგომა;
5. იშვიათი დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკისა და პრევენციის სფეროში მედიცინის სპეციალისტების პროფესიული კვალიფიკაციის ამაღლება;
6. ფუნქციური ტიპის იშვიათი დაავადებების საცნობარო ცენტრის ქვეყანაში შექმნის აუცილებლობის, შესაძლებლობისა და კრიტერიუმების ტექნიკურ-ეკონომიკური შესწავლა;
7. იშვიათი დაავადებებისა და მათი პრევენციის შესახებ საზოგადოების ინფორმირებულობის ეროვნული კამპანიის ორგანიზება;

8. არასამთავრობო ორგანიზაციებთან და იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტთა ორგანიზაციებთან მხარდაჭერა და თანამშრომლობა;
9. მჭიდრო თანამშრომლობა ევროკავშირის სხვა წევრ ქვეყნებთან, რომლებიც მუშაობენ გეგმის მიზნის მისაღწევად და იშვიათ დაავადებათა სამუშაო ჯგუფთან DG SANCO (Directorate General for Health and Consumer Protection of the European Commission)- სთან და ა.შ.

საბერძნეთი

საბერძნეთის იშვიათი დაავადებების სამოქმედო ეროვნული გეგმა (2008–2012) [12] გამოქვეყნდა ათენში 2008 წელს. ის ეფუძნება PESPA-ს (იშვიათ დაავადებათა ბერძნული ალიანსი) რეკომენდაციებს, ის გამომდინარეობს საფრანგეთის ეროვნული გეგმიდან და შეცვლილია საბერძნეთის ჯანდაცვის სამინისტროს მიერ (2008). გეგმა, რომელიც ჯერ არ განხორციელებულა, ეფუძნება შემდეგ სტრატეგიულ პრიორიტეტებს:

- იშვიათი დაავადებების თავისებურებების ამოცნობა;
- იშვიათი დაავადებების ეპიდემიოლოგიის სისტემატიური მონიტორინგი და იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტთა რეესტრის დაწესება;
- პაციენტებისთვის, ჯანდაცვის პროფესიონალებისთვის და ფართო საზოგადოებისთვის იშვიათი დაავადებების შესახებ ინფორმაციის შემუშავება;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების დროული დიაგნოსტიკის, ადრეული ჩარევის, მკურნალობისა და რეაბილიტაციისთვის ჩართული ყველა სერვისის ხარისხის გაუმჯობესება;
- სკრინინგზე ხელმისაწვდომობის გაზრდა;
- იშვიათი დაავადებების შესახებ კვლევებისა და ინოვაციების ხელშეწყობა, განსაკუთრებით, მკურნალობასთან დაკავშირებით;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტთა საჭიროებებზე რეაგირება, განსაკუთრებით, ახალი და უფრო ეფექტური მკურნალობისთვის;
- ეროვნულ დონეზე მოქმედების საერთო პლატფორმის შემუშავება იშვიათი დაავადებების სექტორში და მონაწილეობა ევროპულ ქსელებში.

ჩეხეთის რესპუბლიკა

ჩეხეთის რესპუბლიკის იშვიათი დაავადებების ეროვნული სტრატეგიის (2010-2020) [13,14] მიზანია უზრუნველყოს იშვიათი დაავადებების ეფექტური დიაგნოსტიკა და მკურნალობა, მაღალი ხარისხის ჯანდაცვის ხელმისაწვდომობა იშვიათი დაავადებების მქონე ყველა პაციენტისთვის და ხელი შეუწყოს მათ სოციალურ ინტეგრაციას სოლიდარობის საფუძველზე. ეროვნული სტრატეგიის კიდევ ერთი მიზანია ჩამოაყალიბოს ექსპერტთა თანამშრომლობა სხვა ქვეყნებთან რათა ჩეხმა პაციენტებმა მონაწილეობა მიიღონ ახალი მედიკამენტების საერთაშორისო კლინიკურ კვლევებში, მათ შორის, საზღვარგარეთ მკურნალობაში მკაცრად იდენტიფიცირებულ შემთხვევებში, როდესაც ქვეყანაში შეუძლებელია შესაბამისი სპეციალიზებული დახმარების მიღება. შემოთავაზებული ეროვნული სტრატეგია აჯამებს იშვიათ დაავადებათა საკითხს ევროკავშირისა

და ჩეხეთის თვალსაზრისიდან და გვთავაზობს ძირითად მიზნებსა და ზომებს ქვეყანაში სიტუაციის გასაუმჯობესებლად. ეს მიზნები და ზომები შემდგომში უფრო დეტალურად არის დაზუსტებული ჩეხეთის რესპუბლიკის იშვიათი დაავადებების ეროვნულ გეგმაში (2012–2014) [13], რომელიც ადგენს ქვეამოცანებს, ინსტრუმენტებს, პასუხისმგებლობებს, თარიღებსა და ინდიკატორებს ინდივიდუალური ამოცანების შესასრულებლად.

შემოთავაზებულ ზომებში შედის:

- გაუმჯობესებული ინფორმაცია იშვიათ დაავადებებზე;
- განათლება იშვიათი დაავადებების სფეროში;
- იშვიათი დაავადებების დიაგნოსტიკისა და სკრინინგის გაუმჯობესება;
- მკურნალობისა და მოვლის ხარისხის გაუმჯობესება;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება და მათი სოციალური ინტეგრაცია;
- იშვიათი დაავადებების სფეროში მეცნიერებისა და კვლევების მხარდაჭერა;
- იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებით მონაცემთა შეგროვებისა და ბიოლოგიური შერჩევის ჰარმონიზაცია და განვითარება;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტთა საერთაშორისო ორგანიზაციების განვითარება;
- თანამშრომლობა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციასთან;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტთა ორგანიზაციების როლის მხარდაჭერა და გაძლიერება;
- იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების მხარდაჭერა ევროპულ დონეზე ახალი მედიკამენტების კლინიკურ კვლევებში მონაწილეობის მისაღებად;
- ევროკომისიის EUROPLAN პროექტთან თანამშრომლობა;
- მდგრადი საქმიანობა იშვიათი დაავადებების სფეროში;
- იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებით მინისტრთაშორისი სამუშაო ჯგუფის შექმნა.

სლოვენია

სლოვენიის იშვიათ დაავადებათა სამუშაო გეგმა (2011) [15] განიხილება შესაძლებლობად ყველა ჩართული პარტნიორის ძალისხმევის უკეთ კოორდინაციისთვის, რათა მიაღწიონ ყოვლისმომცველ, ხელმისაწვდომ, დროულ და პაციენტზე ორიენტირებულ ჯანდაცვას. საკოორდინაციო ჯგუფი ყოველწლიურად ამზადებს ანგარიშს გეგმის შესრულების შესახებ და გამოსცემს წლიურ სამოქმედო გეგმას. სამუშაო გეგმა არის სტრატეგიული დოკუმენტი, რომელიც შემუშავებულია 2020 წლამდე პერიოდისთვის და წარმოადგენს საფუძველს წლიური ოპერატიული გეგმების შემუშავებისთვის, შემდეგი მიზნებით:

- იშვიათი დაავადებების იდენტიფიცირება და მონიტორინგი. თემატური სფეროებია: იშვიათი დაავადებების კლასიფიკაცია და იშვიათი დაავადებების ეროვნული რეესტრის შექმნა;

- ადრეული დიაგნოსტიკისა და შესაბამისი სამედიცინო მკურნალობის ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება (ობოლი წამლები, რეაბილიტაცია). თემატური სფეროები მოიცავს სკრინინგს, გაიდლაინებს, ადრეულ დიაგნოზს, მკურნალობასა და რეაბილიტაციას;
- იშვიათი დაავადებებისადმი ინტეგრირებული მიდგომის მექანიზმების გაუმჯობესება. თემატური სფეროები მოიცავს პირველად პრევენციას, სოციალურ სერვისებს, სოციალურ ინკლუზიას, პაციენტთა ორგანიზაციებს;
- ინფორმაციის ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება პაციენტებისთვის, ჯანდაცვისა და სხვა პროფესიონალებისთვის და ფართო საზოგადოებისთვის. თემატური სფეროები მოიცავს საზოგადოებისთვის ინფორმაციის ხელმისაწვდომობას, საცნობარო ცენტრების ქსელს, განათლებას ჯანდაცვისა და სხვა პროფესიონალებისთვის.

ეროვნული სტრატეგიის სხვა ასპექტები, დიდწილად, არის უკვე არსებული პოლიტიკის გაგრძელება, როგორიცაა [18]:

- იშვიათი დაავადებების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის გაუმჯობესება;
- პაციენტთა ორგანიზაციების ჩართულობის გაზრდა პოლიტიკის შემუშავებაში;
- იშვიათი დაავადებების სკრინინგი;
- კონკრეტული სამეცნიერო კვლევითი პროგრამის შექმნა;
- ობოლი მედიკამენტების ანაზღაურების გაუმჯობესება;
- იშვიათი დაავადებების რეგისტრაცია;
- მონაწილეობის გაგრძელება ევროპულ პოლიტიკაში და პოლიტიკის შემუშავებაში.

მიუხედავად იმისა, რომ ევროპულ დონეზე პოლიტიკის შემქმნელები საყოველთაოდ თანხმდებიან იმ ფაქტზე, რომ იშვიათი დაავადებები უნდა განიხილებოდეს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მთავარ პრიორიტეტად, ეროვნულ დონეზე არსებობს მნიშვნელოვანი განსხვავებები ამ პოლიტიკის გზამკვლევების განხორციელებაში [18]. აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნები წარმოადგენენ ევროკავშირის წევრი და არაწევრი ქვეყნების მოზაიკას. თუმცა ისინი იზიარებენ რამდენიმე მნიშვნელოვან საერთო მახასიათებელს, რაც განსაზღვრავს უამრავ მსგავსებას მათ ეროვნულ პოლიტიკაში, მათ შორის, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სექტორში. უფრო მეტიც, „იშვიათი დაავადებების თემა“ უმრავლესობისთვის ექსკლუზიურად ახალი ტერიტორიაა, რაც იწვევს მსგავს ფონს და სირთულეებს მთელი რეგიონისთვის [19, 20].

უდავოა, რომ იშვიათი დაავადებების სპეციფიკური პროგრამებისა და პროექტების დაწყება ამ აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებისთვის წინგადადგმული ნაბიჯია. ზოგადი გზამკვლევი ევროკავშირის იშვიათი დაავადებების რეკომენდაციიდან არის ის, რომ არცერთ ქვეყანას არ შეუძლია მართოს იშვიათი დაავადებების საკითხები საკუთარი ძალისხმევით. ეს არის ძალიან ფართო სფერო, სადაც თანამშრომლობა და რესურსების გაერთიანება ერთადერთი გზაა პროგრესის გარანტიისთვის [18].

ცხრილი 6.1 „ევროსაბჭოს 2009 წლის 8 ივნისის რეკომენდაცია იშვიათი დაავადებების სფეროში ქმედების შესახებ“ (2009/C 151/02) და ევროკავშირის ქვეყნებში არსებული ეროვნული გეგმების/სტრატეგიების (2012) პრიორიტეტებს შორის შესაბამისობა. [16, 17, 18].

		იშვიათ დაავადებების ეროვნული გეგმის/სტრატეგიის მქონე ევროკავშირის ქვეყნები							
საბჭოს რეკომენდაციები იშვიათი დაავადებების სფეროში მოქმედების შესახებ		**ბულგარეთი**	**ჩეხეთის რესპუბლიკა**	**საფრანგეთი**	**საბერძნეთი**	**ნიდერლანდები**	**პორტუგალია**	**სლოვენია**	**ესპანეთი**
I. გეგმები და სტრატეგიები იშვიათი დაავადების სფეროში	(1) იშვიათი დაავადების შესახებ გეგმების და/ან სტრატეგიების ჩამოყალიბება და განხორციელება	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
II. იშვიათი დაავადებების ადეკვატური განმარტება, კოდიფიკაცია და ინვენტარიზაცია	(2) იშვიათი დაავადების საერთო განმარტების გამოყენება არაუმეტეს 5 ყოველ 10000 ადამიანზე	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	(3) ადეკვატური კოდირება, აღიარება ჯანმრთელობის დაცვისა და ანაზღაურების ეროვნულ სისტემებში			✓		✓*			✓
	(4) იშვიათი დაავადების ადვილად ხელმისაწვდომი და დინამიური ინვენტარი	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	(5) კონკრეტული დაავადების საინფორმაციო ქსელები, რეესტრები და მონაცემთა ბაზა	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

III. იშვიათ დაავადებათა კვლევა	(6) მიმდინარე კვლევისა და კვლევის რესურსების იდენტიფიცირება ეროვნულ ჩარჩოებში	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	(7) ძირითადი, კლინიკური ტრანსლაციური და სოციალური კვლევის საჭიროებები და პრიორიტეტები და ინტერდისციპლინური კოოპერატიული მიდგომების ხელშეწყობა	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	(8) კვლევით პროექტებში ეროვნული მკვლევართა მონაწილეობის ხელშეწყობა	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
	(9) კვლევის ხელშეწყობა RD-ის სფეროში	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
	(10) კვლევითი თანამშრომლობა არაწევრ ქვეყნებთან			✓			✓		✓
IV. ექსპერტიზის ცენტრები და ევროპული საცნობარო ქსელები იშვიათი დაავადებისთვის	(11) შესაბამისი ექსპერტიზის ცენტრების იდენტიფიცირება	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	(12) ექსპერტიზის ცენტრების მონაწილეობა ევროპულ საცნობარო ქსელებში	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
	(13) პაციენტებისთვის ჯანდაცვის გზების ორგანიზება	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
	(14) საინფორმაციო და საკომუნიკაციო ტექნოლოგიების გამოყენება	✓	✓	✓				✓	✓
	(15) ექსპერტიზისა და ცოდნის დიფუზია და მობილურობა		✓	✓					✓
	(16) ჯანდაცვის მულტიდისციპლინურ მიდგომაზე დაფუძნებული ექსპერტიზის ცენტრები	✓		✓	✓				✓

V. ევროპის დონეზე იშვიათი დაავადების შესახებ გამოცდილების შეკრება	(17) ეროვნული გამოცდილების შეკრება და ამ გამოცდილების ევროკავშირთან გაზიარების მხარდაჭერა	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
VI. პაციენტთა ორგანიზაციების გაძლიერება	(18) პაციენტების კონსულტაცია და განახლებული ინფორმაციის ხელმისაწვდომობის ხელშეწყობა	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	19) პაციენტთა ორგანიზაციების მიერ განხორციელებული საქმიანობის ხელშეწყობა	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VII. მდგრადობა	(20) ინფრასტრუქტურის გრძელვადიანი მდგრადობის უზრუნველყოფა	✓	✓	✓	✓				

* მხოლოდ ობოლი წამლებისთვის

6.4 იშვიათი დაავადებების ეროვნული სტრატეგია საქართველოში

2022 წლის 17 ივნისის საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანება № MOH 1 22 00000025-ის თანახმად იშვიათი დაავადებების მქონე და მუდმივ ჩანაცვლებით მკურნალობას დაქვემდებარებულ პაციენტთა მკურნალობის“ სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ბენეფიციარებისთვის თანაბარი პირობების უზრუნველყოფის, სერვისებზე ხელმისაწვდომობის ზრდისა და პროგრამის ეფექტიანად დაგეგმვის მიზნით შეიქმნა სამუშაო ჯგუფი. „იშვიათი დაავადებების მქონე და მუდმივ ჩანაცვლებით მკურნალობას დაქვემდებარებულ პაციენტთა მკურნალობის“ სახელმწიფო პროგრამის ბენეფიციარებისთვის თანაბარი პირობების უზრუნველყოფის, სერვისებზე ხელმისაწვდომობის ზრდისა და პროგრამის ეფექტიანად დაგეგმვის მიზნით სამუშაო ჯგუფს დაევალა: ა) საერთაშორისო პრაქტიკის გათვალისწინებით შეიმუშაოს ეროვნული გეგმა ან/და სტრატეგია; ბ) შეიმუშაოს დაავადების იშვიათად აღიარებისა და ახალი ნოზოლოგიის პროგრამაში ჩართვის კრიტერიუმები; გ) შეიმუშაოს მექანიზმი, რომელიც უზრუნველყოფს სანდო და სრული ინფორმაციის მოპოვებას ქვეყანაში არსებული იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა რაოდენობის შესახებ.

2022 წლის 28 ოქტომბრის საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანება № MOH 4 22 00000163-ის თანახმად დამტკიცდა დაავადების იშვიათად აღიარებისა და ახალი ნოზოლოგიის სახელმწიფო პროგრამაში ჩართვის კრიტერიუმები:

1. დაავადების იშვიათად აღიარების კრიტერიუმებია:

ა) სიხშირე პოპულაციაში 2 000 მოსახლეზე 1–ზე ნაკლებია;

ბ) სიცოცხლისათვის საშიშია და/ან იწვევს შეზღუდული შესაძლებლობების ფორმირებას;

გ) ახასიათებს ქრონიკული, ხშირად მძიმე მიმდინარეობა;

დ) საჭიროებს მულტიდისციპლინურ მართვას.

2. ნოზოლოგიის „იშვიათი დაავადებების მქონე და მუდმივ ჩანაცვლებით მკურნალობას დაქვემდებარებულ პაციენტთა მკურნალობის“ სახელმწიფო პროგრამაში (ამბულატორიული მეთვალყურეობა და/ან სტაციონარული მკურნალობა და/ან მედიკამენტებით უზრუნველყოფა) ჩართვის კრიტერიუმებია:

ა) ამ ბრძანების პირველი მუხლის პირველი პუნქტის შესაბამისად აღიარებულია, როგორც იშვიათი დაავადება;

ბ) საქართველოს პოპულაციაში დაფიქსირებულია დიაგნოზის ერთი ვერიფიცირებული შემთხვევა მაინც (დადასტურებული გენეტიკური, ბიოქიმიური, რადიოლოგიური ან კლინიკური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმის მიხედვით);

გ) ექვემდებარება ადეკვატურ მართვას (სპეციფიკურს ან სიმპტომურს).

3. სახელმწიფო პროგრამაში ჩართვა ხდება პროგრამის მიმდინარე ან შემდეგი წლის საბიუჯეტო რესურსის გათვალისწინებით და ჩართვას ექვემდებარება ის ნოზოლოგია, რომელიც აკმაყოფილებს ამ ბრძანების პირველი მუხლის მე-2 პუნქტით განსაზღვრულ სამივე კრიტერიუმს [19]. ამ ეტაპზე (2023 წლის აპრილის მდგომარეობით) საქართველოს იშვიათი დაავდებების სტრატეგია შემუშავების პროცესშია.

6.5 პროექტი Rare 2030-ის რეკომენდაციები

Rare 2030 არის წინასწარხედვითი კვლევა, რომელიც ითვალისწინებს პაციენტების, პრაქტიკოსების და საზოგადოებრივი აზრის ლიდერების დიდი ჯგუფის მონაწილეობას, რათა შეიმუშაოს რეკომენდაციები, რომლის შედეგადაც ევროპაში იშვიათი დაავადებით მცხოვრები ადამიანებისთვის გაუმჯობესდება პოლიტიკა და უზრუნველყოფილი იქნება მათი უკეთესი მომავალი. პროექტი ინიცირებულია ევროპარლამენტის მიერ და თანადაფინანსებულია ევროკომისიის საპილოტე პროექტისა და მოსამზადებელი მოქმედებების პროგრამის მიერ [26].

ამ ორწლიანი კვლევის (2019-2021) (რომელშიც მონაწილეობა მიიღო 250-ზე მეტმა ექსპერტმა) შედეგია რვა ყოვლისმომცველი რეკომენდაცია იმის უზრუნველსაყოფად, რომ იშვიათი დაავადებით მცხოვრები 30 მილიონი ადამიანი არ იყოს ზრუნვას და მკურნალობას მოკლებული.

პროექტი ადგენს იშვიათი დაავადებების ახალი ევროპული პოლიტიკის ჩარჩოს აუცილებლობას, რათა:

- უხელმძღვანელოს იშვიათი დაავადებების ეროვნული გეგმების განხორციელებას.
- გააერთიანოს განახლებული, შეთანხმებული სტრატეგია კვლევის, ციფრული, ჯანდაცვის, სოციალური კეთილდღეობის სფეროში, რომელიც ავსებს არსებულ კანონმდებლობას
- წაახალისოს მუდმივი ინვესტიციები იშვიათი დაავადებების სფეროში როგორც ევროპულ, ისე ეროვნულ დონეზე

რვა საბოლოო რეკომენდაცია, რომელიც მოიცავს დიაგნოზს, მკურნალობას, ზრუნვას, კვლევას, მონაცემებს და ევროპულ და ეროვნულ ინფრასტრუქტურას, ადგენს იშვიათი დაავადების პოლიტიკის შემდეგი ათწლეულის გზამკვლევს [27].

- **რეკომენდაცია 1: გრძელვადიანი, ინტეგრირებული ევროპული და ეროვნული გეგმები და სტრატეგიები.** ევროპული პოლიტიკის ჩარჩო უხელმძღვანელებს თანმიმდევრული ეროვნული გეგმებისა და სტრატეგიების განხორციელებას, რომელსაც რეგულარულად გააკონტროლებს და შეაფასებს მრავალმხრივი ორგანო.
- **რეკომენდაცია 2: იშვიათი დაავადებების უფრო ადრეული, სწრაფი და ზუსტი დიაგნოზირება** ევროპის მასშტაბით ჰარმონიზებული სტანდარტებისა და პროგრამების უკეთესი და თანმიმდევრული გამოყენების გზით, ახალი ტექნოლოგიებისა და ინოვაციური მიდგომებით პაციენტის საჭიროებებიდან გამომდინარე.

- **რეკომენდაცია 3: ხელმისაწვდომობა მაღალი ხარისხის ჯანდაცვაზე,** ევროპულ და ეროვნულ დონეზე პოლიტიკური, ფინანსური და ტექნიკური მხარდაჭერით, რომელიც არ ტოვებს იშვიათი დაავადებით მცხოვრებ ადამიანს დიაგნოზთან, ზრუნვასთან ან მკურნალობასთან დაკავშირებით გაურკვევლობაში.
- **რეკომენდაცია 4: ინტეგრირებული და პიროვნებაზე ორიენტირებული ზრუნვა.** იშვიათი დაავადებით დაავადებული ადამიანების გარანტირებული ინტეგრაცია საზოგადოებებში და ეკონომიკაში ევროპული და ეროვნული ქმედებებით, რაც აღიარებს მათ სოციალურ უფლებებს.
- **რეკომენდაცია 5: პაციენტებთან პარტნიორობა.** კულტურა, რომელიც წაახალისებს იშვიათი დაავადებით მცხოვრები ადამიანების არსებით მონაწილეობას, ჩართულობას და ლიდერობას როგორც საჯარო, ისე კერძო სექტორში.
- **რეკომენდაცია 6: საჭიროებაზე და განვითარებაზე ორიენტირებული ინოვაციური კვლევა.** იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული საბაზისო, კლინიკური, ტრანსლაციური და სოციალური კვლევების შენარჩუნება პრიორიტეტულად.
- **რეკომენდაცია 7: მონაცემების ოპტიმიზაცია პაციენტის და სოციალური სარგებლისთვის.** მონაცემების მაქსიმალურად გამოიყენება იშვიათი დაავადებით მცხოვრები ადამიანების ჯანმრთელობისა და კეთილდღეობის გასაუმჯობესებლად.
- **რეკომენდაცია 8: ხელმისაწვდომი მკურნალობა.** იშვიათი დაავადებების სამკურნალო საშუალებების ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება, ინვესტიციების მოზიდვით, ინოვაციებისა და თანამშრომლობის ხელშეწყობით ქვეყნებში, უთანასწორობის აღმოსაფხვრელად.

ამ რეკომენდაციების განხორციელებით ევროკავშირს, მის წევრ ქვეყნებს და მის ფარგლებს გარეთ, აქვს შესაძლებლობა უზრუნველყონ იშვიათი დაავადებით მცხოვრები ადამიანების უკეთესი მომავალი [27].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf. Accessed 17 Dec 2012
2. EU Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. Official journal of the European Union (2009/C 151/02)
3. European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN) http://www.europlanproject.eu/_europlanproject/index.html. Accessed 17 Dec 2012

4. Hedley V, Aymé S, Murray H, Rodwell C (2018) 2018 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe http://www.rdaction.eu/wp-content/uploads/2018/09/Final-Overview-ReportState-of-the-Art-2018-version.pdf Accessed 15 November 2020
5. Lynn S, Hedley V, Atalaia A, Evangelista T, Bushby K (2017) How the EUCERD Joint Action supported initiatives on Rare Diseases. European Journal of Medical Genetics 60(3):185–189. https://doi. org/10.1016/j.ejmg.2017.01.002
6. Hedley V, Bottarelli V, Weinman A, Taruscio D. Shaping national plans and strategies for rare diseases in Europe: past, present, and future. J Community Genet. 2021 Apr;12(2):207-216. doi: 10.1007/s12687-021-00525-4. Epub 2021 May 5. PMID: 33950416; PMCID: PMC8097119.
7. French National Plan for Rare Diseases (2011–2014) [in French]. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_maladies_rares.pdf. Accessed 17 Dec 2012
8. Portuguese National Programme for Rare Diseases (2008–2015) [in Portuguese]. http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/555DD3B3-45F0-4F74-B633-28889E721BF1/0/i010420.pdf. Accessed 17 Dec 2012
9. Rare Diseases Strategy of the National Health System of Spain [in Spanish]. http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf. Accessed 17 Dec 2012
10. Strategy of The Netherlands in the field of Rare Diseases [in Dutch]. http://www.npzz.nl/2012/08/21/concept-nationaal-plan-zeldzame-ziekten/. Accessed 17 Dec 2012
11. National Plan for Rare Diseases 2009–2013 (Genetic, congenital malformation and nonhereditary disease) [in Bulgarian]. http://www.mh.government.bg/Articles.aspx?lang=bg-BG&pageid=427&categoryid=889. Accessed 17 Dec 2012
12. Greek National Plan of Action for Rare Diseases (2008–2012) [in Greek]. http://www.ygeianet.gov.gr/HealthMapUploads/Files/SPANIES_PATHISEIS_TELIKO_LOW.pdf. Accessed 17 Dec 2012
13. Czech National Strategy for Rare Diseases: 2010–2020 [in Czech]. http://kormoran.vlada.cz/usneseni/usneseni_webtest.nsf/0/9F67CBDF7AB3D-010C125773E00446BC7/$FILE/466%20uv100614.0466.pdf. Accessed 17 Dec 2012
14. Czech National Plan for Rare Diseases (in Czech). http://www.mzcr.cz/dokumenty/narodni-akcni-plan-pro-vzacna-onemocneni-na-leta-2012-2014_6713_1.html. Accessed 17 Dec 2012
15. Slovenian Work Plan for Rare Diseases [in Slovenian]. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/redke_bolezni_2012_-_nacrt_dela/Nacrt_dela_na_podrocju_redkih_bolezni.pdf. Accessed 17 Dec 2012
16. Aymé S, Rodwell C (eds) (2012) Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases, July 2012

17. Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R (2010) National plans and strategies on rare diseases in Europe. In: Posada de la Paz M, Groft SC (eds) Rare diseases epidemiology. Springer Dordrecht Heidelberg London New York
18. Taruscio D, Gentile AE, De Santis M , Ferrelli R, Frazzica RG, Iskrov G, Stefanov R. National Plans on Rare Diseases. In: Meral Özgüç (ed) Rare Diseases Integrative PPPM Approach as the Medicine of the Future; 2015, Springer Dordrecht Heidelberg London New York
19. Available at https://www.moh.gov.ge/. Accessed March 27, 2023
20. Available at http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html Accessed March 27, 2023
21. Available at: http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/legal_basis/fp/h2020-eu-establact_en.pdf. Accessed March 27, 2023
22. Available at http://europa.eu/rapid/press-release_IP-18-4041_en.htm. Accessed March 27, 2023
23. Available at www.eurenomics.eu; www.rd-neuromics.eu; www.rd-connect.eu
24. Available at: For an overview of the achievements of these 3 complementary projects, see Lochmuller et. al (2018) 'RD-Connect, NeurOmics and EURenOmics: collaborative European initiative for rare diseases, EJHG 26 (DOI http://dx.doi.org/10.1038/s41431-018-0115-5)
25. Available at: http://www.irdirc.org/activities/task-forces/. Accessed March 27, 2023
26. Available at: https://www.rare2030.eu/recommendations/. Accessed March 27, 2023
27. Kole, A., Hedley V., et al. (2021) Recommendations from the Rare 2030 Foresight Study: The future of rare diseases starts today.

თავი

იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა უფლებამოსილების გაძლიერება, მხარდამჭერი ორგანიზაციები 7

აბრევიატურები:

EJP RD, ევროპის ერთობლივი პროგრამა იშვიათი დაავადებების შესახებ
EpiRARE, ევროპის იშვიათი დაავადებების რეგისტრების პლატფორმა
EPPOSI, ევროპის პლატფორმა პაციენტთა ორგანიზაციების მეცნიერებისა და მრეწველობისთვის
EUROPLAN, ევროპის გეგმა
EURORDIS, იშვიათი დაავადებების ევროპული ორგანიზაცია
GeRaD, გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების საქართველოს ფონდი
IMHL, ჯანმრთელობის წიგნიერების ინტეგრირებული მოდელი
NORD, იშვიათი დაავადებების ეროვნული ორგანიზაცია
ORPHANET, იშვიათი დაავადებების და ობოლი წამლების პორტალი
UDNI, არადიაგნოზირებული დაავადებების საერთაშორისო ქსელი
VSOP, ნიდერლანდების ეროვნული ალიანსი გენეტიკური და იშვიათი დაავადებებისათვის
PEMs, პაციენტთა განათლების მასალები

შესავალი

პაციენტთა მხარდამჭერი ორგანიზაციები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ იშვიათი დაავადებების ეროვნული სახელმწიფო პოლიტიკის გატარებაში, წამლების შემუშავების წახალისებაში, წამლების დამტკიცებაში. მიუხედავად იმისა, რომ თითოეული დაავადება შეიძლება იშვიათი იყოს, ეს დაავადებები ჯამში გავლენას ახდენს მილიონობით ადამიანზე. არსებობს გარკვეული პრობლემები, რაც საერთოა იშვიათი დაავადებების მქონე ყველა ადამიანისთვის და მათი ოჯახის წევრებისთვის [1].

პაციენტთა უფლებამოსილების გაძლიერება არსებითად შეეხება პრინციპებს, როგორიცაა ინდივიდებისა და ჯგუფების უნარი იმოქმედონ, რათა უზრუნველყონ საკუთარი კეთილდღეობა, ან მათ უფლებას მონაწილეობა მიიღონ ნებისმიერი გადაწყვეტილების მიღებაში, რომელიც მათ ეხება. თუმცა უფლებამოსილების გაძლიერება რთული კონცეფციაა, რომლისთვისაც გამოიყენება სხვადასხვა გზები. როგორც გიბსონის უფლებამოსილების გაძლიერების ჩარჩო განმარტავს, „უფლებამოსილების გაძლიერება მისი არარსებობით უფრო ადვილი გასაგებია, რაც მოიცავს უძლურებას, უმწეობას, უიმედობას, გაუცხოებას, მსხვერპლად წარმოჩენას, დაქვემდებარებას, ჩაგვრას, საკუთარი ცხოვრების კონტროლის დაკარგვას და დამოკიდებულებას“ [2]. მსოფლიო ბანკი განსაზღვრავს უფლებამოსილების გაძლიერებას, როგორც „ინდივიდების ან ჯგუფების შესაძლებლობების გაზრდის პროცესს, იმისთვის, რომ გააკეთონ არჩევანი და გარდაქმნან ეს არჩევანი სასურველ ქმედებებად და შედეგებად” [3]. ამრიგად, უფლებამოსილების გაძლიერება არის მოქმედებაზე ორიენტირებული ცნება, რომელიც ფოკუსირებულია ფორმალური ან არაფორმალური ბარიერების მოცილებაზე და საზოგადოებებსა და ინსტიტუტებს შორის ურთიერთობების ტრანსფორმაციაზე.

იშვიათი დაავადებების სფეროში უფლებამოსილების გაძლიერების სტრატეგიებს უფრო დიდი მნიშვნელობა აქვს დაავადებების დაბალი სიხშირის, ქრონიკულობის, რთულად სამართავობის, გამოცდილების ნაკლებობის და ცხოვრების დაბალი ხარისხის გამო. პაციენტების უფლებამოსილების გაძლიერების გზებია: დაავადებების შესახებ ცნობადობის გაზრდა, ცოდნის შეძენა და შესაძლებლობების განვითარება; გადაწყვეტილების ერთობლივად მიღება; დაავადებების თვითმართვის მხარდაჭერა. პაციენტების გაძლიერება, თანამედროვე ჯანდაცვის სისტემების წინაშე მდგარი გამოწვევების ეფექტურად და ხელმისაწვდომად გადაჭრის თვალსაზრისით, აღიარებულია, როგორც მდგრა-

დი განვითარების შექმნის მთავარი ხელშემწყობი. პაციენტების (უფლებამოსილების) გაძლიერების შესახებ ევროკავშირის ყოვლისმომცველი გზამკვლევის შემუშავება, რომელიც მოიცავს კონკრეტულ რეკომენდაციებს, კარგი პრაქტიკის მიმოხილვით მიგვიყვანს საზოგადოებამდე, სადაც ყველა მონაწილე სრულფასოვანი ადამიანია და დაუკმაყოფილებელი მოთხოვნილებები განიხილება ადამიანის ფუნდამენტური უფლებების დაცვით [1].

7.1 პაციენტთა განათლება უფლებამოსილების გაძლიერებისათვის, ქართულენოვანი საგანმანათლებლო ლიტერატურის შემუშავება საქართველოში

პაციენტთა განათლება შეიძლება ჩაითვალოს პაციენტთა გაძლიერების ეტაპად, დაავადების შესახებ ცოდნისა და ინფორმირებულობის თვალსაზრისით და პაციენტის უფლებებისა და პასუხისმგებლობის შესახებ მოვლის პროცესში [4]. პაციენტებისა და მომვლელების სწავლებას მათი დაავადების შესახებ შეუძლია გააუმჯობესოს მათი ცოდნა და ხელი შეუწყოს აქტიურ მონაწილეობას თერაპიული გადაწყვეტილების მიღების პროცესში [5]. ბუნებრივია, პაციენტთა საგანმანათლებლო პროგრამები კრიტიკულად მნიშვნელოვანია იშვიათი დაავადებების დროს, სადაც შესაბამისი ცოდნა და გამოცდილება ჯერ კიდევ არ არის საკმარისი და ხელმისაწვდომი. პაციენტებს ხშირად სურთ გაიგონ და იცოდნენ მეტი მათი სამედიცინო და ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ; რელევანტური, აქტუალური, თანმიმდევრული და განახლებული ინფორმაცია ეხმარება პაციენტებს და მათ ოჯახებს სამედიცინო დახმარებისა და გადაწყვეტილების მიღების პროცესში [6]. ბოლო წლებში შემუშავდა ჯანმრთელობის წიგნიერების რამდენიმე მოდელი [7]. ევროპის ჯანმრთელობის წიგნიერების კონსორციუმმა ჯანმრთელობის წიგნიერების ევროპული კვლევისთვის შექმნა ჯანმრთელობის წიგნიერების ინტეგრირებული მოდელი (IMHL). IMHL წარმოადგენს შესაძლებლობებს, რომლებიც დაკავშირებულია ინფორმაციის მოპოვების, გაგების, წვდომისა და გამოყენების პროცესთან [8]. დღეისათვის პრიორიტეტულია ჯანმრთელობის წიგნიერების პროგრამებისა და მონიტორინგის მეთოდების ჩამოყალიბება. დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრების (CDC) თანახმად, ათიდან ცხრა ზრდასრული გამოწვევის წინაშე დგას, თუ როგორ უნდა მოიქცეს, როდესაც მათი ექიმი, მედდა, ჯანდაცვის ადმინისტრატორი, ფარმაცევტი ან სხვა ჯანდაცვის პროფესიონალი წარმოუდგენს რთულ, სიტყვიერ ან წერილობით ინფორმაციას ჯანმრთელობის შესახებ [9]. ჯანმრთელობის წიგნიერების დონის გასაზრდელად შემუშავდა სხვადასხვა სტრატეგია და ინსტრუმენტი [10], როგორიცაა პაციენტთა განათლების მასალები (PEMs), რომელიც არის ცოდნის მთარგმნელობითი ინტერვენცია სანდო კლინიკური ინფორმაციის გასავრცელებლად (როგორიცაა კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები ან ჟურნალის სტატიები) [11]. ისინი განიხილავენ ჯანმრთელობის გავრცელებულ საკითხებს და, ზოგადად, მოთხოვნად ჯანმრთელობის თემებს. მასალები უნდა მოერგოს მოსახლეობის წაკითხვისა და გაგების დონეს,

ასევე მის კულტურულ და ეთნიკურ მრავალფეროვნებას. ამრიგად, PEM არის პოტენციური საშუალება მნიშვნელოვანი თემების ასახსნელად და წარმოადგენს პაციენტ-ექიმთან დიალოგის გაზრდის საშუალებას. კარგად ჩამოყალიბებული და კარგად წარმოდგენილი ჯანდაცვის ინფორმაცია ზრდის ჯანმრთელობის ინფორმირებულობას, ხელს უწყობს თვითმოვლას და აუმჯობესებს კლინიკური მოვლის ეფექტურობას [11].

იშვიათი დაავადებით მცხოვრები ადამიანები და მათი ოჯახები ჯანმრთელობის წიგნიერების თვალსაზრისით მოსახლეობის ყველაზე დაუცველ ჯგუფს მიეკუთვნება. იშვიათი დაავადებების შესახებ გაცილებით ნაკლები ინფორმაციის პირობებში, არამხოლოდ მშობლებს, არამედ ექიმებსაც კი უჭირთ ზუსტი ინფორმაციის მოპოვება დიაგნოზის, მოვლის, მკურნალობისა და ოჯახის დახმარების შესახებ. იშვიათი დაავადებებისთვის PEM-ების განვითარებას ხელს უშლის კლინიკური პრაქტიკისა და პაციენტების საჭიროებების შესახებ სანდო, ადვილად გასაგებ ინფორმაციაზე წვდომის შეზღუდვა. იშვიათი დაავადებების სფეროში PEM-ების სიმცირე ზრდის იზოლაციას და უძლურებას, ამცირებს ცხოვრების ხარისხს [12].

საქართველოში ბოლო წლების განმავლობაში აქტიურად ხორციელდება იშვიათი დაავადების შესახებ პაციენტთა და მათი ოჯახების განათლების მიმართულებით მასალების შემუშავების პროცესი. 2021 წელს საქართველო შეუერთდა საერთაშორისო, საქველმოქმედო პროექტს Unique, რომლის მიზანია იშვიათი დარღვევების მქონე პირების, ასევე, განვითარების შეფერხებასთან ასოცირებული მონოგენური დარღვევების მქონე პირების და მათი ოჯახის წევრების საინფორმაციო მხარდაჭერა. Unique-ის ოფიციალურ საიტზე ხელმისაწვდომია ინფორმაცია დაავადებების შესახებ მსოფლიოს სხვადასხვა ენაზე. თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის და სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების ორგანიზებით პროექტში აქტიურად არიან ჩართულები თსსუ-ის სტუდენტები. Unique-ს ოფიციალურ საიტზე [13] უკვე ხელმისაწვდომია ინფორმაცია ნეიროგანვითარების დარღვევით მიმდინარე იშვიათი ქრომოსომული და გენური დაავადებების შესახებ ქართულ ენაზე. ამ ეტაპზე პროექტში ჩართულია 70-ზე მეტი მოხალისე სტუდენტი. პროექტი გრძელდება და ქართულენოვანი ლიტერატურის ხელმისაწვდომობა მომავალში კიდევ უფრო გაიზრდება [14].

2021 წელს საქართველო შეუერთდა იშვიათი დაავადებების საერთაშორისო ორგანიზაციას ,,Global Cmtc-Ovm Organisation", რომლის მიზანია მხარი დაუჭიროს თანდაყოლილი ტელეანგიექტაზიური მარმარილოსებრი კანის სინდრომის და სხვა სისხლძარღვთა იშვიათი მალფორმაციების მქონე ადამიანებს, გააუმჯობესოს მათი ცხოვრების ხარისხი და ხელი შეუწყოს ინფორმაციის ხელმისაწვდომობას. ამ მიზნით, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის მიერ ქართულ ენაზე ითარგმნა და გამოიცა წიგნი „მშობლების გზამკვლევი დიაგნოზის შემდეგ", სადაც განხილულია მრავალი სოციალური, ფსიქოლოგიური და სამედიცინო ასპექტი, რის წინაშეც მრავალი იშვიათი დაავადებების მქონე ოჯახი დგას.

წიგნის თარგმნაში მონაწილეობა მიიღეს თსსუ-ის სტუდენტებმა. წიგნი მნიშვნელოვან დახმარებას გაუწევს ამ იშვიათი დაავადების მქონე მრავალ ოჯახს.

გარდა ამისა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტთან თანამშრომლობით სოციალური ქსელის სამედიცინო პლატფორმაზე „MedCity“ რეგულარულად ქვეყნდება ინფორმაცია რუბრიკით „იშვიათი დაავადებები“, რომლის ფარგლებშიც 100-მდე დაავადების შესახებ გავრცელდა ხელმისაწვდომი ინფორმაცია იშვიათი დაავადებების მქონე პირთათვის, მათი ოჯახებისთვის და ნებისმიერი დარგის ექიმებისთვის [https://www.facebook.com/samedicinoplatforma].

ამრიგად, პაციენტების და მათი ოჯახების განათლება ხელს უწყობს უფლებამოსილების გაძლიერებას, რაც საშუალებას აძლევს მიიღონ გადაწყვეტილებები ჯანდაცვის პროფესიონალებთან ერთად.

7.2 იშვიათი დაავადებების პაციენტთა მხარდამჭერი და პაციენტთა (მშობელთა) ორგანიზაციები საქართველოში

როგორც ზევით აღინიშნა, პაციენტთა მხარდამჭერი და პაციენტთა (მშობელთა) ორგანიზაციები ერთმანეთს არა მარტო საკუთარ გამოცდილებას უზიარებენ, არამედ უშუალოდ ჩართულნი არიან გენეტიკურ და იშვიათ დაავადებათა დარგის ოპტიმიზების პროცესში და აღნიშნულ სფეროში ძირითად რგოლებს წარმოადგენენ. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია საქართველოში, სადაც ინფორმაციის ხელმისაწვდომობა და დაავადებების შესახებ განათლება განვითარებულ ქვეყნებთან შედარებით კიდევ უფრო შეზღუდულია. ქვემოთ მოყვანილია საქართველოში არსებული იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტთა და მშობელთა ორგანიზაციები, რომელთა რიცხვი ბოლო წლებში ერთიორად გაიზარდა. ისინი უმეტეს შემთხვევაში სხვადასხვა იშვიათ დაავადებას შეეხება, თუმცა მათ საერთო მიზნები აერთიანებთ, მათ შორის, კონკრეტული, იშვიათი გენეტიკური დაავადების შესახებ საზოგადოების ცნობიერების ამაღლება, დროულ დიაგნოზზე, სამკურნალო მედიკამენტებზე და სხვა საჭიროებებზე მუდმივი ხელმისაწვდომობა, სკრინინგის (იმ შემთხვევაში, თუ სკრინინგი ხელმისაწვდომია) პროგრამებში არსებული ხარვეზების გამოსწორება და სხვა. საქართველოში არსებული იშვიათი დაავადებების მხარდამჭერი ორგანიზაციებია:

- დრავე/ორფანული ეპილეფსიის ასოციაცია საქართველო
- იუვენილური ართრიტით დაავადებულ ბავშვთა მშობლების კავშირი
- იშვიათი დაავადებების საინფორმაციო პლატფორმა MedCity
- იშვიათი ქრომოსომული და მონოგენური დაავადებების საერთაშორისო ორგანიზაციის Unique საინფორმაციო გზამკვლევები ქართულ ენაზე: https://rarechromo.org/disorder-guides/
- მებრძოლი დიუშენელები
- მზის შვილები - დაუნის სინდრომი
- პატარა ადამიანები საქართველოდან
- პრადერ-ვილის სინდრომი საქართველოში

- საქართველოს რასელ-სილვერის და სხვა იშვიათი დაავადებების ასოციაცია
- სკა საინფორმაციო ჯგუფი - სკა ფაუნდეიშენ საქართველო!
- სპინალური კუნთოვანი ატროფია - სკა
- ფენილკეტონურიით დაავადებულთა დახმარების ცენტრი
- ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზით დაავადებული პაციენტების კავშირი
- ცისტური ფიბროზი საქართველოში
- ჰემოფილიისა და დონორობის ასოციაცია
- CDG Georgia - საქართველოს გლიკოზილირების თანდაყოლილი დარღვევების ასოციაცია
- CDKL5 Georgia - საქართველოს CDKL5 გენის ასოციაცია
- Fragile X syndrome Georgia - საქართველოს მყიფე X სინდრომის ასოციაცია
- PKU Georgia - საქართველოს მშობელთა ასოციაცია ფენილკეტონურიისთვის
- Rett Georgia - საქართველოს რეტის სინდრომის და სხვა იშვიათ დაავადებათა ასოციაცია
- SCN2A Georgia - საქართველოს SCN2A გენის ასოციაცია
- საქართველოს თანდაყოლილ მეტაბოლურ დარღვევათა საზოგადოება (http://gsiem.ge/)

7.3 იშვიათი დაავადებების სფეროს განვითარების მნიშვნელოვანი ეტაპები და ორგანიზაციების წვლილი იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის

იშვიათი დაავადებების ეროვნული ორგანიზაცია (NORD) არის არაკომერციული ჯანდაცვის სააგენტო, რომელიც ემსახურება იშვიათ დაავადებებზე ინფორმაციის ხელმისაწვდომობას. NORD-ის ძალისხმევა მიმართულია იშვიათი დაავადებების იდენტიფიკაციის, მკურნალობისა და განკურნებისკენ განათლების, ადვოკატირების, კვლევისა და მომსახურების პროგრამების მეშვეობით. იშვიათი დაავადებების სხვადასხვა ორგანიზაციას მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს პაციენტთა ადვოკატირების და ლობირების, განათლების, მედიკამენტების დახმარების პროგრამების განხორციელების, კვლევითი პროექტების და მედიკამენტების შემუშავების წახალისების საქმეში (ცხრილი 7.1) [15, 16].

ქვემოთ წარმოდგენილია რამდენიმე საკვანძო მოვლენა, რომელიც ასახავს NORD-ისინიციატივითდა თანამშრომლობით იშვიათი დაავადებების სფეროს განვითარების პროგრესს ბოლო ათწლეულების განმავლობაში [17].

1979–FDA/NIH სამუშაო ჯგუფის საკითხების ანგარიში

სამუშაო ჯგუფის FDA საკითხთა მოხსენება, რომელიც მიმართულია პაციენტთა მცირე პოპულაციის წამლებისკენ.

ცხრილი 7.1 ორგანიზაციების წვლილი იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის

ორგანიზაცია	ვებსაიტი	აქტივობა	შედეგები
იშვიათი დაავადებების ევროპული ორგანიზაცია (Eurordis)	http://www.eurordis.org	ადვოკატირება და ლობირება	ევროპის ობოლი წამლების რეგულაცია
		კანონმდებლობა	წარმომადგენლობა EMEA ობოლი სამკურნალო პროდუქტების კომიტეტში
		კვლევითი თანამშრომლობა, ცნობიერება	იშვიათ დაავადებათა ევროპული კონფერენცია
იშვიათი დაავადებების ეროვნული ორგანიზაცია (NORD), აშშ	http://www.rarediseases.org	ადვოკატირება და ლობირება	ობოლი წამლების აქტი; ობოლი პროდუქტების განვითარების ოფისი FDA-ში; იშვიათი დაავადების აქტი
		დაფინანსება	4,5 მილიონი აშშ დოლარი 110 გრანტისთვის საწყისი ინვესტიციების სახით
		განათლება	ექიმთა სახელმძღვანელო იშვიათი დაავადებების შესახებ
გენეტიკური ალიანსი, აშშ	http://www.geneticalliance.org	კვლევა და დაფინანსება	გენეტიკური ალიანსის ბიობანკი
		განათლება	სახელმძღვანელო გენეტიკური დაავადებების ადვოკატირებისა და გაგებისთვის
ნიდერლანდების ეროვნული ალიანსი გენეტიკური და იშვიათი დაავადებებისათვის (VSOP), ნიდერლანდები	https://vsop.nl/	ადვოკატირება	ნიდერლანდების ობოლი წამლების, მეტაბოლური დაავადებების მოვლის სტანდარტების შესახებ ნიდერლანდების აკადემიურ ცენტრებში ნიდერლანდების მმართველი კომიტეტის წარმომადგენლები
		განათლება	40 იშვიათი დაავადების სპეციფიკური ბროშურა, ცენტრების საცნობარო სახელმძღვანელო პაციენტების ორგანიზაციებისთვის

ევროპის პლატფორმა პაციენტთა ორგანიზაციების მეცნიერებისა და მრეწველობისთვის (EPPOSI), ბელგია	http://www.epposi.org/	განათლება	16 სემინარი პაციენტების ჯგუფებთან, აკადემიასთან და ინდუსტრიასთან
		ადვოკატირება	ევროკავშირის პოლიტიკის რეკომენდაციები, ევროპის ობოლი მედიკამენტების რეგულაცია
იშვიათ დაავადებათა და შეზღუდული შესაძლებლობის გამომწვევ დაავადებათა დანიის ცენტრი, დანია	https://csh.dk/?id=292	განათლება	იშვიათი დაავადებების შესახებ ინფორმაციის შეგროვება და გავრცელება
		მხარდაჭერა	პაციენტებისა და პროფესიონალების კონსულტაცია იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებულ სოციალურ პრობლემებზე
აგრენსკას ცენტრი, შვედეთი	https://www.agrenska.se/	მხარდაჭერა	საოჯახო საქმიანობა და დასვენების სერვისები
		კვლევა	იშვიათი დაავადებების საგანმანათლებლო რესურსების მონაცემთა ბაზა
		განათლება	ბიულეტენი იშვიათი დაავადებების შესახებ ინფორმაციის, სემინარების, კურსებისა და კონფერენციების შესახებ
გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების საქართველოს ფონდი, საქართველო		ადვოკატირება	იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების უფასო მკურნალობისადმი ხელმისაწვდომობის გაზრდა; იშვიათი დაავედებების სფეროში სახელმწიფო პოლიტიკის და მართვის ოპტიმიზაცია; იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების და მათი ოჯახების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება; იშვიათი დაავადებების სფეროში მოღვაწე პროფესიონალთა და პაციენტთა საზოგადოების საერთაშორისო ინტერგრაცია; იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების ჩართულობა აქტუალური გადაწყვეტილების მიღების პროცესებში

განათლება	საქართველოს მასშტაბით იშვიათი დაავადებებისადმი მიძღვნილი საინფორმაციო-საგანმანათლებლო პროექტების შედგენა და იმპლემენტაცია; აკადემიურ სტრუქტურებთან აქტიური თანამშრომლობა; ქვეყანაში და ქვეყნის გარეთ უსგ და სხვა პროგრამებში (სასწავლო კურსები, ტრენინგები, სემინარები) მონაწილეობა
მხარდაჭერა	პაციენტების, პროფესიონალებისა და სახელმწიფო სტრუქტურების საექსპერტო მხარდაჭერა იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებულ საკითხებში; საქართველოში იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებულ პრობლემების გადაჭრის ადვოკატირება საერთაშორისო დონეზე; იშვიათი დაავადების დღისადმი მიძღვნილი ღონისძიების ყოველწლიური ჩატარება (2010-დან)
კვლევითი თანამშრომლობა, ცნობიერება	საერთაშორისო პროექტებში მონაწილეობა: Orhanet Network, EJP RD, Horizon 2020, GA No: 825575 (2020-2023); Genotyping in Undertested/Untested Cystic Fibrosis Population in Middle East, Transcaucasia, Turkey & Eastern North Africa; Vertex Grant Scheme (2017-2023); RARE-BestPractice, European Commission within the EU Program of Community Action in the field of Public Health (2013-2017); FORGE (Finding of Rare Disease Genes) project / Care for Rare; Genome Canada and Canadian Institutes of Health Research (2013-2015); European Platform for Rare Disease Registries (EpiRare), European Commission within the EU Program of Community Action in the field of Public Health (2011-2015); European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN), European Commission within the EU Program of Community Action in the field of Public Health (2010-2014) და სხვ. საერთაშორისო ორგანიზაციებში წევრობა: RDI (Rare Diseases International) (2020-დან); UDNI (Undiagnosed Diseases Network International)/Developing Countries Working Group (2020-დან); UEMS, Section of Medical Genetics/ MJC RUD (Multidisciplinary Joint Committee on Rare and Undiagnosed Diseases) (2020-დან); E.S.PKU (The European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria) (2016-დან); ESHG (European Society of Human Genetics)/National Board of Clinical Geneticists of Georgia (2016-დან); ORPHANET (2014-დან); GA4GH (Global Alliance for Genomics & Health) (2014-დან); IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) /FCC (Funders Constituent Committee) (2014-დან); CAN (Country National Alliance)/ EIURORDIS (European Organization for Rare Diseases) (2013-დან)

1979–1980–პალატის ქვეკომიტეტი აგროვებს მტკიცებულებებს

აშშ-ის წარმომადგენელთა პალატის ჯანმრთელობისა და გარემოს დაცვის ქვეკომიტეტი მართავს მოსმენებს ობოლი წამლების პრობლემის შესახებ.

1979–1980–პაციენტთა ადვოკატები ქმნიან დროებით კოალიციას

იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტთა ორგანიზაციების ლიდერები ქმნიან კოალიციას, რათა ერთად უზრუნველყონ ადვოკატირება კანონმდებლობის სახელით იმისათვის, რომ წაახალისონ იშვიათი დაავადებების მქონე ადამიანების მკურნალობა.

1980–პოპულარულ სატელევიზიო პროგრამაში მოთხრობილია ამ პრობლემის შესახებ

მსახიობები ეხმარებიან პაციენტის ადვოკატებს პრობლემის გადასაჭრელად ეროვნული ყურადღების ფოკუსირებაში სატელევიზიო შოუს, Quincy, M.E.-ს ეპიზოდით.

1980–ობოლი წამლების წინა კანონი

ფარმაცევტული ინდუსტრიის მიერ იშვიათი დაავადებებისთვის 1983 წლამდე ათწლეულის განმავლობაში მხოლოდ 10 ახალი წამალი შეიქმნა.

1983 წლის 4 იანვარი– მიიღეს ობოლი წამლების აქტი

მას შემდეგ, რაც იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტების ადვოკატებმა მოახდინეს მხარდაჭერის მობილიზება ობოლი წამლების აქტისთვის, იგი დაამტკიცა პალატამ და სენატმა 1982 წლის დეკემბერში და ხელი მოაწერა პრეზიდენტმა რონალდ რეიგანმა 1983 წლის 4 იანვარს. პაციენტის ადვოკატების იმავე ლიდერებმა შემდეგ დააარსეს NORD, რათა გაეგრძელებინათ თანამშრომლობა და გააცნობიერეს, რომ „მარტო ჩვენ იშვიათი ვართ, ერთად ჩვენ ძლიერები ვართ.“

1983 წლის თებერვალი–პირველი ობოლი წამალი დამტკიცებულია

სურსათისა და წამლების ადმინისტრაცია (FDA) ანიჭებს პირველ სავაჭრო ნებართვას ობოლ პრეპარატს - პანჰემატინს - მწვავე პერიოდული პორფირიისა და სხვა მწვავე პორფირიისთვის.

1983 წლის 4 მაისი–დაარსდა NORD

NORD გაერთიანებულია იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა საერთო ინტერესებისა და მიზნების წარმოსაჩენად.

1984–ობოლი წამლების აქტის ცვლილება

ობოლი წამლების აქტი შესწორებულია, რათა განისაზღვროს იშვიათი დაავადება, როგორც ნებისმიერი დაავადება, რომელიც გავლენას ახდენს 200000-ზე ნაკლებ ადამიანზედა რომლისთვისაც არ არსებობს ეფექტური თერაპიული საშუალებები.

1985–ობოლი წამლების აქტის ცვლილება

ობოლი წამლების აქტი კვლავ შეიცვალა, რათა გაფართოვდეს მარკეტინგული ექსკლუზიურობა როგორც პატენტირებად, ასევე არაპატენტირებად პროდუქტებზე.

1987–NORD აყალიბებს პაციენტთა დახმარების პირველ პროგრამას

NORD-მა ჩამოაყალიბა პაციენტთა პირველი დახმარების პროგრამა, რომელიც პაციენტებს იმ მედიკამენტების დაფინანსების მოპოვებაში ეხმარებოდა, რომელთა შეძენა არ შეეძლოთ ან დაზღვევა არ დაფარავდა.

1988–ობოლი წამლების აქტის ცვლილება

ობოლი წამლის აქტი კვლავ შესწორებულია, რათა მოითხოვოს, რომ ობოლი წამლის დანიშვნა უნდა მოხდეს მას შემდეგ, რაც წამალი მარკეტინგულად ნებადართული იქნება.

1989–ეროვნული კომისიის საკითხების ანგარიში

ობოლი დაავადებების ეროვნული კომისია, NORD-ის საბჭოს თავმჯდომარე და სამედიცინო მრჩეველი, ატარებს ძირითად კვლევას და გამოსცემს ანგარიშს იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისა და ოჯახების გამოცდილების შესახებ.

1989–NORD აყალიბებს კვლევით პროგრამას

NORD აყალიბებს კვლევით პროგრამას, რომელსაც ზედამხედველობას უწევენ მისი სამედიცინო მრჩევლები, იმ დაავადებების შესწავლისთვის, რომლებსაც აქვთ შეზღუდული დაფინანსება ან არ აქვთ დაფინანსების სხვა წყარო.

1999–ევროკავშირმა მიიღო კანონი ობოლი წამლების შესახებ

ევროკავშირი იღებს ობოლი წამლების აქტის მსგავს კანონს (ობოლი სამკურნალო საშუალებების შესახებ დებულება).

2000–NIH აყალიბებს ClinicalTrials.gov-ს

ნაწილობრივ NORD-ის და პაციენტების სხვა ადვოკატირების საპასუხოდ, ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი (NIH) ხსნის ვებსაიტს (www.clinicaltrials.gov), რომელიც უზრუნველყოფს მიმდინარე კლინიკურ კვლევების მიმოხილვას.

2000–შემოიღეს კანონი იშვიათი დაავადებების შესახებ

სენატში წარმოადგენენ იშვიათი დაავადებების აქტს, რომელსაც მხარს უჭერს NORD, რათა გაზარდოს ფედერალური დაფინანსება იშვიათი დაავადებების კვლევისთვის და დააჩქაროს მკურნალობის განვითარება. მოგვიანებით პალატა ამ კანონმდებლობას ყოფს ორ ცალკეულ კანონპროექტად - იშვიათი დაავადებების აქტი და ობოლი პროდუქტების განვითარების აქტი.

2002–იშვიათი დაავადებების აქტს ხელი მოეწერა კანონში

NORD-ის მიერ მტკიცედ დაწინაურებული იშვიათი დაავადებების აქტი ხელმოწერილია კანონში, რომელიც კოდიფიცირებს NIH იშვიათი დაავადებათა კვლევის ოფისს და ითვალისწინებს NIH იშვიათი დაავადებების კლინიკური კვლევის ქსელის შექმნას.

2003–NORD აქვეყნებს სახელმძღვანელოს იშვიათი დაავადებების შესახებ

NORD, ლიპინკოტთან, უილიამსთან და უილკინსთან ერთად აქვეყნებს 600 გვერდიან სახელმძღვანელოს, რომელიც დაწერილია მსოფლიოს წამყვანი იშვიათი დაავადებების ექსპერტების მიერ, “NORD-ის გზამკვლევი იშვიათი და-

ავადებებისთვის", პედიატრებისა და ოჯახის ექიმებისთვის, რათა ხელი შეუწყოსადრეულ დიაგნოზსა და მკურნალობას.

2005–ICORD-ის პირველი შეხვედრა

იშვიათი დაავადებებისა და ობოლი პროდუქტების საერთაშორისო საბჭოს (ICORD) პირველი შეხვედრა იმართება სტოკჰოლმში, რომელშიც მონაწილეობას იღებენ NIH, FDA და NORD-ის წარმომადგენლები აშშ-დან. ამ შეხვედრაზე, FDA-ს ობოლი პროდუქტების განვითარების ოფისიიღებს ვალდებულებას შეიმუშაოს ევროპის ოფისთან ერთობლივი განაცხადი ობოლი წამლების აღნიშვნის შესახებ.

2006–დაარსდა იშვიათი დაავადებების კლინიკურ კვლევათა ქსელი

ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი (NIH) აცხადებს იშვიათი დაავადებების კლინიკურ კვლევათა ქსელის დაარსებას 55 მილიონი აშშ დოლარიდ დაფინანსებით იშვიათი დაავადებების კვლევისთვის. ეს შესაძლებელი გახდა 2002 წლის იშვიათი დაავადებების აქტით, რომელსაც მხარს უჭერდა NORD და NIH იშვიათი დაავადებების კვლევის ოფისის ხელმძღვანელობით.

2007–FDA-ს და EMEA-ს პარტნიორობა

სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციამ (FDA) და ევროპის მედიკამენტების სააგენტომ (EMEA) მიიღეს საერთო განაცხადის ფორმა სპონსორებისთვის, რომლებიც დაინტერესდებიან ობოლი წამლებით ევროკავშირსა და აშშ-ში.

2008–შეიქმნა თანაგრძნობის შემწეობის პროგრამა

სოციალური უსაფრთხოების კომისარი აცხადებს NORD-ის პაციენტთა/ოჯახთა კონფერენციაზე, რომ დააარსებს „თანაგრძნობის შემწეობების პროგრამას", რათა დააჩქაროს მძიმე შეზღუდული შესძლებლობების მქონე პაციენტების დახმარების განაცხადების დამუშავება.

2008–NIH აყალიბებს არადიაგნოსტირებულ დაავადებათა პროგრამას (UDN)

არადიაგნოსტირებულ დაავადებათა პროგრამა შეიქმნა NIH-ში, რათა დაეხმაროს პაციენტებს არადიაგნოზირებული დაავადებებით მიიღონ დიაგნოზი იშვიათი დაავადების სამედიცინო ექსპერტების გუნდების საერთო პერსპექტივების მეშვეობით.

2009–NORD აფინანსებს აშშ-ს პირველ იშვიათი დაავადების დღეს

NORD ხდება იშვიათი დაავადების დღის ეროვნული სპონსორი აშშ-ში, რომლის აღნიშვნა ევროპაში EURORDIS-ის მიერ 2008 წელს დაიწყო, იშვიათი დაავადების დღე ყოველწლიურად აღინიშნება მთელ მსოფლიოში თებერვლის ბოლო დღეს.

2009–NORD და EURORDIS აყალიბებენ სტრატეგიულ პარტნიორობას

NORD და მისი ეკვივალენტი ევროპაში, EURORDIS, ხელს აწერენ ურთიერთგაგების მემორანდუმს, რათა ერთად იმუშაონ აშშ-სა და ევროკავშირის პაციენტებისა და პაციენტების ორგანიზაციების დასაკავშირებლად ადვოკატირების, განათლებისა და ინფორმირებულობის მიზნებისათვის.

2010 – იშვიათი დაავადების ოფისი დაარსდა FDA CDER-ში

NORD-ისადვოკატირებით FDA ადგენს ახალ პოზიციას, იშვიათი დაავადებების ასოცირებული დირექტორი, სააგენტოს წამლების შეფასებისა და კვლევის ცენტრში (CDER), ახალი წამლების ოფისში (OND).

2011–ხელმოწერილია ხელმისაწვდომი მოვლის აქტი

პრეზიდენტი ობამას მიერ ხელმოწერილი „ხელმისაწვდომი მოვლის აქტი“, რაც ითვალისწინებს სადაზღვევო რეფორმებს, რომლებსაც NORD ლობირებდა, როგორიცაა წლიური და უვადო სადაზღვევო ლიმიტების შეწყვეტა და დისკრიმინაციის აღმოფხვრა უკვე არსებული პირობების საფუძველზე.

2011–პირველი წლიური NORD/DIA კონფერენცია

NORD და არაკომერციული ორგანიზაცია წამლების ინფორმაციის ასოციაცია (DIA) აფინანსებენ აშშ-ს პირველ ყოველწლიურ კონფერენციას იშვიათი დაავადებებისა და ობოლი პროდუქტების შესახებ.

2011–NORD აქვეყნებს ობოლი წამლების დამტკიცების კვლევას

NORD აქვეყნებს ახალ მოხსენებას, სადაც დოკუმენტირებულია გზები, რომლებშიც გამოყენებული იქნა მოქნილობის პრინციპი FDA-ს მიერ 1983 წლიდან 2010 წლის ზაფხულამდე დამტკიცებული ყველა არაონკოლოგიური ობოლი წამლის განხილვისას.

2011–NIH აყალიბებს NCATS-ს

ინოვაციური კვლევის ხელშეწყობისა და წინსვლის მიზნით, NIH აარსებს მთარგმნელობითი მეცნიერებების განვითარების ეროვნულ ცენტრს (NCATS).

2012–FDA უსაფრთხოებისა და ინოვაციების აქტი დამტკიცდა

FDA-ს უსაფრთხოებისა და ინოვაციების აქტი დამტკიცებულია კონგრესის მიერ და ხელს აწერს პრეზიდენტი ობამა. ამ კანონის მიღებამდე ორი წლის განმავლობაში NORD რეგულარულად ხვდება FDA-ს მაღალჩინოსნებს, კანონმდებლებსა და კონგრესის პერსონალს, რათა აცნობოს მათ პაციენტების საჭიროებებისა და პრობლემების შესახებ. NORD ამ ახალ კანონს უწოდებს ყველაზე მნიშვნელოვანს იშვიათი დაავადებების საზოგადოებისთვის ობოლი წამლების აქტის შემდეგ.

2012–FDA-ს ახალი წამლის დამტკიცება 16 წლის მაქსიმუმს აღწევს

FDA-მ 2012 წელს 39 ახალი წამალი დაამტკიცა, რაც ყველაზე მეტია 1996 წლის შემდეგ. სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციის მიერ დამტკიცებული 39 ახალი წამლისა და ბიოლოგიური პროდუქტის რიცხვი 2011 წელს იყო 30 და 2010 წელს მხოლოდ 21. 2012 წელს ამ წამალთაგან არანაკლებ 10-ს ჰქონდა სწრაფი კურსის სტატუსი, რამაც მათ უფრო სწრაფად განხილვის საშუალება მისცა.

2013–30 წელიწადი: NORD და ობოლი წამლების აქტი

მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი გამოწვევა რჩება, მნიშვნელოვანი პროგრესი იქნა მიღწეული კვლევების, ობოლი პროდუქტის შემუშავებისა და პაციენტის წვდომის მხრივ აუცილებელ მკურნალობასა და სერვისებზე. NORD და იშვიათი დაავადებების მთელი საზოგადოება ერთგულად ემსახურება იმ მიზანს, რომ უზრუნველყოს უკეთესი მომავალი ყველასთვის, ვისაც იშვიათი დაავადება აქვს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Marinello, D., Del Bianco, A., Manzo, A. et al. Empowering rare disease patients through patient education: the new BehçeTalk programme. *BMC Rheumatol* 6, 17 (2022). https://doi.org/10.1186/s41927-022-00247-1
2. Gibson CH. A concept analysis of empowerment. J Adv Nursing. 1991;16(3):354-61.
3. World Bank. What is empowerment? http://web.worldbank.org/ WBSITE/ EXTERNQL/TOPICS/EXTPOVERT/ EXTEMPOWERMENT/0 (accessed March, 2023)
4. De Santis M, Hervas C, Weinman A, Bosi G, Bottarelli V. Patient empowerment of people living with rare diseases. Its contribution to sustainable and resilient healthcare systems. Ann Ist Super Sanita. 2019;55(3):283–91.
5. Ayméé S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. Lancet. 2008;371(9629):2048–51.
6. Using quality-improvement techniques to enhance patient education and counselling of diagnosis and management. Varkey P, Sathananthan A, Scheifer A, Bhagra S, Fujiyoshi A, Tom A, Murad MH. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622271/ *Qual Prim Care.* 2009;17:205–213.
7. Poureslami, I.; Kopec, J.; Tregobov, N.; Shum, J.; Sawatzky, R.; Hohn, R.; FitzGerald, J.M. An Integrated Framework to Conceptualize and Develop the Vancouver Airways Health Literacy Tool (VAHLT). *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, *18*, 8646.
8. Sørensen, K.; Van den Broucke, S.; Fullam, J.; Doyle, G.; Pelikan, J.; Slonska, Z.; Brand, H.; (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* 2012, *12*, 80.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Available online: https://www.cdc.gov/healthliteracy/shareinteract/TellOthers.html accessed April 17, 2023
10. Agency for Healthcare Research and Quality. Health Literacy Improvement Tools. 2022. Available online: https://www.ahrq.gov/health-literacy/improve/index.html accessed April 17, 2023
11. Betschart, P.; Staubli, S.E.; Zumstein, V.; Babst, C.; Sauter, R.; Schmid, H.-P.; Abt, D. Improving Patient Education Materials: A Practical Algorithm from Development to Validation. *Curr. Urol.* 2019, *13*, 64–69
12. Badiu, C.; Bonomi, M.; Borshchevsky, I.; Cools, M.; Craen, M.; Ghervan, C.; Hauschild, M.; Hershkovitz, E.; Hrabovszky, E.; Juul, A.; et al. Developing and evaluating rare disease educational materials co-created by expert clinicians and patients: The paradigm of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017, *12*, 57.
13. Available online: https://www.rarechromo.orgaccessed April 17, 2023

14. Available online: https://www.geneticsgeorgia.org accessed April 17, 2023
15. Available online: https://rarediseases.org/ accessed April 17, 2023
16. Aymé S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. Lancet. 2008 Jun 14;371(9629):2048-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60875-2. PMID: 18555918
17. Barron, J.R. (2014). Empowering the Rare Disease Community: Thirty Years of Progress. In: Bali, R., Bos, L., Gibbons, M., Ibell, S. (eds) Rare Diseases in the Age of Health 2.0. Communications in Medical and Care Compunetics, vol 4. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38643-5_14.

თავი

პერსონალიზებული მედიცინა და იშვიათი დაავადებები

8

აბრევიატურები

ICPerMed, პერსონალიზებული მედიცინის საერთაშორისო კონსორციუმი
PM, პერსონალიზებული მედიცინა
EUCERD, იშვიათ დაავადებათა ევროკავშირის ექსპერტთა კომიტეტი
ERDRI, იშვიათი დაავადებების ევროპის სარეგისტრაციო ინფრასტრუქტურა
BRC, ბიოლოგიური რესურსების ცენტრები
TNGB, გენეტიკური ბიობანკების ტელეთონის ქსელი
EuroBioBank, ევროპის ბიობანკი

შესავალი

პერსონალიზებული მედიცინა (PM) არის სამედიცინო მოდელი, რომელიც მიზნად ისახავს ინდივიდთა განსაზღვრული ჯგუფებისთვის მორგებული პრევენციისა და მკურნალობის სტრატეგიების უზრუნველყოფას. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს საყოველთაოდ მიღებული განმარტება, ევროკავშირის ჯანდაცვის მინისტრებმა თავიანთი საბჭოს დასკვნებში პაციენტებისთვის პერსონალიზებული მედიცინის შესახებ, რომელიც გამოქვეყნდა 2015 წლის დეკემბერში, განსაზღვრეს პერსონალიზებული მედიცინა, როგორც: *სამედიცინო მოდელი, რომელიც იყენებს ინდივიდების ფენოტიპებისა და გენოტიპების დახასიათებას (მაგ., მოლეკულური პროფილირება, სამედიცინო ვიზუალიზაცია, ცხოვრების წესის მონაცემები) სწორი თერაპიული სტრატეგიის მორგებისთვის შესაფერისი ადამიანისთვის საჭირო დროს და/ან დაავადებისადმი მიდრეკილების დასადგენად და/ან დროული და მიზანმიმართული პრევენციის განსახორციელებლად.*

პერსონალიზებული მედიცინა უნდა განიხილებოდეს, როგორც მედიცინის ევოლუცია და არა რევოლუცია და ჯანდაცვის სისტემებში მის წარმატებულ გამოყენებამდე მრავალი გამოწვევა რჩება [1].

ახალი გენეტიკური ტექნოლოგიები, როგორებიცაა გენომიკა, ფარმაკოგენომიკა, პროტეომიკა, ხშირად შეჯამებული ტერმინით „ომიკები“ („Omics“) საშუალებას აძლევს მეცნიერებს გამოიყენონ პაციენტების გენეტიკური ინფორმაცია სათანადო აქტიური ნივთიერების, მისი დოზისა და გამოყენების დროის უკეთ დასადგენად. ამ ტექნოლოგიების განვითარება წინგადადგმული ნაბიჯია პერსონალიზებული მედიცინისკენ მიმავალ გზაზე.

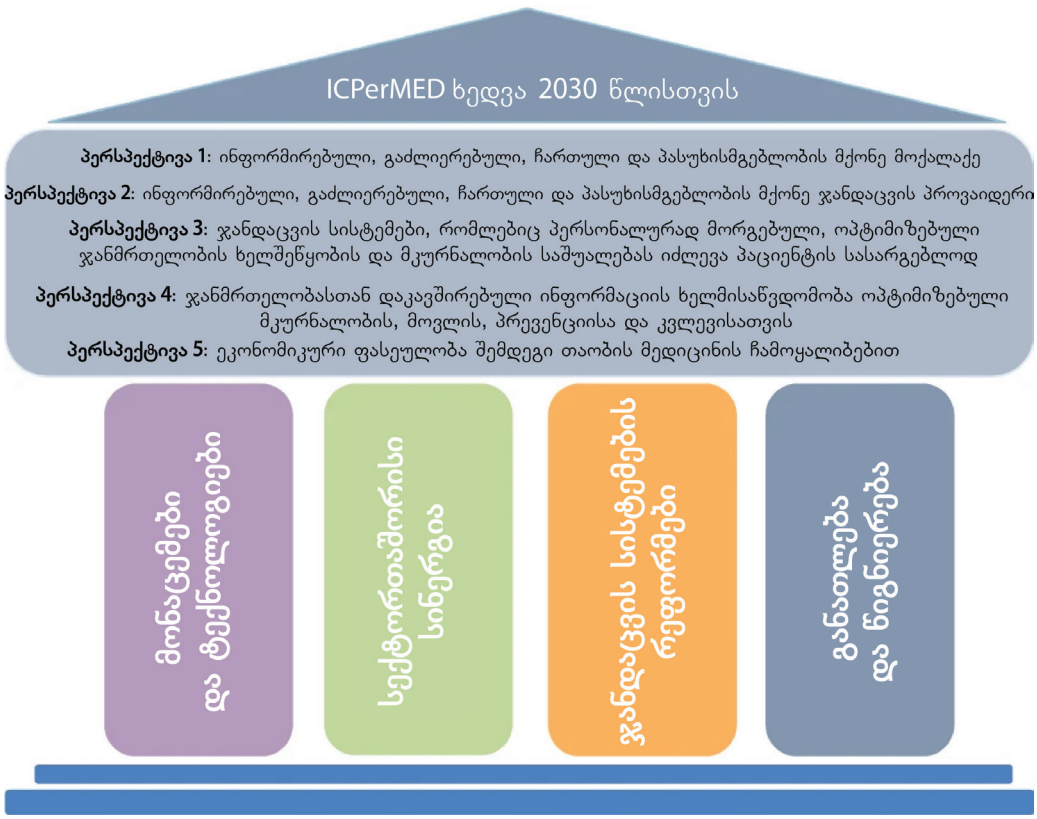
8.1 პერსონალიზებული მედიცინის მიდგომები; იშვიათი დაავადებების პაციენტთა რეგისტრების მნიშვნელობა

30-ზე მეტმა ევროპულმა და საერთაშორისო ორგანიზაციამ, რომლებიც წარმოადგენენ კვლევების დამფინანსებელ და პოლიტიკის შემქმნელ ორგანიზაციებს, 2016 წლის ნოემბერში ევროკომისიასთან (როგორც დამკვირვებელთან) ერთად ჩამოაყალიბეს ინიციატივა სახელწოდებით პერსონალიზებული მედიცინის საერთაშორისო კონსორციუმი, ICPerMed. კონსორციუმის მიზნებია:

- ჩამოაყალიბდეს ევროპა, როგორც გლობალური ლიდერი პერსონალიზებული მედიცინის კვლევაში.

- მხარი დაუჭიროს პერსონალიზებული მედიცინის სამეცნიერო ბაზას კოორდინირებული მიდგომის გზით.
- მიაწოდოს მტკიცებულება მოქალაქეებისთვის და ჯანდაცვის სისტემებისთვის პერსონალიზებული მედიცინის სარგებლობის დემონსტრირებისთვის.
- გაუხსნას გზა მოქალაქეებისთვის პერსონალიზებული მედიცინის მიდგომებს.

ICPerMed-მა შეიმუშავა საერთო სამოქმედო გეგმა ცენტრალიზებული კვლევისა და კვლევების მხარდამჭერი აქტივობებით პერსონალიზებული მედიცინის ყველა სფეროში (სურათი 8.1).



სურათი 8.1 ICPerMed 2030 წლის ხედვა - ხუთი პერსპექტივის ჩარჩო, რომელიც ეხება ინდივიდის როლს, ჯანდაცვის პროფესიონალების როლს, PM-ის დანერგვას ჯანდაცვის სისტემებში, პირად ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ინფორმაციის გამოყენებას და PM მიდგომების ეკონომიკურ ფასეულობას, ოთხი კრიტიკული საყრდენით, რომლებიც წარმოადგენს PM-ის განხორციელებისთვის გადამწყვეტ საკითხებს [3].

2018 წლის აპრილში ICPerMed-ის მიერ მიღებული იქნა კომუნიკე ჯანდაცვის ციფრული ტრანსფორმაციის შესაძლებლობაზე ერთიან ციფრულ ბაზარზე. იგი განსაზღვრავს 3 მთავარ პრიორიტეტს:

- მოქალაქეების უსაფრთხო წვდომას საკუთარ ჯანმრთელობის მონაცემებზე, საკუთარი ქვეყნის საზღვრებს გარეთაც.
- პერსონალიზებულ მედიცინას საერთო ევროპული მონაცემთა ბაზის ინფრასტრუქტურის მეშვეობით.
- მოქალაქეთა შესაძლებლობების გაძლიერებას ციფრული ხელსაწყოების საშუალებით მომხმარებლის უკუკავშირისა და პიროვნებაზე ორიენტირებული ზრუნვისთვის [2].

იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტები და მათი ოჯახები ხშირად აწყდებიან ვრცელ და ხანგრძლივ დიაგნოსტიკურ ოდისეას, რაც მოიცავს სერიულ ტესტირებებს და კლინიკაში ვიზიტებს, ზოგჯერ მრავალი წლის განმავლობაში, საბოლოო დიაგნოზის იდენტიფიცირების იმედით.

გენეტიკური და ომიკების ტექნოლოგიების მიღწევებით იშვიათი გენეტიკური დაავადების მქონე უფრო მეტ ბავშვს შეიძლება დიაგნოზი დაესვას უფრო ადრეულ ასაკში [4]. ადრეული და ზუსტი მოლეკულური დიაგნოზირება კი უმნიშვნელოვანესია დაავადების მკურნალობის პერსონალიზებული მიდგომის დროს, რასაც ჯანმრთელობისა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების დიდი პოტენციალი აქვს [5].

იშვიათი დაავადებების პაციენტთა რეგისტრები კლინიკური კვლევისთვის საკმარისი რაოდენობის ნიმუშების ხელმისაწვდომობის ძირითადი ინსტრუმენტია. პაციენტების რეგისტრები მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ პერსონალიზებულ მედიცინას იშვიათი დაავადებების სფეროში, რადგან მათი გამოყენება შესაძლებელია მრავალი მიზნისთვის, როგორიცაა დაავადების კლასიფიკაციის გადახედვა, მკურნალობის შეფასება და რისკის სტრატიფიკაცია, ასევე სადიაგნოსტიკო და თერაპიული სტრატეგიების უსაფრთხოება, ეფექტურობა, მიზანშეწონილობა, შეზღუდვები და სარგებელი. თუმცა პაციენტების რეგისტრების წარმატებული ჩამოყალიბება, მდგრადობა და სარგებლიანობა შეიძლება შეიზღუდოს შემდეგი ფაქტორების გამო: მონაცემთა ფრაგმენტაცია და დუბლირება, არაკოორდინირებული პარალელური აქტივობები და არაჰარმონიზებული მონაცემთა მოდელები, დაფინანსების ნაკლებობა, არასაკმარისი გეოგრაფიული დაფარვა, მონაცემთა დაცვის რეგულაციების შეუსრულებლობა, პაციენტებისა და პაციენტების ჯგუფების ჩაურთველობა რეგისტრების შემუშავებაში, რაც იწვევს პაციენტების შეხედულებებისა და გამოცდილების არასაკმარისად გათვალისწინებას და სხვა[6].

ინდივიდუალური რეგისტრების შექმნის ძალისხმევის ხელშეწყობის პარალელურად, ევროკომისიამ, ასევე, ხელი შეუწყო იშვიათ დაავადებათა სფეროში ქმედებების ძირითადი ჩარჩოს შემუშავებას, იშვიათ დაავადებათა ევროკავშირის ექსპერტთა კომიტეტის (EUCERD) საკონსულტაციო ორგანოს შექმნის გზით [7]. EUCERD-ის მიერ მიღებული ძირითადი რეკომენდაციები იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტების რეგისტრაციისა და მონაცემთა შეგროვების შესახებ

ხაზს უსვამს მონაცემთა ნაკრების ჩამოყალიბების აუცილებლობას, რომელიც ერთგვაროვანი უნდა იყოს არა მხოლოდ დაავადების სპეციფიკურ რეგისტრებში, არამედ იშვიათი დაავადებების მთელ სპექტრში. ეს უკანასკნელი შესაძლებელია მიღწეული იქნეს სტანდარტიზებული კონტროლირებადი ენის წყალობით, როგორიცაა OMIM კოდი შემთხვევის იდენტიფიცირებისთვის ან SNOMED-CT კლინიკური ფენოტიპის აღწერისთვის. ეს პრინციპები უნდა განხორციელდეს იშვიათი დაავადებების ევროპულ პლატფორმაზე წარმოდგენილი ევროპის იშვიათი დაავადებების სარეგისტრაციო ინფრასტრუქტურის (ERDRI) (ინსტრუმენტებისა და რეკომენდაციების ინტეგრირებული ნაკრები) ფორმატით [8].

8.2 ბიობანკები და მონაცემთა გაზიარება

ბიობანკები, საცავი ან ბიოლოგიური რესურსების ცენტრები (BRC), არის ინფრასტრუქტურის ტიპი, რომელიც აგროვებს, ამუშავებს, ინახავს და ავრცელებს ბიოლოგიურ ნიმუშებს და შესაბამის მონაცემებს ფუნდამენტურ, ტრანსლაციურ და კლინიკურ კვლევებში გამოსაყენებლად. ადამიანის მაღალი ხარისხის ბიოლოგიური ნიმუშების, როგორიცაა ქსოვილი, სისხლი და სხეულის სხვა სითხეები, ბიობანკების შექმნა (ბიობანკინგი) მოიცავს პაციენტებთან დაკავშირებულ კლინიკურ ინფორმაციას და, ამრიგად, პერსონალიზებული მედიცინის ფუნდამენტურ სამეცნიერო ინფრასტრუქტურას. ბიომარკერების იდენტიფიცირება, რომლებიც სპეციალურად დაკავშირებულია კონკრეტულ სამედიცინო მდგომარეობებთან, სასარგებლოა დაავადების ადრეული გამოვლენის, პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის. სიმსივნის ცალკეული ბიომარკერების განსაზღვრისა და ამ ბიომარკერების გამოყენების უნარი დაავადების დიაგნოზირებისთვის და მკურნალობაზე პასუხის პროგნოზირებისთვის ძალიან მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს პერსონალიზებულ მედიცინაზე და სწრაფად და ეფექტურად ცვლის კლინიკური მოვლის მეთოდს. პერსონალიზებული მედიცინის საკვანძო მოთხოვნაა პაციენტის ნიმუშების დიდი კოლექციის ხელმისაწვდომობა პაციენტის კარგად ანოტირებული კლინიკური და პათოლოგიური მონაცემებით, შესაბამისად, ბიობანკები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პერსონალიზებული მედიცინის განვითარებაში [9].

იშვიათი დაავადებების შემთხვევაში, პაციენტების მცირე რაოდენობის გამო, ნიმუშების შეგროვება დამატებითი გამოწვევაა, რომლის დაძლევას ბიობანკები თავიანთი პროფესიონალიზმის წყალობით ახერხებენ ერთობლივი, ქსელური მუშაობის გზით [10]. მაგალითად, გენეტიკური ბიობანკების ტელეთონის ქსელი (TNGB), რომელიც შედგება 11 იტალიური ბიობანკისაგან, დაარსდა 2007 წელს კვლევითი პროექტის ფარგლებში. ამჟამად TNGB ინახავს 120 000-ზე მეტი ადამიანის ბიოლოგიურ ნიმუშს, რომლებიც წარმოადგენს დაახლოებით 1 000 განსხვავებულ იშვიათ გენეტიკურ დაავადებას. ჰარმონიზაციისა და სტანდარტიზაციის პასუხისმგებლობა - ნიმუშების შეგროვებასთან, მომზადებასთან, ტრანსპორტირებასთან, შენახვასა და განაწილებასთან დაკავშირებით - ყველა პარტნიორმა გაიზიარა და მითითებულია ქსელის წესდებაში. მისი ერთ-ერთი

მთავარი მიზანი იყო უკვე კარგად ჩამოყალიბებული იტალიური გენეტიკური ბიობანკების ურთიერთდაკავშირება, რომელთა უმეტესობა ფუნქციონირებს 1970-1980-იანი წლებიდან, უნიკალური და ცენტრალურად კოორდინირებული ინფორმაციული ტექნოლოგიების (IT) ინფრასტრუქტურის საშუალებით. TNGB შექმნილია სამეცნიერო საზოგადოებისთვის ეფექტური რეაგირების სერვისის ცენტრალიზებისთვის და მიწოდებისთვის, უმაღლესი ხარისხის სტანდარტებით, მკაცრი ეთიკური პრინციპების, იტალიური კანონებისა და საერთაშორისო რეკომენდაციების შესაბამისად. წლების განმავლობაში, ადგილობრივი და უცხოელი მეცნიერები ფართოდ იყენებდნენ TNGB სერვისებს სხვადასხვა მიზნებისთვის. კიდევ ერთი ძირითადი მიზანი იყო ბიობანკების სერვისების პოპულარიზაცია იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების ორგანიზაციებში, მათი აქტიური მონაწილეობის ხელშეწყობისა და კვლევის შედეგების თვალსაზრისით მათთან სარგებლის გაზიარების მიზნით.

ბიობანკების ეროვნული და ევროპული ჩარჩოს ფარგლებში TNGB გახდა წამყვანი მოთამაშე BBMRI-ERIC ინფრასტრუქტურასთან, იტალიურ Node BBMRI.it-თან, EuroBioBank ქსელთან და RD-Connect პლატფორმასთან აქტიური ურთიერთთანამშრომლობის წყალობით, რომელიც მიზნად ისახავს მონაცემთა ბაზების, რეგისტრების, ბიობანკების და კლინიკური ბიოინფორმატიკის დაკავშირებას იშვიათი დაავადების კვლევისთვის [11].

ევრობიობანკი (EuroBioBank) არის ბიობანკების უნიკალური ქსელი, რომელიც ინახავს და ანაწილებს დნმ-ის, უჯრედების და ქსოვილების ნიმუშებს მეცნიერებისთვის, რომლებიც აწარმოებენ კვლევას იშვიათ დაავადებებზე. ქსელი შედგება 11 ქვეყანაში მდებარე იშვიათი დაავადების 25 ბიობანკისგან. ბიოლოგიური მასალის კოლექციების კრიტიკული მასის შექმნით და ბიოლოგიური მასალის მიმოცვლით ევრობიობანკის ქსელი ხელს უწყობს ამ დაავადებებზე კვლევის დაჩქარებას. ევრობიობანკის ქსელის მიზნებია:

- იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული ბიოლოგიური მასალის (დნმ, ქსოვილები, უჯრედული კულტურები და ა.შ.) იდენტიფიცირება და საცავებში განთავსება.
- იშვიათი დაავადების ნიმუშების კოლექციების კრიტიკული მასის შექმნა.
- მაღალი ხარისხის მასალის და მასთან დაკავშირებული მონაცემების გავრცელება.
- ბიობანკინგის საქმიანობის საუკეთესო პრაქტიკის სახელმძღვანელო პრინციპების პოპულარიზაცია.
- ცოდნის გავრცელება სამეცნიერო საზოგადოებაში სასწავლო კურსების მეშვეობით.
- იშვიათი დაავადებების სფეროში სამედიცინო და სამეცნიერო საზოგადოებასთან თანამშრომლობის გაძლიერება.

ევრობიობანკის ქსელში ხელმისაწვდომია 150 000-ზე მეტი ბიოლოგიური ნიმუში და მათი მოთხოვნა შესაძლებელია RD-Connect Sample Catalogue-ის მეშვეობით. ყოველწლიურად გროვდება დაახლოებით 13000 ახალი ნიმუში და 7000 ნიმუში ვრცელდება ევროპაში და მის ფარგლებს გარეთ. ბიოლოგიური

ნიმუშები აღებულია იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისგან. ამჟამად ქსელში ინახება 950-ზე მეტი იშვიათი დაავადების ნიმუში [12].

ბიოლოგიურ მასალას მხოლოდ მაშინ აქვს რეალური სამეცნიერო ღირებულება, თუ ის დაკავშირებულია შესაბამის სამედიცინო (და არა მხოლოდ) მონაცემებთან. ბიობანკებმა უნდა უზრუნველყონ არა მხოლოდ ნიმუშების შეგროვება, არამედ დაავადების, პაციენტისა და მისი გარემოს შესახებ მონაცემთა მოპოვება და მართვა. ამ მონაცემების სიზუსტე კვლევის პერსონალიზების მთავარი ელემენტია [12].

იმის გამო, რომ ბიობანკები მუშაობენ ადამიანის სხეულის ელემენტებთან, ჯანმრთელობის მონაცემებთან და ხშირად გენეტიკური მახასიათებლების შესახებ ინფორმაციასთან პერსონალიზებული მედიცინის კონტექსტში, მნიშვნელოვანია ეთიკური წესების დაცვა. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტები და მათი ოჯახები არ არიან წინააღმდეგნი კვლევაში გამოიყენონ მათი ბიოლოგიური მასალა, იმ პირობით, რომ ისინი დარწმუნებულნი იქნებიან მათი ნიმუშების მეცნიერულად კონტროლირებად მართვაში. მათ სურთ კოლექციების ოპტიმალური გამოყენება მეცნიერების შემდგომი განვითარებისთვის და შედეგების მისაღებად, რომლებიც სასარგებლო იქნება მომავალი თაობებისთვის. ამრიგად, ბიობანკები ბიოლოგიური რესურსების და კოლექციების ოპტიმიზაციის და ეთიკურად გამოყენების გარანტიები გახდნენ, რაც უზრუნველყოფს, რაც შეიძლება სწრაფად იქნეს მიღწეული თერაპიული შედეგები, რომლებსაც პაციენტები დიდი ხანის განმავლობაში ელოდებიან [13].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Personalised medicine, available at : https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/personalised-medicine_en. Accessed April 19, 2023
2. https://www.icpermed.eu/. Accessed April 19, 2023
3. Vicente, A.M., Ballensiefen, W. & Jönsson, JI. How personalised medicine will transform healthcare by 2030: the ICPerMed vision. *J Transl Med* 18, 180 (2020). https://doi.org/10.1186/s12967-020-02316-w
4. Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira CR, Vianey-Saban C, van Karnebeek CDM. 2022. *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases*, 2nd ed. Springer Nature Switzerland, Cham.
5. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. 2016. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. Nat Rev Genet **17**: 9–18.doi:10.1038/nrg3999
6. Kölker S, Gleich F, Mütze U and Opladen T (2022) Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. Front. Endocrinol. 13:832063. doi: 10.3389/fendo.2022.832063

7. Aymé S, Rodwell C. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: Three Productive Years at the Service of the Rare Disease Community. Orphanet J Rare Dis (2014) 9:30. doi: 10.1186/1750-1172-9-30
8. European Commission Joint Research Centre. Set of Common Data Elements for Rare Diseases Registration (2017). Available at: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/CDS/EU_RD_Platform_CDS_Final.pdf (Accessed April 20, 2023).
9. Liu A, Pollard K. Biobanking for Personalized Medicine. Adv Exp Med Biol. 2015;864:55-68. doi: 10.1007/978-3-319-20579-3_5. PMID: 26420613..
10. Lochmüller H, Schneiderat P (2010) Biobanking in rare disorders. Adv Exp Med Biol 686:105–113
11. Available at : http://biobanknetwork.telethon.it/Pages/View/Members Accessed April 19, 2023
12. Available at : http://www.eurobiobank.org/about/ Accessed April 19, 2023
13. Clerkin P, Buckley BS, Murphy AW, MacFarlane AE (2012) Patients' views about the use of their personal information from general practice medical records in health research: a qualitative study in Ireland. Fam Pract. doi:10.1093/fampra/cms036

თავი 9

იშვიათი დაავადებების კვლევა

აბრევიატურები

IRDiRC, იშვიათი დაავადებების კვლევის საერთაშორისო კონსორციუმი
OMIM, ონლაინ მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში
LoF, ფუნქციის დაკარგვა
PCORI, პაციენტზე ორიენტირებული შედეგების კვლევითი ინსტიტუტი
DCT, დეცენტრალიზებული კლინიკური კვლევები
DHT, ციფრული ჯანდაცვის ტექნოლოგიები

შესავალი

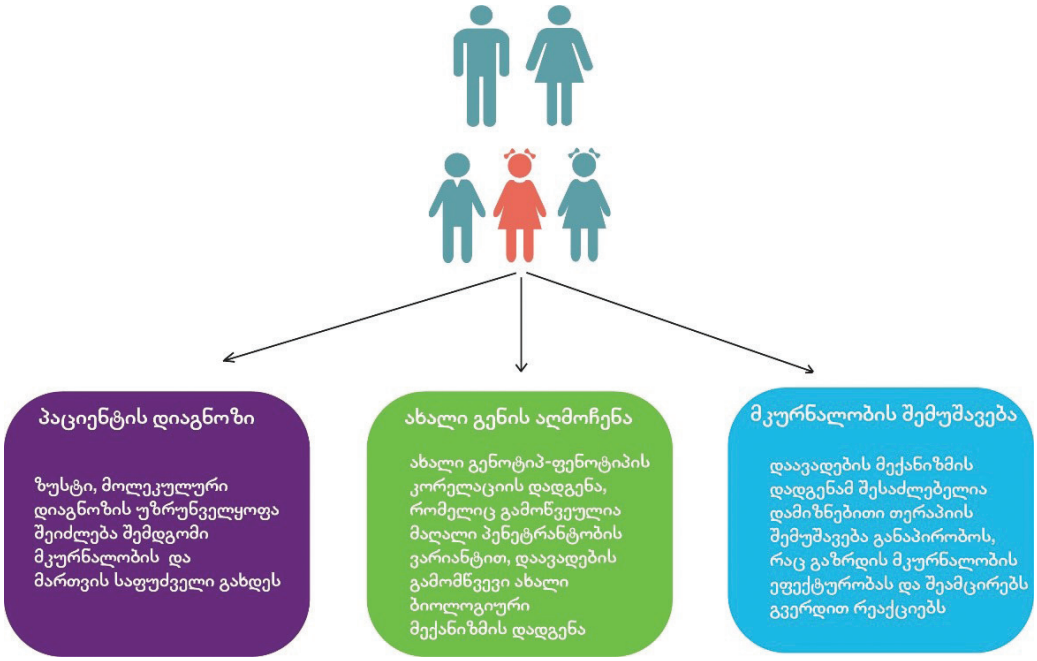
იშვიათი დაავადებების მკურნალობასა და მართვის სტრატეგიებთან დაკავშირებული კვლევები შეიძლება რთული იყოს, პირველ რიგში, იმ ადამიანების შეზღუდული რაოდენობის გამო, რომლებიც დაიშვებიან მოცემულ კვლევაში მონაწილეობის მისაღებად და ასევე, იშვიათი დაავადებების ჰეტეროგენულობის გამო. დაშვებული პირების ეს მცირე პოპულაციები შეიძლება განსხვავდებოდეს დაავადების გამოვლენის, სიმძიმის, პროგრესირებისა და გეოგრაფიული გადანაწილების მიხედვით. ეს საკითხები არაერთგვაროვანია ცალკეული იშვიათი დაავადებისთვის, მაგრამ ხშირად ძირითადი მახასიათებლები, როგორიცაა კვლევის დიზაინი, ნიმუშის ზომა, საერთოა ამ ტიპის კვლევების სრულფასოვნად განსახორციელებლად.

9.1 იშვიათი დაავადებების კვლევებთან დაკავშირებული გამოწვევები

დღეისათვის ადამიანის მენდელისეული დაავადებების ონლაინ მონაცემთა ბაზაში (OMIM) დაახლოებით 7000-დან 8000-მდე იშვიათი გენეტიკური დაავადებაა აღწერილი. 2020 წლის დეკემბრის მონაცემების მიხედვით, იდენტიფიცირებულია თითქმის 6000-მდე მენდელისეული გენეტიკური დაავადების გამომწვევი მოლეკულური მიზეზი, მაშინ როდესაც დაახლოებით 1500 დაავადების გამომწვევი მიზეზი ჯერჯერობით უცნობია. OMIM მონაცემების მიხედვით, ცნობილი და უცნობი გამომწვევი მიზეზის მქონე დარღვევების რაოდენობა არ არის მუდმივი. აღსანიშნავია, რომ ყოველთვიურად ქვეყნდება სულ უფრო მეტი დარღვევა, რომელიც ადრე არ იყო დოკუმენტირებული. ბოლო 10 წლის განმავლობაში ყოველ წელს თითქმის 300 ახალი იშვიათი დაავადება იქნა აღწერილი და დაემატა OMIM-ს, რომელთაგან ბევრს არ ჰქონდა კლინიკური აღწერა ლიტერატურაში ან არ იყო ცნობილი გამომწვევი მოლეკულური მიზეზი, გენომური მიდგომების გამოყენების საშუალებით მათ იდენტიფიცირებამდე [1].

იშვიათი დაავადებების კვლევების გენომური მიდგომებით შესაძლებელია პაციენტების ზუსტი მოლეკულური დიაგნოზირების უზრუნველყოფა, დაავადების გამომწვევი ახალი ვარიანტების იდენტიფიცირება, გენოტიპ-ფენოტიპის ასოციაციური კავშირის დადგენა და მკურნალობის და მართვის განვითარება (სურათი 9.1).

იშვიათი დაავადების მქონე ცალკეული პაციენტების გენომის სექვენირებამ შესაძლებელი გახადა დაავადებასთან ასოცირებული გენის ვარიანტი გამოა-



სურათი 9.1 იშვიათი დაავადებების გენომური მიდგომებით განხორციელებული კვლევების ძირითადი გამოყენება (ადაპტირებული Gonzaga-Jauregui, 2021-დან) [2].

ვლინოს, რაც ზუსტი მოლეკულური დიაგნოზირების საშუალებას იძლევა. თუმცა ზოგ შემთხვევაში გენომური სექვენირება გამოავლენს პოტენციურად პათოგენურ ვარიანტებს, რომლებიც შეიძლება ძალიან იშვიათი იყოს ან სულაც ახალი (რომელიც არასდროს ყოფილა აღრიცხული არცერთ მონაცემთა ბაზაში). მოსალოდნელია, რომ მისი (ახალი ვარიანტის) ფუნქციური ეფექტი იქნება ძალიან მძიმე, რაც იწვევს გენის ფუნქციის დაკარგვას (LoF), ან მოსალოდნელია მნიშვნელოვნად შეცვალოს კოდირებული ცილის სტრუქტურა ან ფუნქცია, თუმცა ეს არ არის საკმარისი მტკიცებულება იმისა, რომ კანდიდატი გენი სარმუნოდ ასოცირდება პაციენტის ფენოტიპთან. ერთი პაციენტი ან ოჯახი, რომელსაც აქვს ახალი, მანამდე აღუწერელი (არარეპორტირებული) იშვიათი, პრედიქციულად საზიანო ვარიანტი, არ წარმოადგენს ახალი გამომწვევი გენის აღმოჩენის და ფენოტიპური ასოციაციის საკმარის მტკიცებულებას. ეს ცნობილია, როგორც N = 1 (N-of-1) პრობლემა იშვიათი დაავადებების კვლევაში [2, 3].

იმისათვის, რომ ადრე არარეპორტირებული გენი სარწმუნოდ იყოს ასოცირებული კონკრეტულ ფენოტიპთან, აუცილებელია საკმარისი მტკიცებულების არსებობა, რომელიც სხვადასხვა მიდგომით შეიძლება იქნეს მოპოვებული. ეს მიდგომები მოიცავს ექსპერიმენტულ კვლევებს, რომლითაც დასტურდება ნანახი ვარიანტის დამაზიანებელი ეფექტი გენის მიერ კოდირებულ პროდუქტზე, ან ცხოველების მოდელების შესწავლას, რომელთაც აღენიშნებათ ადამიანში აღ-

წერილი ფენოტიპის ანალოგიური გამოვლინება (როდესაც დაზიანებული გენის კონკრეტული ვარიანტებია წარმოდგენილი) [4]. თუმცა ყველაზე ძლიერი მტკიცებულება ახალი გენის და დაავადების ასოციაციური კავშირის შესახებ არის იგივე ან მსგავსი კლინიკური ნიშნების მქონე დამატებითი ინდივიდების იდენტიფიცირება, რომელთაც აღენიშნებათ იგივე ვარიანტი ან იმავე გენის სხვა პათოგენური ვარიანტები [2].

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, დაავადებების იშვიათი ბუნებიდან გამომდინარე, რიგ შემთხვევებში უკიდურესად რთულია სხვა მსგავსი დაავადების მქონე ინდივიდის მოძიება იმავე საკვლევ პოპულაციაში. თუმცა, როდესაც განიხილება ადამიანის მთლიანი მოსახლეობა მსოფლიოში, სხვა პაციენტის ნახვის ალბათობა იზრდება. იმისათვის, რომ შესაძლებელი გახდეს იმავე დაავადების მქონე პაციენტების იდენტიფიკაცია მსოფლიოს ნებისმიერ წერტილში, იშვიათი დაავადებების საზოგადოებების მიერ დაინერგა საინფორმაციო პლატფორმები. ეს პლათფორმები მეცნიერებს საშუალებას აძლევს მოცემული გენის მიმართ თავიანთი ინტერესები იშვიათი დაავადებების კვლევის გლობალურ საზოგადოებასთან გააზიარონ და დაუკავშირდნენ სხვა მეცნიერებს, კლინიცისტებს და ოჯახებს, რომელთაც შესაძლოა წვდომა ჰქონდეთ ანალოგიური დაავადების მქონე იგივე გენის ვარიანტის მქონე პაციენტებთან [5].

Matchmaker Exchange პლატფორმების ფედერაციული ქსელია, რომელიც შექმნილია ასეთი მონაცემების და ინტერესების გასაზიარებლად იშვიათი დაავადების ყველა დაინტერესებულ მხარეს შორის (პაციენტები, ოჯახები, ექიმები და მეცნიერები) და ხელს უწყობს არადიაგნოზირებული იშვიათი დაავადებების პრობლემის გადაწყვეტას. როგორც Matchmaker Exchange-ის ნაწილი, GeneMatcher, Phenome Central, DECIPHER, MyGene2 და სხვა ძირითადი პლატფორმები, საშუალებას იძლევა წარადგინონ საკვლევი გენი საზოგადოებასთან გასაზიარებლად [6, 7, 8]. ისეთი ინიციატივების განხორციელებამ, როგორიცაა Matchmaker Exchange, შესაძლებელი გახადა ინფორმაციის გაცვლა და სწრაფი გავრცელება იშვიათ დაავადებებზე მომუშავე ჯგუფებს შორის, მათ შორის არიან ოჯახები, რომელთაც აქტიური მონააწილეობის სურვილი აქვთ. მონაცემთა გაზიარების გაუმჯობესებული შესაძლებლობები, პრაქტიკა და პლატფორმები, რაც ხელს უწყობს მთელ მსოფლიოში მონაცემთა მიმოცვლას, ნაკლებად დახასიათებული გენების in vitro და in vivo ექსპერიმენტულ მონაცემებთან ერთად, სავარაუდოდ შეამცირებს „N-of-1 პრობლემის“ გავლენას და ხელს შეუწყობს დაავადების ახალი გენის აღმოჩენას და ზუსტ მოლეკულურ დიაგნოზირებას იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის [9].

დაავადებების კვლევის საერთაშორისო კონსორციუმი (IRDiRC) არის გლობალური ერთობლივი ინიციატივა, რომელიც დაფუძნდა 2011 წელს ევროკომისიის და აშშ-ის ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტის მიერ, რათა მოხდეს იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული სირთულეების დაძლევა კვლევების მეშვეობით და განხორციელდეს ხედვა, რომლის მიხედვითაც იშვიათი დაავადებით მცხოვრებ ყველა ადამიანს საშუალება მიეცემა მიიღოს ზუსტი დიაგნოზი, ზრუნვა და ხელმისაწვდომი მკურნალობა ერთი წლის განმავლობაში.

დღეს კონსორციუმი აერთიანებს 60 წევრ ორგანიზაციას ყველა კონტინენტიდან (მათ შორის არის გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების საქართველოს ფონდი). წევრების წარმომადგენლები ორგანიზებულნი არიან დონორების, კომპანიების და პაციენტთა ადვოკატირების ჯგუფების შემადგენელ კომიტეტებში და თანამშრომლობენ დიაგნოსტიკის, თერაპიისა და ინტერდისციპლინურ სამეცნიერო კომიტეტებში ნომინირებულ საერთაშორისო ექსპერტებთან [10].

პაციენტის დაცვისა და ხელმისაწვდომი მოვლის აქტის საფუძველზე 2010 წელს შეიქმნა პაციენტზე ორიენტირებული შედეგების კვლევითი ინსტიტუტი (PCORI) [11]. მისი მიზანია პაციენტზე ორიენტირებული შედარებითი ეფექტურობის კვლევის (CER) დაფინანსება, რომელიც კლინიცისტებს, პაციენტებს და სხვა დაინტერესებულ მხარეებს აძლევს საჭირო ინფორმაციას, რათა მიიღონ ჯანდაცვის ინფორმირებული გადაწყვეტილებები [12]. PCORI აფინანსებს როგორც კვლევით პროექტებს, ასევე ეროვნულ ინფრასტრუქტურას პაციენტზე ორიენტირებული კლინიკური კვლევის ეროვნული ქსელის (PCORnet) პროგრამის მხარდასაჭერად. PCORnet შედგება კლინიკური მონაცემის 13 კვლევითი ქსელისგან და პაციენტების მიერ მხარდაჭერილი 20 კვლევითი ქსელისგან. კლინიკური მონაცემების კვლევითი ქსელები წარმოადგენენ ქსელებს, რომლებიც წარმოიქმნება ჯანდაცვის სისტემებში და უსაფრთხოდ აგროვებს ინფორმაციას ჯანმრთელობის შესახებ, როგორც რუტინული კლინიკური მოვლის ნაწილი, მაშინ როდესაც პაციენტთა მხარდაჭერილი კვლევითი ქსელები არის ქსელები, რომლებსაც მართავენ პაციენტები, მომვლელები, კლინიკები, მკვლევრები და სხვები და ისინი ორიენტირებულია კონკრეტული დაავადების შესახებ ინფორმაციის შეგროვებასა და გაზიარებაზე [13].

9.2 ციფრული ჯანდაცვის ტექნოლოგიები

კორონავირუსის (COVID-19) მსოფლიო პანდემიამ ხაზი გაუსვა პაციენტზე ორიენტირებული, ე.წ. დეცენტრალიზებული კლინიკური კვლევების (DCT) აუცილებლობას, რომლის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შემადგენელი კომპონენტი ციფრული ტექნოლოგიების, მათ შორის, ციფრული ჯანდაცვის ტექნოლოგიების (DHT) გამოყენებაა. შედარებისთვის, ტრადიციული კლინიკური კვლევები საჭიროებს ტესტებს და პროცედურებს, რომლებიც ტარდება ცენტრალიზებულად კლინიკურ გარემოში. იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტების შეზღუდული რაოდენობა, რომლებიც მიმოფანტულნი არიან მთელ მსოფლიოში, განსაკუთრებით რთულს ხდის მონაწილეების მოზიდვას ტრადიციული კლინიკური კვლევების ჩატარების მიზნით. გარდა ამისა, კლინიკურ კვლევაში მონაწილეობა შეიძლება გართულებული იყოს, განსაკუთრებით ბავშვებისთვის, მოხუცებისთვის, ფიზიკური და გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე პირთათვის, რომლებსაც ესაჭიროებათ მომვლელის დახმარება, ან პაციენტებისთვის, რომლებიც ცხოვრობენ შორეულ ადგილებში ან/და ვერ ახერხებენ ტრანსპორტირებას. აქედან გამომდინარე, ბოლო წლებში გაიზარდა დეცენტრალიზებული კლინიკური კვლევების (DCT) განხილვის აუცილებლობა, როგორც მონაწილეზე

ორიენტირებული მიდგომა, რომელიც იყენებს ახალ ტექნოლოგიებს და ინოვაციურ პროცედურებს მონაწილეებთან ინტერაქციისთვის სახლის კომფორტულ გარემოში [14]. DCT მიდგომა ყოველთვის არ გულისხმობს სრულ, დისტანციურ მონაწილეობას ტელემედიცინის გამოყენებით, არამედ ხშირად გამოიყენება ჰიბრიდული მოდელი დისტანციური და სტანდარტული მიდგომების კომბინაციით. ჰიბრიდული მიდგომა ამცირებს მონაწილეთა დატვირთვას და შეიძლება განხორციელდეს კვლევის ყველა ფაზაში [15].

მიუხედავად იმისა, რომ DCT-ს პოტენციური სარგებელი აქვს, ის არ ცვლის ჩვეულებრივ, ცენტრალიზებულ, რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებს (RCT). დეცენტრალიზებულ კლინიკურ კვლევებს აქვს თანმხლები გამოწვევები, რაც უკავშირდება მონაცემთა მენეჯმენტს, მათ შორის არის მონაცემთა შეგროვება და იმპლემენტაცია, მონიტორინგი და ვალიდაცია ეფექტური ციფრული ბიომარკერის საშუალებით მონაცემთა ხარისხისა და სიზუსტის უზრუნველსაყოფად [16]. ასევე, რთულია კლინიკური კვლევების დამფინანსებლებს, ჯანდაცვის პროვაიდერებსა და ტექნოლოგიების მომწოდებლებს შორის მჭიდრო თანამშრომლობის დამყარება, რათა უზრუნველყოს DCT-ების თავსებადობა და ინტეგრაცია არსებულ ჯანდაცვის სისტემებთან, რომლებიც უფრო მჭიდროდ იყო დაკავშირებული წარსულში ჩვეულებრივ ცენტრალიზებულ კვლევებთან [17].

9.3 იშვიათი დაავადებების კვლევითი პროგრამები საქართველოში

საქართველოში ბოლო წლებში არაერთი კვლევა ხორციელდება იშვიათი დაავადებების მიმართულებით, მათ შორის ყველაზე მასშტაბური იყო 2018-2020 წლებში თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის გივი ჟვანიას პედიატრიული აკადემიური კლინიკის ბაზაზე იშვიათი დაავადებების კომპანია Centogene AG-თან (როსტოკი, გერმანია) განხორციელებული ერთობლივი კვლევა. ეს იყო საერთაშორისო მულტიცენტრული ეპიდემიოლოგიური კლინიკური კვლევა, რომლის მიზანი იყო გარკვეული იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების სისხლში ტანდემ მას-სპექტრომეტრზე (MS/MS) დაფუძნებული ბიომარკერების აღმოჩენა.

კვლევის ფარგლებში პაციენტებს შესაბამისი დაავადების გენეტიკური ანალიზი ჩაუტარდათ. კვლევასთან დაკავშირებული მოლეკულური დიაგნოზი კომპანია Centogene AG-ს მიერ იყო მხარდაჭერილი, რამაც ქართველ პაციენტებს საშუალება მისცა უსასყიდლოდ მიეღოთ ზუსტი, მოლეკულური გენეტიკური დიაგნოზი [18, 19].

კვლევა მოიცავდა შემდეგ დაავადებებს (და არა მარტო):

- დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია
- ტუბეროზული სკლეროზი
- ცისტური ფიბროზი
- ალპორტის დაავადება
- 1-ელი ტიპის მემკვიდრული ანგიოედემა

- ფრიდრიხის ატაქსია
- გოშეს დაავადება
- კრეატინის დეფიციტის სინდრომები
- GM1/GM2 - განგლიოზიდოზები
- გლიკოგენის დაგროვების დაავადება
- მანოზიდოზის დაავადება
- მუკოპოლისაქარიდოზები
- მეტაქრომატული ლეიკოდისტროფიის დაავადება
- ნიმან-პიკის C ტიპის დაავადება

2022 წელს NHS England-ის და Genomic Medicine Service Aliance (GMSA)-ის მიერ განხორციელდა EpiPro პროექტი (მანჩესტერი, დიდი ბრიტანეთი), რომლის მთავარი კოლაბორატორი საქართველოს მხარე იყო (თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის გივი ჟვანიას პედიატრიული აკადემიური კლინიკის ბაზაზე). პროექტის მიზანი იყო გენომის სპეციფიკური ეპიგენეტიკური პროფილების გამოყენება იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირებაში.

2023 წელს საქართველო ჩერთო ნორვეგიის იშვიათი დაავადებების ეროვნული სამეთვალყურეო განყოფილების (Norwegian National Advisory Unit on Rare Disorders - NKSD) პროექტში (No 43066) ეგზომის შემდგომი კლინიკა: ეგზომის სექვენირების გავლენის გაუმჯობესება განვითარების შეფერხებით მიმდინარე დაავადებებზე. პროექტი მიზნად ისახავს ეგზომ-უარყოფითი არადიაგნოზირებული პაციენტების დიაგნოზირებას, დაავადებების ახალი გამომწვევი მიზეზების და მექანიზმების აღმოჩენას უახლესი ტექნოლოგიების გამოყენებით.

გარდა ამისა, საქართველოში ხორციელდება ფუნდამენტური და ტრანსლაციური კვლევები ცალკეული იშვიათი დაავადებისთვის, მათ შორის, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში 2015 წლიდან ხორციელდება კვლევები ცისტური ფიბროზის ანთებით პროცესებზე პასუხისმგებელი მექანიზმების (დაფინანსებული საქართველოს განათლების და მეცნიერების სამინისტროს მიერ) და გენეტიკური და ეპიგენეტიკური მოდიფიკატორების და გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციების დადგენის მიზნით (დაფინანსებული შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ FR-22-2601, 2023-2026 წ.წ.). კვლევაში შემოთავაზებული გენომური და ეპიგენომური მიდგომებით განისაზღვრება გენ-მოდიფიკატორების და ეპიგენეტიკური და გარემო ფაქტორების შესაძლო გავლენა ცისტური ფიბროზის მქონე ინდივიდებში, რაც გაზრდის პერსონალიზებული მედიცინის მიდგომების პოტენციალს და ხელს შეუწყობს მკურნალობის ოპტიმიზაციას პაციენტთა ამ პოპულაციაში.

9.4 კლინიკური კვლევების სხვადასხვა ფაზაში არსებული პრეპარატების შესახებ მონაცემთა ბაზები

იშვიათი დაავადებების 90%-ზე მეტისთვის არ არსებობს ეფექტური სამკურნალო საშუალებები. აქედან გამომდინარე, კლინიკური კვლევები აუცილებელია მკურნალობის ვარიანტების იდენტიფიცირებისთვის. იშვიათი დაავადებების ეროვნული ორგანიზაცია (NORD) თავის ვებ-საიტზე აზიარებს ინფორმაციას

კლინიკურ და სხვა კვლევებში მონაწილეობის შესაძლებლობის შესახებ, რათა პაციენტებმა და მათმა ექიმებმა გადაწყვიტონ, არის თუ არა კონკრეტული კვლევა მათთვის შესაბამისი. NORD არ უჭერს მხარს და არ გასცემს რეკომენდაციას რაიმე კონკრეტულ კლინიკურ ან სხვა კვლევებში მონაწილეობაზე [20].

გარდა იშვიათი დაავადებების ეროვნული ორგანიზაციისა კლინიკური კვლევების სხვა ბაზები მოცემულია ქვევით:

clinicaltrials.gov არის აშშ-ს მთავრობის ვებსაიტი, სადაც ჩამოთვლია ყველა კვლევა, რომელიც იღებს აშშ-ს მთავრობის დაფინანსებას და ზოგიერთი მხარდაჭერილია კერძო ინდუსტრიის მიერ [21].

centerwatch.com აზიარებს ინფორმაციას კერძო წყაროების მიერ დაფინანსებული კლინიკური კვლევების შესახებ [22].

clinicaltrialsregister.eu გთავაზობთ ინფორმაციას ევროპაში ჩატარებული კლინიკური კვლევების შესახებ [23].

researchMatch არის პროგრამა, რომელსაც აფინანსებს ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი (NIH). ის ეხმარება კვლევებით დაინტერესებული ადამიანების დაკავშირებას აშშ-ს საუკეთესო სამედიცინო ცენტრების მკვლევრებთან [24].

rarediseasesnetwork.org იშვიათი დაავადებების კლინიკური კვლევების ქსელი (RDCRN) შექმნილია იშვიათ დაავადებებზე სამედიცინო კვლევების განვითარებისთვის, კლინიკური კვლევების მხარდაჭერისთვის და მონაცემთა გაზიარების ხელშეწყობისთვის [25].

ecrin.org, ევროპული კლინიკური კვლევის ინფრასტრუქტურის ქსელი (ECRIN), ხელს უწყობს მრავალეროვნულ კლინიკურ კვლევებს ევროპაში. უზრუნველყოფს კვლევების ორგანიზებასა და მართვისთვის რჩევებისა და სერვისების მიწოდებას [26].

orpha.net არის იშვიათი დაავადებებისა და ობოლი წამლების პორტალი, რომელიც მოიცავს კლინიკური კლევების საძიებო სისტემას [27]. ასევე, აქ ხელმისაწვდომია ინფორმაცია მიმდინარე კვლევით პროექტებზე (რომლებიც ცალსახად არის ორიენტირებული იშვიათ დაავადებაზე), რეგისტრებზე და ბიობანკებზე.

ამრიგად, იშვიათი დაავადების კლინიკური კვლევების პოტენციური დაბრკოლებების მიუხედავად, საერთაშორისო თანამშრომლობა ისეთი ორგანიზაციების მეშვეობით, როგორიც არის იშვიათი დაავადებების კვლევის საერთაშორისო კონსორციუმი (IRDiRC), რომელიც მოიცავს პაციენტების ადვოკატირების ჯგუფებს, არასამთავრობო სააგენტოებს, დაფინანსების ორგანოებს, მკვლევრებს და კომპანიებს, მიმართულია დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის გაუმჯობესებისკენ. პაციენტების ყოვლისმომცველი რეგისტრები ფენოტიპური და, საჭიროების შემთხვევაში, გენოტიპური მონაცემებით, ასევე მნიშვნელოვანია კვლევის პოტენციური მონაწილეების იდენტიფიცირებისთვის; და ბოლოს, პაციენტთა ხმა, რომელიც წარმოდგენილია პაციენტთა ორგანიზაციების და ალიანსების სახით, საჯვანძოა კლინიკური კვლევების მრავალმნიშვნელოვანი შედეგების განსაზღვრის და გაანალიზებისთვის [28].

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), NCBI. Available from: https://omim.org/statistics/entr; Accessed April 23, 2023
2. Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR., Chapter 13 - Challenges and opportunities in rare diseases research, In Translational and Applied Genomics, Genomics of Rare Diseases, Academic Press, 2021, Pages 263-284, ISBN 9780128201404
3. Hartman AL. N-of-1 Trials in Rare Genetic Neurodevelopmental Disorders: Opportunities for Improvement. Neurology. 2021 Mar 16;96(11):513-514.
4. Gonzaga-Jauregui C, Harel T, Gambin T, Kousi M, Griffin LB, Francescatto L, et al. Exome sequence analysis suggests that genetic burden contributes to phenotypic variability and complex neuropathy. Cell Rep 2015;12(7):1169-83.
5. Azzariti DR, Hamosh A. Genomic data sharing for novel mendelian disease gene discovery: the matchmaker exchange. Annu Rev Genomics Hum Genet 2020;21:305-26.
6. Buske OJ, Girdea M, Dumitriu S, Gallinger B, Hartley T, Trang H, et al. PhenomeCentral: a portal for phenotypic and genotypic matchmaking of patients with rare genetic diseases. Hum Mutat 2015;36(10): 93140.
7. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, Clayton S, Corpas M, Rajan D, et al. DECIPHER: database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensembl resources. Am J Hum Genet 2009;84 (4):524-33.
8. Sobreira NLM, Arachchi H, Buske OJ, Chong JX, Hutton B, Foreman J, et al. Matchmaker exchange. Curr Protoc Hum Genet 2017;95:9.31.1-9.31.15.
9. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? Per Med. 2011 Mar;8(2):161-173. doi: 10.2217/pme.11.7. PMID: 21695041; PMCID: PMC3118090.
10. Available from: https://irdirc.org/about-us/vision-goals/Accessed April 23, 2023
11. Selby JV, Beal AC, Frank L. The Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) National Priorities for research and initial research agenda. *JAMA.* 2012;307(15):1583–1584.
12. Whicher D, Philbin S, Aronson N. An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. Orphanet J Rare Dis. 2018 Jan 19;13(1):14. doi: 10.1186/s13023-017-0755-5. PMID: 29351763; PMCID: PMC5775563.
13. The National Patient-Centered Clinical Research Network *About PCORNet.* Available from: https://pcornet.org/about/accessed April 23, 2023
14. Ghadessi, M., Di, J., Wang, C. *et al.* Decentralized clinical trials and rare diseases: a Drug Information Association Innovative Design Scientific Working Group (DIA-IDSWG) perspective. *Orphanet J Rare Dis* 18, 79 (2023). https://doi.org/10.1186/s13023-023-02693-7
15. Clinical Trials Transformation Initiative. (2018) CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials. https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/decentralized-clinical-trials. Accessed April 23, 2023

16. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. NPJ Digit Med. 2019
17. European Medicines Agency. (2022) Recommendation Paper on Decentralized Elements in Clinical Trials.
18. https://www.centogene.com/science/research-projects.html
19. https://zhvaniaclinic.ge/siakhleebi-zhvania-clinic/article/65677-ishviathi-daavadebebis-ufaso-genetikuri-analizis-programa-thssu-is-g-zhvanis-sakhelobis-pediatriul-klinikashi-biomarkerebis-klinikuri-kvleva
20. Available from: https://rarediseases.org/living-with-a-rare-disease/find-clinical-trials/ Accessed April 23,2023
21. Available from: https://clinicaltrials.gov/ Accessed April 23,2023
22. Available from: https://www.centerwatch.com/ Accessed April 23,2023
23. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ Accessed April 23,2023
24. Available from: https://www.researchmatch.org/ Accessed April 23,2023
25. Available from: https://www.rarediseasesnetwork.org/ Accessed April 23,2023
26. Available from: https://ecrin.org/ Accessed April 23,2023
27. Available from: https://www.orpha.net/ Accessed April 23,2023
28. Mellerio JE. The challenges of clinical trials in rare diseases. Br J Dermatol. 2022 Oct;187(4):453-454. doi: 10.1111/bjd.21686. PMID: 36192346.

თავი 10

საქართველოში აღწერილი კლინიკური შემთხვევები

შესავალი

ამ თავში აღწერილია იშვიათი დაავადებების კლინიკური შემთხვევები, რომელთაგანაც უმეტესობა პირველად იქნა დიაგნოზირებული საქართველოში ავტორების მიერ. წარმოდგენილი შემთხვევები გამოქვეყნებულია ადგილობრივ და საერთაშორისო ჟურნალებში და კონფერენციის მასალებში. მრავალი პაციენტის დიაგნოზირება შესაძლებელი გახდა საერთაშორისო კოლაბორაციული პროექტების შედეგად. აღწერილი შემთხვევები ასახავს ღრმა ფენოტიპირების, უახლესი გენომური ტექნოლოგიებისა და უკუ-ფენოტიპირების მნიშვნელობას, რაც უაღრესად მნიშვნელოვანია ნანახი ვარიანტების სწორი ინტერპრეტაციისთვის, გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის დადგენისთვის, სათანადო გენეტიკური კონსულტირებისთვის და სწორი მართვისა და მკურნალობის განხორციელებისთვის.

გვინდა მადლობა გადავუხადოთ ყველა ქართველ და უცხოელ კოლაბორატორ კოლეგას პაციენტების გაზიარებისთვის, განხილვისთვის, მართვისთვის და ერთობლივი მუშაობისთვის.

ასევე განსაკუთრებული მადლობა ყველა პაციენტს და ოჯახს მათი ისტორიების გაზიარებისთვის და თანხმობისთვის ფოტოსურათების გამოქვეყნებაზე.

შემთხვევა 1 ანგელმანის სინდრომის ოჯახური შემთხვევა, გამოწვეული იმპრინტირებული *UBE3A* გენის მუტაციით

შემთხვევა 2 თრომბოციტოპენია და არარსებული სხივის ძვლის (TAR) სინდრომი: პირველი შემთხვევა საქართველოში

შემთხვევა 3 ლაკრიმო-აურიკულო-დენტო-დიგიტალური LADD სინდრომი: პირველი შემთხვევა საქართველოში

შემთხვევა 4 მუკოპოლისაქარიდოზის IVA ტიპი - მორქიოს სინდრომი

შემთხვევა 5 ნაგერის სინდრომის პირველი შემთხვევა საქართველოში

შემთხვევა 6 ნეიროენდოკრინული პანკრეასის სიმსივნე ტუბეროზული სკლეროზის და ბაზალური მემბრანების დაავადების ორმაგი დიაგნოxზის მქონე პაციენტში

შემთხვევა 7 პაპილონ-ლეფევრის სინდრომის პირველი შემთხვევა საქართველოში

შემთხვევა 8 პირველადი მიკროცეფალური პრიმორდიალური ტანდაბლობა: ოთხი პაციენტის შემთხვევა

შემთხვევა 9 ქოფინ-ლოურის სინდრომი: *RPS6KA3* გენის დე ნოვო მუტაცია ორმაგი ახლონათესაური კავშირის მქონე ოჯახში

შემთხვევა 10 ცისტური ფიბროზი: გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაცია იშვიათი კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური ვარიანტების კომბინაციის მქონე დაავადებულ და-ძმებში

შემთხვევა 11 46,XX/46,XY ქიმერიზმი სქესობრივი განვითარების დარღვევის მქონე პაციენტში

შემთხვევა 12 9p ქრომოსომის დე ნოვო დუპლიკაცია ტანდაბლობის და განვითარების შეფერხების მქონე პაციენტში

შემთხვევა 13 *IGHMBP2* გენთან დაკავშირებული დაავადება გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციით

შემთხვევა 14 IIIA ტიპის მუკოპოლისაქარიდოზი - სანფილიპოს სინდრომი: პაციენტი ორი ჰომოზიგოტური მუტაციით *SGSH* გენში

შემთხვევა 15 *PACS2* გენთან დაკავშირებული დაავადება და ანტიეპილეფსიური წამლების ეფექტურობა

შემთხვევა 16 *SLC9A6* გენის მუტაცია X-შეჭიდული გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობების მქონე ოჯახში: ანგელმანის მსგავსი სინდრომი

შემთხვევა 17 *STAG1*-დაკავშირებული კოჰესინოპათიის ფენოტიპური და მუტაციური სპექტრის გაფართოება

შემთხვევა 18 ჩოპრა-აიმელ-გორდონის სინდრომის შემთხვევა, გამოწვეული ახალი ჰეტეროზიგოტური ვარიანტით *ANKRD17* გენში

შემთხვევა 19 MELAS სინდრომთან ასოცირებული *MT-ND1* გენის ახალი m.3764C>G ვარიანტის იდენტიფიკაცია - შემთხვევის აღწერა

შემთხვევა 20 *TMEM67* გენის გაფართოებული ფენოტიპი: შემთხვევის აღწერა

შემთხვევა 21 *LBX1* გენის მომცველი 10q24.31-q24.32 უბნის მიკროდუპლიკაცია: ახალი მომიჯნავე გენის სინდრომის გამოყოფა

შემთხვევა 22 გენეტიკური ვარიანტების ინტერპრეტაცია ორმაგი დიაგნოზის კონტექსტში: პაციენტი განვითარების შეფერხებით

შემთხვევა 23 ოჯახური პრიონული დაავადება: შემთხვევის აღწერა და გენეტიკური ტესტირების როლი

შემთხვევა 24 ღვიძლის მწვავე უმარისობის მქონე 6 თვის ბავშვის შემთხვევა, გამოწვეული *ABCB11* გენის ახალი მუტაციით

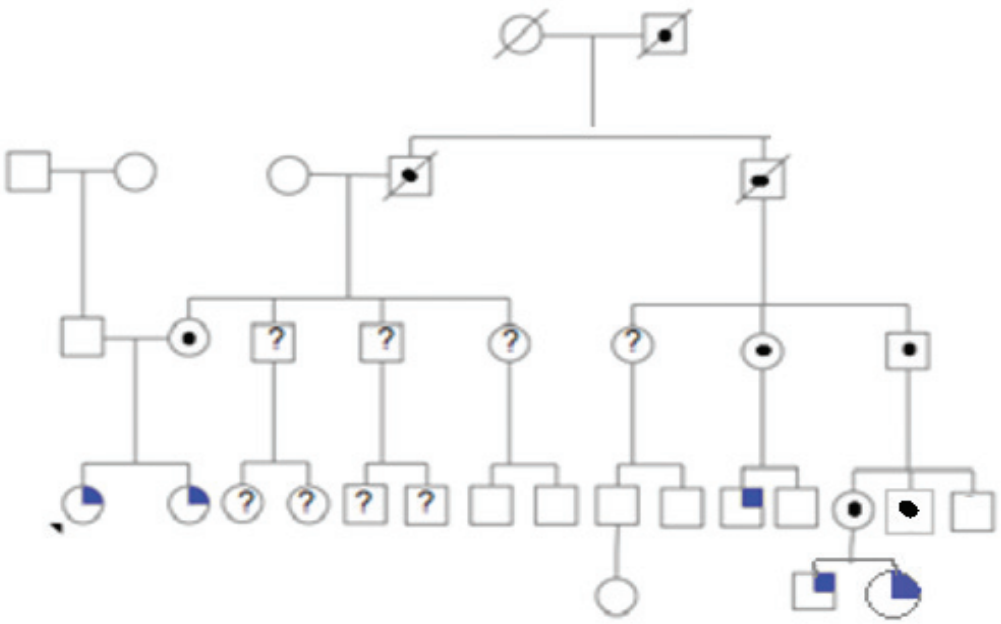
შემთხვევა 25 MSMO1 დეფიციტი: პოტენციურად ნაწილბრივ განკურნებადი, უკიდურესად იშვიათი ნეიროგანვითარების დაავადება ფსორიაზიფორმული დერმატიტით, ალოპეციით და პოლიდაქტილიით

შემთხვევა 1

ანგელმანის სინდრომის ოჯახური შემთხვევა, გამოწვეული იმპრინტირებული *UBE3A* გენის მუტაციით

ანგელმანის სინდრომი წარმოადგენს ნეიროგანვითარების დარღვევით მიმდინარე დაავადებას, რომელსაც ახასიათებს განვითარების გლობალური შეფერხება, გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები, არარსებული ან მინიმალური მეტყველება, ატაქსია, ტიპური მხიარული ხასიათი, ხშირი სიცილი, სახის დამახასიათებელი ნაკვთები (პროგნათია, განიერი პირი, შეძენილი მიკროცეფალია) და გულყრები დამახასიათებელი ეეგ ცვლილებებით. აღნიშნული გამოვლინებებიდან გამომდინარე, ანგელმანის სინდრომი ადვილად ამოსაცნობ კლინიკურ მდგომარეობას წარმოადგენს. დიაგნოზი ემყარება კლინიკური ნიშნების და/ან ციტოგენეტიკური ტესტირების კომბინაციას. მიუხედავად იმისა, რომ ანგელმანის სინდრომს ახასიათებს ტიპურად გამოკვეთილი ფენოტიპი, მისი გამომწვევი მოლეკულური მექანიზმები საკმაოდ რთულია, ხოლო კონკრეტული მოლეკულური მექანიზმის დეტექცია ტესტირების განსხვავებულ მეთოდს საჭიროებს. ანგელმანის სინდრომის ყველაზე ხშირ გამომწვევ მიზეზს წარმოადგენს 15q11.2-q13 იმპრინტირებული უბნის დელეცია (68%), შემთხვევათა დაახლოებით 11% გამოწვეულია *UBE3A* გენის მუტაციებით, 7% გამოწვეულია უნიპარენტული დისომიით, ხოლო 3% - იმპრინტინგის ცენტრის დეფექტით. ყველა შემთხვევაში, დაავადება ვითარდება *UBE3A* გენის დეფიციტის გამო, რომელსაც ახასიათებს ქსოვილსპეციფიკური იმპრინტინგი და თავის ტვინის ნეირონებში ექსპრესირებს ექსკლუზიურად დედისეული ალელიდან, რაც დაავადების მთავარ ნევროლოგიურ ნიშან-თვისებებს განაპირობებს.

ჩვენ აღვწერთ ხუთი თაობის საგვარტომო ნუსხას ხუთი დააავადებული ინდივიდით, რომელთაც მიღებული აქვთ *UBE3A* p.(Glu792Lysfs*29) პათოგენური ვარიანტი მათი ასიმპტომური დედებისგან, რომელთაც თავის მხრივ აღნიშნული მუტაცია მიღებული აქვთ მათი ასიმპტომური მამებისგან და მამისეული ბაბუისგან. ყველა დაავადებულ პირს ჰქონდა მნიშვნელოვნად გამოხატული განვითარების შეფერხება, გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები, ატაქსია, გულყრები, დამახასიათებელი ქცევა და სახის ნაკვთები. ჩვენი მონაცემებით, აღნიშნული ლიტერატურაში არსებულ ერთ-ერთ ყველაზე დიდ საგვარტომო ნუსხას წარმოადგენს. ჩვენი შემთხვევა ასახავს ზუსტი გენეტიკური დიაგნოზის მნიშვნელობას, რაც საშუალებას იძლევა გავუწიოთ ოჯახებს შესაბამისი გენეტიკური კონსულტაცია, განვსაზღვროთ დაავადების გადაცემის რისკი და შევთავაზოთ პრევენციული ღონისძიებები.



სურათი 1: ხუთი თაობის მომცველი საგვარტომო ნუსხა, სადაც ნაჩვენებია მუტაციის შემცველი იმპრინტირებული *UBE3A* გენის გადაცემის თავისებურება. დაავადება ვლინდება დედისეული მემკვიდრეობის დროს და არ ვლინდება მამისეული მემკვიდრეობის დროს.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Abzianidze E., Skrahina V., Rolfs A. Familial Case of Angelman Syndrome due to novel UBE3A gene mutation. Genomic Imprinting – from Biology to Disease, virtual conference. 28 September – 1 October, 2020.

შემთხვევა 2

თრომბოციტოპენია და არარსებული სხივის ძვლის (TAR) სინდრომი: პირველი შემთხვევა საქართველოში

თრომბოციტოპენია და არარსებული სხივის ძვლის (thrombocytopenia-absent radius - TAR) სინდრომი წარმოადგენს იშვიათ გენეტიკურ დაავადებას, რომელსაც ახასიათებს თრომბოციტების დაქვეითებული რაოდენობა და სხივის ძვლის ბილატერალური აპლაზია ხელებზე ორივე ცერა თითის არსებობით. დაავადებულ ინდივიდებს შესაძლოა ასევე აღენიშნებოდეთ ძროხის რძის აუტანლობა და გულის და/ან თირკმლის მალფორმაციები. TAR სინდრომი გამოწვეულია 1q21.1 უბანში მდებარე 200 კბ ზომის ჰეტეროზიგოტური დელეციით და არამაკოდირებელი *RBM8A* გენის ჰეტეროზიგოტური ჰიპომორფული ალელების თანაარსებობის დროს. დაავადებას ახასიათებს აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის ტიპი და მისი სიხშირე არის დაახლოებით 1:100,000.

ჩვენ აღვწერთ TAR სინდრომის მქონე 18 თვის გოგონას, რომელსაც აღენიშნება თრომბოციტოპენია, სხივის ძვლების ბილატერალური აპლაზია არსებული ცერა თითებით, ხშირი ფაღარათი. პაციენტს ასევე აღენიშნება პარკუჭთაშუა ძგიდის დეფექტი და ქვედა კიდურების ასიმეტრია, რაც არ წარმოადგენს TAR სინდრომის ხშირ ნიშანს.

TAR სინდრომთან ასოცირებული 1q21.1 მიკროდელეციის და *RBM8A* გენის ერთ-ერთი წინასწარგანმწყობი SNP-ის დასადგენად ჩატარდა გენომური დნმ-ის რაოდენობრივი პჯრ (qPCR) და სექვენირება. პაციენტს გამოუვლინდა ყველა გაანალიზებული ამპლიკონის (NK, A13, A15, C) ასლის რიცხვის ნაკლებობა 1q21.1 ქრომოსომულ უბანში. სექვენირებით დადგინდა RBM8A გენის 5’ არატრანსლირებად უბანში მდებარე იშვიათი ალელი (c.1-21G>A) SNP rs139428292. მაშასადამე, 1q21.1 მიკროდელეციის და RBM8A ჰიპომორფული ალელის მიმართ კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური მდგომარეობით ჩვენს პაციენტს დაუდასტურდა TAR სინდრომი.

აღნიშნული შემთხვევა ასახავს, რომ TAR სინდრომის მქონე ბავშვები უნდა გამოიკვლიონ სხვადასხვა ორგანოს მალფორმაციების არსებობაზე და ავლენს რეგულარული მეთვალყურეობის საჭიროებას. ამასთან, ცერა თითების არსებობა სხივის ძვლის არარსებობასთან ერთად, წარმოადგენს მნიშვნელოვან ნიშანს, რომლის მიხედვით შესაძლებელია აღნიშნული სინდრომის დიფერენცირება სხვა მსგავსი მდგომარეობებისგან.

სურათი 1. სურათზე ნაჩვენებია TAR სინდრომისთვის დამახასიათებელი სხივის ძვლების ბილატერალური აპლაზია არსებული ცერა თითებით.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Abashishvili L, Gogolashvili A., Bagrationi G., Tskhakaia I. Thrombocytopenia absent radius (TAR) syndrome: a case report of Georgian patient. P17; Human Genome and Health First International Conference in Georgia. Tbilisi, Georgia, May 19-20, 2018

ლაკრიმო-აურიკულო-დენტო-დიგიტალური LADD სინდრომი წარმოადგენს უკიდურესად იშვიათ გენეტიკურ დაავადებას, რომლის 100-მდე შემთხვევაა აღწერილი მსოფლიოში. LADD სინდრომი გამოწვეულია *FGFR2*, *FGFR3* ან *FGF10* გენების პათოგენური ვარიანტებით. დაავადების კლინიკური სიმძიმე და სიმპტომები შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს, თუმცა თითქმის ყოველთვის ახასიათებს საცრემლე ჯირკვლის, ყურების, კბილების და კიდურების ანომალიები.

ჩვენ აღვწერთ LADD სინდრომის მქონე 9 წლის გოგოს საქართველოდან. დაბადებისას მას აღენიშნებოდა განუვითარებელი ხელის მტევანი, პარკუჭთაშუა ძგიდის დეფექტი, საზარდულის თანდაყოლილი თიაქარი და თირკმლის აპლაზია. დისმორფული ნიშნებიდან აღსანიშნავია საცრემლე არხის ობსტრუქცია, დაბლა მდგომი და მომრგვალებული ფორმის ყურები, კბილების აპლაზია და სანერწყვე ჯირკვლის მალფორმაცია. სმენის დაქვეითება გამოვლინდა 2.5 წლის ასაკიდან და ნელა პროგრესირებს. საინტერესოა, რომ პაციენტს განუვითარდა გულყრები 2.5 წლის ასაკში, რაც არ წარმოადგენს LADD სინდრომის ტიპურ გამოვლინებას. პაციენტი იყო ანტიეპილეფსიურ მკურნალობაზე 3 წლის განმავლობაში. ბოლო 4 წელია მას მოეხსნა ეპილეფსიის საწინააღმდეგო წამალი და მას შემდეგ გულყრა აღარ განვითარებულა.

პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური ანალიზი - მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), *FGFR2* გენში ნანახი იქნა ჰეტეროზიგოტური აქამდე აღუწერელი მისენს ვარიანტი c.1547C>T p.(Ala516Val). ყველა *in silico* პრედიქციის პროგრამის მიხედვით აღნიშნული ცვლილება არღვევს გენის ნორმალურ ფუნქციას. მშობლების სეგრეგაციის ანალიზის შედეგად დადასტურდა ვარიანტის დე ნოვო სტატუსი.

აღნიშნული წარმოადგენს LADD სინდრომის პირველ გენეტიკურად დადასტურებულ შემთხვევას საქართველოში, რომელსაც თან ახლავს ეპილეფსია, როგორც დაავადების ახალი ნიშანი. გენეტიკური ანალიზის შედეგად შესაძლებელი გახდა პაციენტის კონსულტირება მომავალში მის შვილებზე დაავადების გადაცემის რისკებთან დაკავშირებით. ჩვენი შემთხვევა აფართოვებს *GFR2* გენის ფენოტიპურ და მუტაციურ სპექტრს და ადასტურებს, რომ WES წარმოადგენს პირველი რიგის დიაგნოსტიკურ კვლევას მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალიების მქონე ინდივიდებში. მეტი კვლევაა საჭირო, რათა დადგინდეს გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის არსებობა.

A B C

სურათი 1: LADD სინდრომისთვის დამახასიათებელი ხელის მტევნის ანომალია (A), დაბლა მდგომი და მომრგვალებული ფორმის ყურები (B) და ღრძილების აპლაზია (C).

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T, Abzianidze E, Kvaratskhelia E, Ghughunishvili M, Skrahina V, Rolfs A. Lacrimo-auriculo-dento-digital LADD syndrome: first case report of a Georgian patient. *European Journal of Human Genetics,* vol 28, suppl. 1, pages 798–1016 (2020)

შემთხვევა 4

მუკოპოლისაქარიდოზის IVA ტიპი - მორქიოს სინდრომი: პირველი შემთხვევის აღწერა საქართველოში

მუკოპოლისაქარიდოზის (MPS) IVA ტიპი - მორქიოს სინდრომი წარმოადგენს იშვიათ პროგრესულ აუტოსომურ-რეცესიულ ლიზოსომური დაგროვების დაავადებას, რომელიც გამოწვეულია ფერმენტ გალაქტოზამინ-6-სულფატ სულფატაზას დეფიციტით. დაავადება იწვევს გლიკოზამინგლიკამების (როგორიცა კერატინ-სულფატი და ქრონდროიტინ-6-სულფატაზა) დაგროვებას უჯრედებში და უპირატესად ვლინდება ტანდაბლობით და სახსრების ანომალიებით. მორქიოს სინდრომის მქონე ინდივიდებს ასევე აღენიშნებათ მხედველობის, სმენის, გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემის პრობლემები.

ჩვენ აღვწერთ 24 წლის მამაკაცს, რომელსაც აღენიშნება ძვალ-სახსროვანი ანომალიები, მძიმე სქოლიოზი, სახის უხეში ნაკვთები, მოტორული განვითარების რეგრესი, სპლენომეგალია, სმენის დაქვეითება და არითმია. ამასთანავე, პაციენტს აქვს ნორმალური გონებრივი განვითარება. პაციენტს ჰყავს ჯანმრთელი ტყუპისცალი და.

თხევადი ქრომატოგრაფიის მას სპექტრომეტრიით გამოვლინდა გალაქტოზამინ-6-სულფატ სულფატაზას დაქვეითებული დონე. შემდგომში ჩატარდა *GALNS* გენის სექვენირება, სადაც გამოვლინდა ორი ჰეტეროზიგოტური ვარიანტი: c.1174C>T, p.(Arg392Cys) - აღწერილი და კლასიფიცირებული როგორც პათოგენური, და c.1157+2T>G - ახალი ალელი, რომელიც ჯერ არაა აღწერილი სამედიცინო ლიტერატურაში. c.1157+2T>G ვარიანტი მდებარეობს მე-11 ინტრონის დონორ-სპლაის საიტში, დიდი ალბათობით არღვევს სპლაისინგს და იწვევს მე-11 ეგზონის გამოტოვებას; მაშასადამე, გენოტიპ-ფენოტიპის და ბიოქიმიური კორელაციის საფუძველზე იგი კლასიფიცირებულია, როგორც სავარაუდოდ პათოგენური. პაციენტს არ ჩატარებია ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია.

აღნიშნული შემთხვევა აფართოებს *GALNS* გენის მუტაციურ სპექტრს და ხაზს უსვამს ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპიის დროულ დაწყებას, რაც საშუალებას იძლევა მოხდეს დაავადებასთან ასოცირებული გართულებების პრევენცია და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება როგორც თავად პაციენტისთვის, ისე მისი ოჯახის წევრებისთვის.

სურათი 1. მორქიოს სინდრომის მქონე პაციენტის ძვლოვანი გამოვლინებები 6 წლის და 25 წლის ასაკში. ასაკთან ერთად თვალსაჩინოა სახის ნაკვთების ცვლილება.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Ekaladze E., Abzianidze E. MPS Type IVA – Morquio Syndrome: the first case report of a Georgian patient. Genomics of Rare Diseases (Virtual Conference). 22-24 March, 2021. Wellcome Genome Campus, UK

ნაგერის სინდრომი წარმოადგენს უკიდურესად იშვიათ აკროფაციალური დიზოსტოზის სინდრომს, რომელსაც ახასიათებს ქალა-სახის და პრეაქსიალური კიდურების განსხვავებული მალფორმაციები და, როგორც წესი, ნორმალური გონებრივი განვითარება. შემთხვევათა უმეტესობა სპორადულია და დაახლოებით 60% გამოწვეულია *SF3B4* გენის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით, რომელიც აკოდირებს სპლაისოსომურ SAP49 ცილას.

ჩვენ აღვწერთ 5 წლის გოგოს, რომელსაც აღენიშნება ქალა-სახის გამოხატული ანომალიები, მიკრორეტროგნათია, თვალის დაბლა დახრილი ჭრილი, მაღალი შუბლი, ქვედა წამწამების არარსებობა, დაბლა მდგომი და უკან როტირებული ყურები. პაციენტს ასევე აქვს კიდურების ანომალიები, რაც მოიცავს მარჯვენა ხელზე ცერა თითის არარსებობას და გაორკაპებულ საჩვენებელ თითს, ხოლო ფეხის ცერა თითები შიგნითაა შეტრიალებული ცერა და მეორე თითს შორის ღრმა ჭრილით. ახალშობილობის პერიოდში პაციენტს აღენიშნებოდა კვების სირთულეები და რეფლუქსი, ხოლო წონის დეფიციტი დღემდე აქტუალურია. საუბრის დროს საყურადღებოა ჰიპერნაზალური ვოკალიზაცია, აუდიომეტრიული გასინჯვით გამოვლინდა სმენის მცირედ გამოხატული დაქვეითება. პაციენტის გონებრივი განვითარება ასაკს შეესაბამება.

ციტოგენეტიკური ანალიზით დადგინდა მდედრობითი სქესისთვის დამახასიათებელი ნორმალური კარიოტიპი - 46,XX. მთლიანი ეგზომის სექვენირებით გამოვლინდა *SF3B4* გენის ჰეტეროზიგოტური c.900del, p.(Met301Cysfs*19) ვარიანტი. მშობლების ანალიზით დადასტურდა ვარიანტის დე ნოვო სტატუსი. ნანახი ვარიანტი არ არის აღწერილი ადამიანის გენის მუტაციების მონაცემთა ბაზაში, ნუკლეოტიდური ცვლილება მდებარეობს *SF3B4* გენის მე-4 ეგზონში და იწვევს წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილებას 301-ე კოდონიდან, რაც მთავრდება სტოპ კოდონით 18 პოზიციის შემდეგ. აღნიშნული ცვლილება იწვევს ტრანსლაციის ნაადრევ დასრულებას და, შესაბამისად, ცილის ფუნქციის დაკარგვას, რაც ეთანხმება დაავადების ჰაპლოუკმარისობის მექანიზმს.

ნაგერის სინდრომის დიაგნოზი ემყარება კლინიკურ გამოვლინებებს და გენეტიკურ ანალიზს. რიგ შემთხვევებში, მხოლოდ ფენოტიპზე დაყრდნობით, რთულია მისი გარჩევა სხვა ქალა-სახის დიზოსტოზის სინდრომებისგან, ამიტომ ფართო სპექტრის გენეტიკური ანალიზები, როგორიცაა მთლიანი ეგზომის სექვენირება, იძლევა დიაგნოზის მიღების მაღალ ალბათობას. ნაგერის სინდრომის მქონე პაციენტებს ესაჭიროებათ მულტიდისციპლინური მიდგომა, რაც მორგებული უნდა იყოს მათ ინდივიდუალურ საჭიროებებზე. ადრეული დიაგნოზის შემთხვევაში შესაძლებელია ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება და გენეტიკური კონსულტირება რეპროდუქციულ რისკებთან დაკავშირებით.

A B C

სურათი 1. დაბლა მდგომი და უკან როტირებული ყურები (A). მარჯვენა ხელზე ცერა თითის არარსებობა და გაორკაპებულ საჩვენებელ თითი (B). შიგნით შეტრიალებული ფეხის ცერა თითები, პირველ და მეორე თითს შორის ღრმა ჭრილი (C).

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Bregvadze K., Kvaratskhelia E., Kapoor MA., Orjonikidze N., Abzianidze E. First case report of Nager syndrome patient from Georgia. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2022;10. doi:10.1177/2050313X221144219

ნეიროენდოკრინული პანკრეასის სიმსივნე ტუბეროზული სკლეროზის და ბაზალური მემბრანების დაავადების ორმაგი დიაგნოზის მქონე პაციენტში

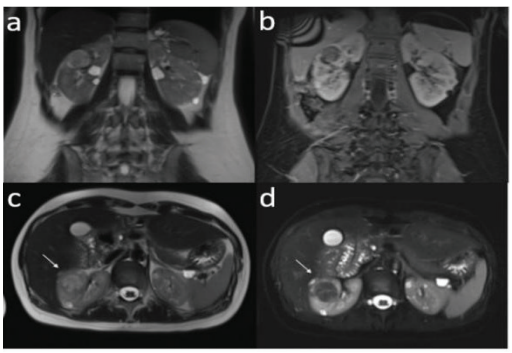
ტუბეროზული სკლეროზი წარმოადგენს კომპლექსურ დაავადებას, რომელსაც გააჩნია მკვეთრად განსაზღვრული კლინიკური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები. აღნიშნული კრიტერიუმები არ მოიცავს პანკრეასის ნეიროენდოკრინულ სიმსივნეებს.

ჩვენ აღვწერთ პაციენტის შემთხვევას, რომელსაც აღენიშნება პანკრეასის არაფუნქციური ნეიროენდოკრინული სიმსივნე და ტუბეროზული სკლეროზის და ბაზალური მემბრანების დაავადების თანმხლები დიაგნოზი. პაციენტს დიაგნოზი დაესვა ტიპური რადიოლოგიური და დერმატოლოგიური ნიშნების არსებობის გამო. ჩვენ პაციენტს შევთავაზეთ მკაცრი მეთვალყურეობა და შემდგომი გეგმიური ვიზიტების დროს დაავადება სტაბილური იყო. პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური ანალიზი - მთლიანი ეგზომის სექვენირება. საინტერესოა, რომ იგი აღმოჩნდა უარყოფითი *TSC1*/*TSC2* გენების მუტაციების მიმართ, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ იგი შეიძლება არის სომატური მოზაიკური და მუტაციის დონე მისი სისხლის ლიმფოციტებში იმაზე დაბალია, ვიდრე ჩატარებული მეთოდიკის დეტექციის დონე. უფრო მეტიც, გენეტიკური ანალიზის შედეგად გამოვლინდა *COL4A4* გენის ორი ჰეტეროზიგოტური პათოგენური ვარიანტი p.(Gly774Arg) და p.(Gly1465Asp). *COL4A4* გენი ასოცირებულია აუტოსომურ-დომინანტურ ბაზალური მემბრანის დაავადებასთან და აუტოსომურ-რეცესიულ ალპორტის სინდრომთან.

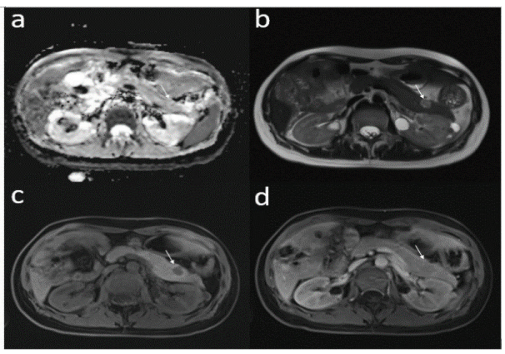
აღნიშნული შემთხვევის განხილვაში ჩვენ აღწერილი გვაქვს დაავადების კლინიკური, რადიოლოგიური და გენეტიკური ასპექტები, ისევე, როგორც ოპტიმალური მკურნალობის და მეთვალყურეობის სტრატეგია. აღნიშნული შემთხვევით ჩვენ გვინდა გავზარდოთ ცნობადობა ტუბეროზული სკლეროზის დროს პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნის არსებობაზე და კიდევ ერთხელ ხაზს ვუსვამთ, რომ ფართო გენომური ანალიზების შედეგად არც თუ ისე იშვიათია ორმაგი დიაგნოზის არსებობა.

A B

სურათი 1. ტუბეროზული სკლეროზისთვის დამახასიათებელი ცხვირის ანგიოფიბრომები (A) და პერიუნგუალური ფიბრომა (B).



სურათი 2. ორივე თირკმლის ანგიომიოლიპომა.

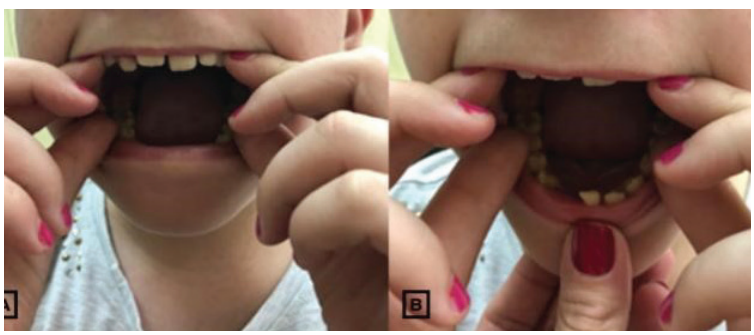


სურათი 3. ნეიროენდოკრინული სიმსივნე (ისარი) პანკრეასის პროქსიმალური კუდის და დისტალური სხეულის ნაწილში.

გამოყენებული ლიტერატურა: Kopadze S., Shoshiashvili I., Dumbadze A.,Tkemaladze T., Kiladze I. *Neuroendocrine Pancreatic Tumor in a Patient with Dual Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex and Basement Membrane Disease: A Case Report and Review of the Literature. Radiology Case Reports,* Volume 16, Issue 11, November 2021, Pages 3581-3588. Elsevier.

პაპილონ-ლეფევრის სინდრომის პირველი შემთხვევა საქართველოში

პაპილონ-ლეფევრის სინდრომი (PLS) უაღრესად იშვიათი დაავადებაა, რომლის დაახლოებით 250 შემთხვევაა აღწერილი მსოფლიოში. დაავადებას ახასიათებს პალმოპლანტარული ჰიპერკერატოზი და მძიმე, პრეპუბერტულ ასაკში გამოვლენილი პერიოდონტიტი, რაც სარძევე და მუდმივი კბილების ნაადრევ დაკარგვას იწვევს. PLS-ს გააჩნია მემკვიდრეობის აუტოსომურ-რეცესიული ტიპი და გამოწვეულია *CTSC* გენის მუტაციებით, რომელიც არეგულირებს ლიზოსომური ცილა კატეფსინ C-ს წარმოქმნას. ჩვენ აღვწერთ PLS-ის პირველ შემთხვევას საქართველოში. პაციენტი არის 10 წლის გოგო, რომელსაც დაახლოებით 7 წლის ასაკიდან აღენიშნება მუდმივი კბილების დაკარგვა, დიფუზური პალმოპლანტარული ჰიპერკერატოზი და ერითემა. მკურნალობა სხვადასხვა ორალური ანტისეპტიკური სავლებით და ტოპიკური მალამოებით ნაკლებად ეფექტური იყო. სხვა მხრივ პაციენტი არის ჯანმრთელი და აქვს ასაკის შესაბამისი კოგნიტიური განვითარება. ჩატარდა მთლიანი ეგზომის სექვენირება, სადაც გამოვლინდა *CTSC* გენის ორი ვარიანტი: ლიტერატურაში უკვე აღწერილი c.415G>A p.(Gly139Arg) ვარიანტი და ახალი, ჩვენს მიერ პირველად აღწერილი c.1220T>A p.(Val407Asp) ვარიანტი. პაციენტს დაენიშნა ტოპიკური რეტინოიდები, რამაც მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება გამოიწვია. აღწერილი შემთხვევა აფართოებს PLS-ის გენოტიპისა და ფენოტიპის სპექტრს, ხაზს უსვამს მთლიანი ეგზომის სექვენირების მაღალ დიაგნოსტიკურ სარგებელს იშვიათი დაავადებების დიაგნოზირებაში და აჩვენებს, რომ PLS-ის დროს რეტინოიდებით მკურნალობა მეტად შედეგიანია კანისმიერი გამოვლინებების მკურნალობის თვალსაზრისით.



სურათი 1. ინტრაორალური სურათი, სადაც ნაჩვენებია ზედა (A) და ქვედა (B) კბილების დაკარგვა.

სურათი 2. დიფუზური ერითემა და ხელის და ფეხის გულების ჰიპერკერატოზი (A, B).

სურათი 3: კბილების პანორამული სურათი.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Bregvadze K., Gedenidze S., Abzianidze E. First Case Report of Papillon-Lefevre Syndrome from Georgia. Journal of Experimental and Clinical Medicine, No. 5 (2022), pp.60-63. 2022 June 06. ISSN: 1512-0392, E-ISSN: 2667-9736

მიკროცეფალური პრიმორდიალური ტანდაბლობა არის უკიდურესად იშვიათი დაავადება, რომელსაც ახასიათებს პრენატალურ პერიოდში გამოვლენილი საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება და თავის პატარა გარშემოწერილობა, სახის დამახასიათებელი ნაკვთები, ძვალ-სახსროვანი სისტემის გამოვლინებები და გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები და გამოირჩევა მნიშვნელოვანი ფენოტიპური და გენეტიკური ჰეტეროგენურობით. ჩვენ ავღწერთ MPD-ს მქონე ოთხ პაციენტს, რომელთა კლინიკური გამოვლინება მიუთითებს ერთ ან მეტ ახალ MPD სინდრომზე, რომლებსაც აერთიანებთ ნორმალური გონებრივი განვითარება.

პაციენტი 1: 13 წლის ბიჭი, რომელსაც აღენიშნებოდა მკვეთრად გამოხატული საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება, კვების პრობლემები, ორმხრივად ჩამოუსვლელი სათესლე ჯირკვლები, დიდი ზომის ყიფლიბანდი, წვრილი ხმა, ნისკარტისებური ცხვირი, პატარა და ზემოთ აწეული თვალის ჭრილი და წარბები, თხელი ტუჩები, კბილების არასათანადო წყობა და ფეხის 2-3 თითის სინდაქტილია. მისი წონა (18 კგ), სიმაღლე (128 სმ) და თავის გარშემოწერილობა (47 სმ) იყო 3 პერცენტილზე ნაკლები. სხვა მხრივ პაციენტი არის ჯანმრთელი, დადის სკოლაში და აქვს კარგი აკადემიური მოსწრება. თავის ტვინის მრტ და გენეტიკური ანალიზი არ ჩატარებულა.

პაციენტი 2: 8 წლის გოგო, რომელსაც აღენიშნებოდა საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება, სუსტი წოვა ახალშობილობის პერიოდში, დიდი ზომის ყიფლიბანდი, რომელიც გვიან დაიხურა, წვრილი ხმა და სახის დამახასიათებელი ნაკვთები, როგორიცაა მაღალი შუბლი, მიკროგნათია, სქელი ტუჩები, გამოწეული ცხვირი. მისი წონა (13 კგ), სიმაღლე (104 სმ) და თავის გარშემოწერილობა (40 სმ) იყო 3 პერცენტილზე ნაკლები. სხვა მხრივ ბავშვი არის ჯანმრთელი, დადის სკოლაში, აქვს კარგი აკადემური მოსწრება, დასწავლის სირთულეები არ აღენიშნება. პაციენტს თავის ტვინის მრტ არ ჩატარებია. მთლიანი ეგზომის სექვენირება იყო უარყოფითი.

პაციენტი 3: 7 წლის ბიჭი, რომლის მშობლები არიან პირველი რიგის ბიძაშვილები. აღენიშნებოდა საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება, კვების სირთულეები ახალშობილობის პერიოდში, ორმხრივი კრიპტორქიზმი, მე-2 ხარისხის სქოლიოზი და დისმორფული სახე: სამკუთხა სახის ფორმა, მაღალი შუბლი, ამოწეული ყურები. თავის ტვინის მრტ კვლევით გამოვლინდა კორძიანი სხეულის დისგენეზია და ჩიარის მალფორმაცია. ბავშვის წონა (11 კგ), სიმაღლე (96 სმ) და თავის გარშემოწერილობა (46 სმ) 3 პერცენტილზე ნაკლებია. სხვა მხრივ ბავშვი არის ჯანმრთელი, დადის სკოლაში, აქვს ასაკის შესაბამისი ფსიქომოტორული განვითარება. მე-11 და მე-7 ქრომოსომების მეთილირების ანალიზით გამოირიცხა რასელ-სილვერის სინდრომი, ხოლო მთლიანი გენომის სექვენირება იყო უარყოფითი.

პაიცენტი 4: 4 წლის გოგო, რომელსაც აღენიშნებოდა საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება, კვების სირთულეები ახალშობილობის პერიოდში, სახის დამახასიათებელი ნაკვთები: სამკუთხა სახე, გამოწეული შუბლის ბორცვები, პატარა პირი, თხელი ტუჩები, მიკროგნათია, ყვრიმალის ძვლების ჰიპოპლაზია, დაბლა მდგომი ყურები, თვალების ქვემოთ დახრილი ჭრილი, სწორი წარბები, რაც გამოვლინებით ჰგავს ლენც-მაჯევსკის სინდრომისთვის დამახასიათებელ სახის ნაკვთებს. პაციენტის წონა (9.5 კგ), სიმაღლე (85 სმ) და თავის გარშემოწერილობა (45 სმ) 3 პერცენტილზე ნაკლებია. სხვა მხრივ ბავშვი არის ჯანმრთელი და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული დამატებითი პრობლემები არ აღენიშნება. მან იცის ორი ენა და სკოლაში კარგი აკადემიური მოსწრება აქვს. კარიოტიპირებით გამოვლინდა 45,X ქრომოსომული ნაკრები. თუმცა მისი სახის დისმორფია და ზრდის მნიშვნელოვანი შეფერხება გვაფიქრებინებს ორმაგი დიაგნოზის არსებობაზე.

აღნიშნული შემთხვევები სცილდება კლასიკური მიკროცეფალური პრიმორდიალური ტანდაბლობის ფენოტიპურ სპექტრს, როგორიცაა სეკელის სინდრომი ან მიკროცეფალური ოსტეოდისპლაზიური პრიმორდიალური ტანდაბლობა და აფართოვებს ამ უკიდურესად იშვიათი დაავადების ჯგუფის ფენოტიპურ სპექტრს. ნორმალური კოგნიტიური განვითარება წარმოადგენს მიკროცეფალური პრიმორდიალური ტანდაბლობის ახალ და უჩვეულო გამოვლინებას, რაც ავლენს საჭიროებას, გამოვიკვლიოთ და გავიგოთ აღნიშნული დაავადების ეტიოლოგია, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც მთლიანი ეგზომის/გენომის სექვენირება უარყოფითია და ასევე გასათვალისწინებელია ორმაგი დიაგნოზების არსებობა.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T.**,** Abzianidze E., Kvaratskhelia E., Ghughunishvili E., Kheladze E., Rekhviashvili M., AlAbdi L., Alkuraya FS. Novel Phenotypes of Primary Microcephalic Primordial Dwarfism – Case Series of Four Patients. EURODYSMORPHO 2022, 32nd European Meeting on Dysmorphology, September 14-17 2022, Barcelona, Spain

შემთხვევა 9

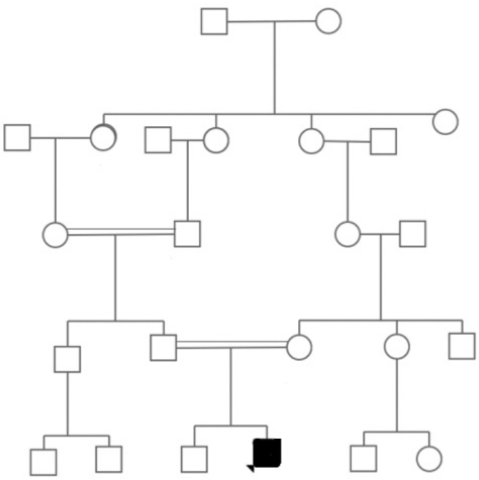
ქოფინ-ლოურის სინდრომი: *RPS6KA3* გენის დე ნოვო მუტაცია ორმაგი ახლონათესაური კავშირის მქონე ოჯახში

ქოფინ-ლოურის სინდრომი წარმოადგენს უკიდურესად იშვიათ X-შეჭიდულ დაავადებას, რომელიც გამოწვეულია X-შეჭიდული *RPS6KA3* გენის პათოგენური ვარიანტებით და ახასიათებს მძიმე ან ღრმა გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები, ზრდის შეფერხება, სახის ტიპური დისმორფული ნაკვთები, ძვლოვანი გამოვლინებები და რიგ შემთხვევებში სტიმულით გამოწვეული ვარდნის შეტევები (stimulus-induced drop attacks - SIDAs). როგორც წესი, დაავადება უფრო ხშირად გვხვდება ბიჭებში, ხოლო გოგოები ასიმპტომური ან იოლი გამოვლინების მქონე შეიძლება იყვნენ, რაც განპირობებულია X ინაქტივაციის პატერნით.

ჩვენ აღვწერთ 5 წლის ბიჭს, რომელსაც აღენიშნება ქოფინ-ლოურის სინდრომისთვის დამახასიათებელი ტიპური ნიშნები: ფსიქომოტორული განვითარების მძიმე შეფერხება, სახის დამახასიათებელი ნაკვთები, დაბლა მდგომი და გამოწეული ყურები, ჰიპერტელორიზმი, ეპიკანტუსი, თვალის დაბლა დახრილი ჭრილი, განიერი წარბები, აწეული ცხვირის ნესტოები, გრძელი ფილტრუმი, სქელი ტუჩები, ღია პირი, მაღალი სასა, განივი ღარები ხელისგულებზე, ჩაზნექილი გულმკერდის ძვალი, ჩამოუსვლელი სათესლე ჯირკვლები და სქოლიოზი.

პაციენტს ჩაუტარდა *RPS6KA3* გენის სექვენირება სენგერის მეთოდით, სადაც ნანახი იქნა ჰემიზიგოტური c.632-1 G>A ვარიანტი. *RPS6KA3* გენი მდებარეობს X ქრომოსომის p22.2 უბანში და აკოდირებს სერინ თრეონინ პროტეინკინაზა 2 ცილას (RSK2). RSK2 წარმოადგენს მნიშვნელოვან ზრდის ფაქტორს, რომელიც მონაწილეობს ras-მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინკინაზას სასიგნალო სისტემაში. გენეტიკური ანალიზი ასევე ჩაუტარდა დედას, იგი უარყოფითი აღმოჩნდა *RPS6KA3* გენის c.632-1 G>A მუტაციის მიმართ, რითაც დადასტურდა ვარიანტის დე ნოვო ბუნება.

მიუხედავად იმისა, რომ *RPS6KA3* გენის c.632-1 G>A ვარიანტი არ არის აღწერილი ადამიანის გენის მუტაციების მონაცემთა ბაზაში, აღნიშნული ნუკლეოტიდური ცვლილება არღვევს კონსენსუს სპლაის საიტს, რაც იწვევს ანომალიურ სპლაისინგს. მაშასადამე, შეგვიძლია ვთქვათ, რომ ნანახი ვარიანტი არის პათოგენური. მიუხედავად იმისა, რომ პაციენტის მშობლები იმყოფებიან ორმაგ ახლონათესაურ კავშირში, დაავადების გამომწვევი მუტაცია წარმოადგენს დე ნოვო მოვლენას. მაშასადამე, მნიშვნელოვანია გათვალისწინებული იქნას, რომ დე ნოვო მუტაციები არ წარმოადგენს იშვიათობას ახლონათესაური კავშირის მქონე ოჯახებშიც კი.



A

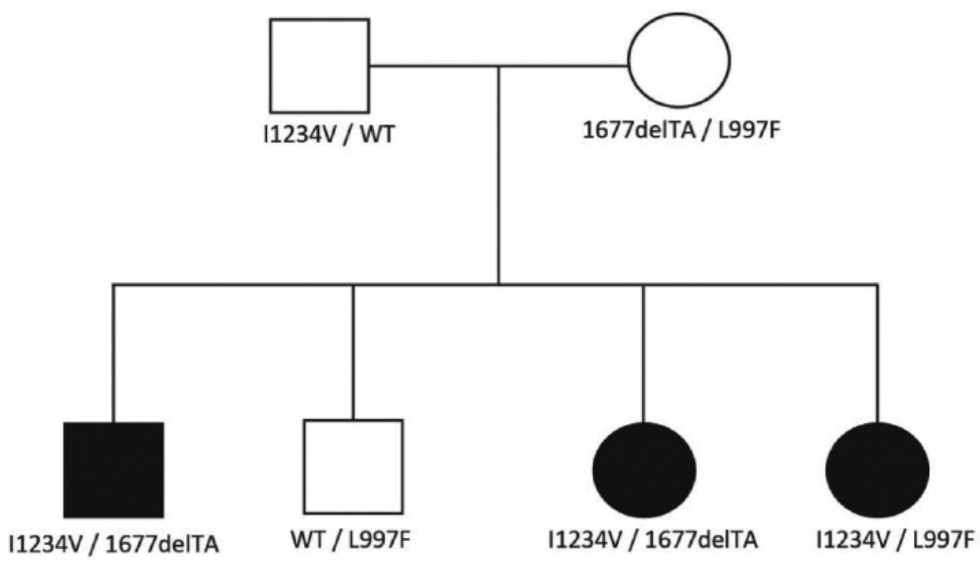
B

სურათი 1. ოჯახის საგვარტომო ნუსხა, სადაც ნაჩვენებია ორმაგი ახლონათესაური კავშირი (A). პაციენტი ქოფინ-ლოურის სინდრომისთვის დამახასიათებელი ფიზიკური ნიშნებით: დაბლა მდგომი და გამოწეული ყურები, ჰიპერტელორიზმი, ეპიკანტუსი, თვალის დაბლა დახრილი ჭრილი, განიერი წარბები, აწეული ცხვირის ნესტოები, გრძელი ფილტრუმი, სქელი ტუჩები, ღია პირი, ჩაზნექილი გულმკერდის ძვალი (B).

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Pati S., Peesapati S., Pradeep R., Shahare T., Galal A. De novo mutation of RPS6KA3 gene in a double consanguineous family: a case of Coffin-Lowry syndrome. P18; Human Genome and Health First International Conference in Georgia. Tbilisi, Georgia, May 19-20, 2018

ცისტური ფიბროზი: გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაცია იშვიათი კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური ვარიანტების კომბინაციის მქონე დაავადებულ და-ძმებში

ჩვენ აღვწერთ ცისტური ფიბროზის მქონე ოჯახს სამი დაავადებული შვილით, სადაც ორ ბავშვს ცისტური ფიბროზის კლასიკური გამოვლინებით აქვს I1234V/1677delTA ვარიანტების კომბინაცია, მესამე ბავშვს ატიპური ცისტური ფიბროზის ნიშნებით აქვს I1234V/L997F ვარიანტების კომბინაცია, ხოლო მათ პრაქტიკულად ჯანმრთელ დედას აქვს 1677delTA/L997F ალელების კომბინაცია. საინტერესოა, რომ I1234V/L997F კომბინაციის მქონე პაციენტს ჰქონდა ოფლის ტესტის ნორმალური მაჩვენებელი და დაავადების მნიშვნელოვნად უფრო იოლი ფენოტიპი, ვიდრე I1234V/1677delTA ვარიანტების მქონე და-ძმას, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ I1234V/L997F ალელების კომბინაცია იწვევს ატიპურ ცისტურ ფიბროზს. ის ფაქტი, რომ 1677delTA/L997F ვარიანტების მქონე დედა არის ჯანმრთელი, მიუთითებს იმაზე, რომ L997F ალელის კომბინაცია სხვადასხვა ალელებთან განსხვავებულ ფენოტიპებს იწვევს. აღნიშნული ოჯახური შემთხვევა აჩვენებს, რომ ცისტურ ფიბროზს ახასიათებს გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაცია და ხაზს უსვამს ცისტურ ფიბროზზე საეჭვო პაციენტების გენოტიპირების მნიშვნელობას, რაც მნიშვნელოვანია როგორც დაავადების სიმძიმის წინასწარი განსაზღვრის, ისე ეფექტური მკურნალობის წარმართვის მიზნით.



სურათი 1. საგვარტომო ნუსხა, სადაც ნაჩვენებია ოჯახის სხვადასხვა წევრების გენოტიპები.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Kvaratskhelia E., Ghughunishvili M., Lentze MJ., Abzianidze E., Skrahina V., Rolfs A. Genotype-phenotype correlations of cystic fibrosis in siblings compound heterozygotes for rare variant combinations: Review of literature and case report. Respir Med Case Rep. 2022 Oct 5;40:101750. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101750. PMID: 36238659; PMCID: PMC9550642.

46,XX/46,XY ქიმერიზმი სქესობრივი განვითარების დარღვევის მქონე პაციენტში

სქესობრივი განვითარების დარღვევები (DSD) წარმოადგენს გენეტიკურად და კლინიკურად ჰეტეროგენურ დაავადებათა ჯგუფს, რომელიც ასოცირებულია გარე და შიგნითა სასქესო ორგანოების ანომალიურ განვითარებასთან. DSD-ები შეიძლება გამოწვეული იყოს გენომური, ქრომოსომული და ერთეული გენის გერმინაციული ან სომატური მუტაციებით. მიუხედავად იმისა, რომ სასქესო ქრომოსომების მოზაიციზმი ხშირია DSD-ების დროს, ლიტერატურაში აღწერილია სულ რამდენიმე DSD-თან დაკავშირებული ქიმერიზმის შემთხვევა. კლასიკური კარიოტიპირებით, ქრომოსომული მიკროარაის კვლევით და შემდეგი თაობის სექვენირების მეთოდებით შესაძლებელი გახდა DSD-ის შემთხვევათა უმეტესობის გამომწვევი მიზეზის დადგენა, რაც საშუალებას იძლევა წარვმართოთ პაციენტის ინდივიდუალური მართვა, აღზრდა, ჩანაცვლებითი თერაპია, ქირურგიული მკურნალობა და ნაყოფიერების შენარჩუნება. არადიაგნოზირებული შემთხვევები წარმოადგენს განსაკუთრებულ სირთულეს როგორც მკურნალი ექიმებისთვის, ისე თავად პაციენტებისა და მათი ოჯახის წევრებისთვის. გამომწვევი მექანიზმის დადგენა არადიაგნოზირებული DSD-ის მქონე პაციენტებში მედიცინის განსაკუთრებულ სირთულეს წარმოადგენს, სადაც დიაგნოზის დადგენა შეიძლება დამოკიდებული იყოს გაანალიზებულ ქსოვილზე.

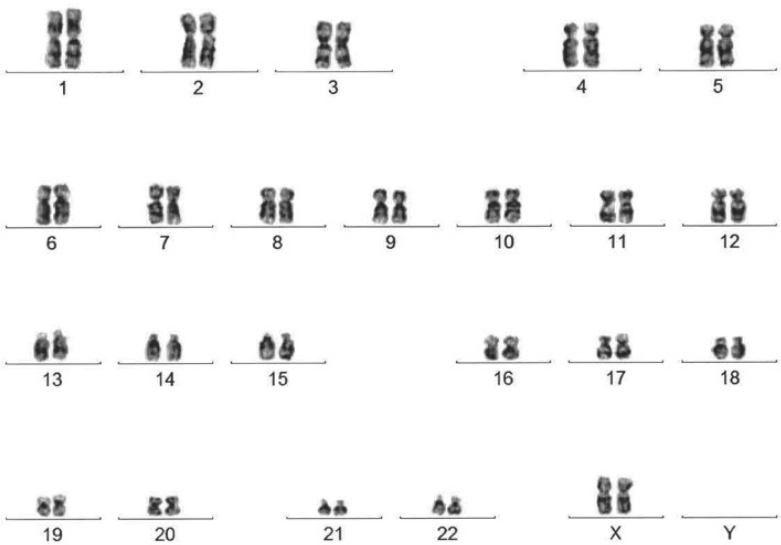
ჩვენ აღვწერთ 9 თვის ბიჭს. პრენატალური ექოსკოპიით მითითებული იყო მდედრობითი სქესი გესტაციის 27 კვირამდე, თუმცა შემდგომ დადგინდა მამრობითი სქესი. დაბადებისას პაციენტს აღენიშნებოდა გაურკვეველი გარე სასქესო ორგანოები, რამდენიმე კვირის შემდეგ სასქესო ასო უფრო თვალსაჩინო გახდა და ექოსკოპიური კვლევით დადგინდა სათესლეების და დანამატების არსებობა. შესაბამისად, ბავშვს მიენიჭა მამრობითი სქესი. 17-OH-პროგესტერონის მაჩვენებელი ნორმაში იყო. 2 თვის ასაკში ჩატარდა კარიოტიპირება, სადაც ყველა გაანალიზებულ უჯრედში (სულ 35) გამოვლინდა ქალის ნორმალური ქრომოსომული ნაკრები - 46,XX. იმის გამო, რომ ქრომოსომული სქესი არ შეესაბამებოდა გონადურ სქესს, ჩატარდა სქესობრივი განვითარების გამომწვევი გენების პანელის ანალიზი. დამატებით, NGS მონაცემებზე დაყრდნობით, დადასტურდა *SRY* გენის არსებობა, შესაბამისად, FISH კვლევის ჩატარება აღარ გახდა საჭირო. 9 თვის ასაკში პაციენტს ჩაუტარდა WGS კვლევა ლოყის ანაფხეკის უჯრედებზე. ჩატარებული ანალიზით დადგინდა 46,XX/46,XY მოზაიციზმი, რითაც დადასტურდა პოსტზიგოტური ქიმერიზმი.

აღნიშნული შემთხვევა საყურადღებოა რამდენიმე მიზეზის გამო. პირველი, დადგინდა სასქესო ქრომოსომების მიმართ უკიდურესად იშვიათი დისკორდანტული ქიმერიზმი. მეორე, აღნიშნული შემთხვევა ხაზს უსვამს, რომ 46,XX და 46,XY ქრომოსომების მატარებელი უჯრედების თანაფარდობა შეიძლება რადიკალურად განსხვავდებოდეს მოზაიკურ ან ქიმერულ ინდივიდში, რითაც აიხსნება ის ფაქტი, თუ რატომ არ გამოვლინდა კარიოტიპირებით მოზაიციზმი. და ბოლოს, კლინიცისტებმა უნდა გაითვალისწინონ განსხვავებული ქსოვილის ტესტირება

WES/WGS-უარყოფით პაციენტებში არა მხოლოდ DSD-ის დროს, არამედ ნებისმიერი არადიაგნოზირებული შემთხვევის დროს, სადაც ეჭვი აქვთ გენეტიკური დაავადების არსებობაზე.

A B

სურათი 1. ფოტოზე ნაჩვენებია პაციენტის გაურკვეველი გენტალიები (A). ულტრასონოგრაფიის სურათი, სადაც ნაჩვენებია სასქესო ასოს და სათესლეების არსებობა (B).



სურათი 2. კარიოტიპი, სადაც ჩანს ქალის სქესისთვის დამახასიათებელი ნორმალური ქრომოსომული ნაკრები 46,XX.

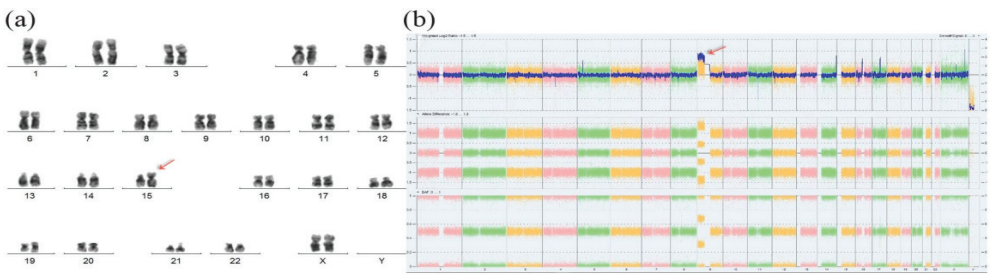
გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Paghava I., Abzianidze E., Skrahina V., Rolfs A. Diagnosing the undiagnosed - when tissue matters in disorders of sex development. 11th Undiagnosed Disease Network International (UDNI) Conference. 7-8 December, 2022, Vienna, Austria. Abstract book.

9p ქრომოსომის დე ნოვო დუპლიკაცია ტანდაბლობის და განვითარების შეფერხების მქონე პაციენტში

9p ქრომოსომის დუპლიკაცია წარმოადგენს იშვიათ ქრომოსომულ ანომალიას, რომელიც გამოწვეულია მე-9 ქრომოსომის მოკლე მხრის ნაწილობრივი დუპლიკაციით. სამედიცინო ლიტერატურაში აღწერილია ამგვარი ქრომოსომული დარღვევის მქონე დაახლოებით 200 შემთხვევა. მთავარი კლინიკური ნიშნები მოიცავს ტანდაბლობას, განვითარების შეფერხებას, გონებრივ უნარშეზღუდულობას და სახის დამახასიათებელ დისმორფულ ნიშნებს. სამედიცინო ლიტერატურაში აღწერილი შემთხვევებიდან მხოლოდ 25 შემთხვევა წარმოადგენს დე ნოვო დუპლიკაციას, დანარჩენი მემკვიდრულადაა მიღებული ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელი ასიმპტომური მშობლისგან. ჩვენ აღვწერთ 8 წლის გოგონას, რომელსაც აღენიშნება ტანდაბლობა და გონებრივი განვითარების იოლი შეფერხება, რის გამოც ეჭვი მიიტანეს ტერნერის სინდრომზე. ფიზიკური გასინჯვით ასევე საყურადღებო იყო დისმორფული ნიშნები, როგორიცაა მომრგვალებული ცხვირის წვერი, ჰიპერტელორიზმი, ეპიკანტუსი, დაბლა მდგომი ყურები, მაღალი სასა, ბრაქიდაქტილია, მე-5 თითის კლინოდაქტილია და სქოლიოზი. თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით გამოვლინდა კორძიანი სხეულის ჰიპოტროფია. ხელის მტევნის რენტგენოგრაფიით ძვლოვანი ასაკი ნორმას ჩამორჩებოდა და შეესაბამებოდა 6 წელს. ფარისებრი ჯირკვლის და ზრდის ჰორმონის მაჩვენებლები იყო ნორმის ფარგლებში. გულის, შინაგანი ორგანოების და თირკმელების ექოსკოპიით პათოლოგიური ცვლილებები არ გამოვლინდა. ტერნერის სინდრომის გამორიცხვის მიზნით ჩატარდა კარიოტიპირება, სადაც გამოვლინდა ატიპურად გრძელი მე-15 ქრომოსომის მოკლე მხარი 46,XX, add(15)(p?); თუმცა კარიოტიპის რეზოლუციით ქრომოსომული ანომალიის წარმომავლობის დადგენა ვერ მოხერხდა. ანომალიური ქრომოსომის ზუსტი ბუნების დასადგენად ჩატარდა ქრომოსომული მიკროარაის კვლევა (SNP array, 750K), სადაც გამოვლინდა 9p24.3p13.1 ქრომოსომული უბნის მომცველი 38,584 კბ ზომის ერთი ასლის მატება. აღნიშნულ ინფორმაციაზე დაყრდნობით შეიძლება გამოვიტანოთ დასკვნა, რომ მე-15 ქრომოსომის ზედმეტი უბანი წარმოადგენს მე-9 ქრომოსომის მოკლე მხრის ნაწილს. მშობლებში ბალანსირებული ტრანსლოკაციის გამორიცხვის მიზნით ჩატარდა კარიოტიპირება, ორივე მშობელთან გამოვლინდა ნორმალური ქრომოსომული ნაკრები, როთაც დადასტურდა ტრანსლოკაციის დე ნოვო ბუნება. აღნიშნული შემთხვევა ხაზს უსვამს ციტოგენეტიკური კვლევების მნიშვნელობას განვითარების შეფერხების და გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები მქონე ბავშვებში, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ასევე აღინიშნება დისმორფია და ტანდაბლობა და ხაზს უსვამს განსხვავებული მეთოდიკის მქონე ციტოგენეტიკური კვლევების გამოყენებას ქრომოსომული დარღვევის ზუსტი ბუნების დასადგენად, რაც უაღრესად მნიშვნელოვანია რისკის განსაზღვრის და გენეტიკური კონსულტაციისთვის.

A B

სურათი 1. სახის დისმორფული ნიშნები: მომრგვალებული ცხვირის წვერი, ეპიკანტუსი, დაბლა მდგარ ყურები (A), ბრაქიდაქტილია და კლინოდაქტილია (B).



A B

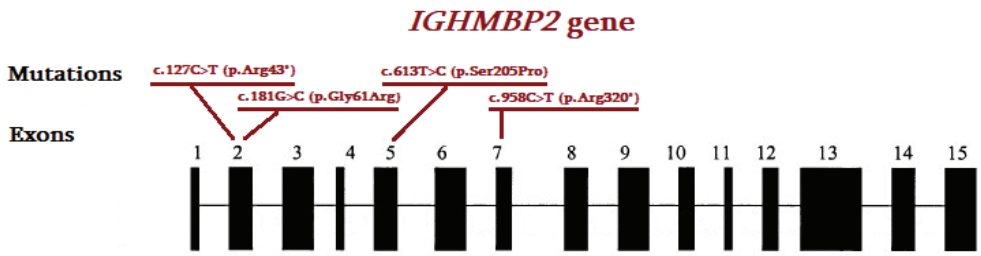
სურათი 2. G-ბენდირებული კარიოტიპი, რომელზეც ჩანს ატიპიურად გრძელი მე-15 ქრომოსომის მოკლე მხარი (A) და ქრომოსომული მიკროარაის (CytoScan 750K) კვლევის შედეგი, სადაც ჩანს 9p ტერმინალური უბნის დუპლიკაცია (B).

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Bregvadze K., Papiashvili N., Gagua S., Abzianidze E. A de novo chromosome 9p duplication in a female child with short stature and developmental delay. SAGE Open Medical Case Reports, Volume 11, January-December 2023. https://doi.org/10.1177/2050313X231160883

IGHMBP2 გენი აკოდირებს ატფ-აზა/ჰელიკაზას აქტივობის მქონე ცილას, რომლის მუტაციები ასოცირებულია ორ განსხვავებულ აუტოსომურ-რეცესიულ ფენოტიპთან: მე-2S ტიპის შარკო-მარი-თუსის დაავადებასთან (CMT2S) და 1-ელი ტიპის დისტალურ სპინალურ კუნთოვან ატროფიასთან (DSMA1).

ჩვენ აღვწერთ *IGHMBP2* გენის მუტაციის მქონე სამ პაციენტს. პაციენტი 1 არის 7 თვის გოგო, რომელსაც დაბადებიდან აღენიშნებოდა სტრიდორი, სუსტი ტირილი და პროქსიმალური კუნთების სისუსტე. აღნიშნულმა ჩივილებმა იმატა დინამიკაში, გამოვლინდა რესპირატორული დისტრესი და დიაფრაგმის პარალიზი, რის გამოც საჭირო გახდა ინტუბაცია. არსებული ჩივილების გამო პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური ანალიზი - ნერვ-კუნთოვანი დაავადების გამომწვევი გენების პანელი, სადაც გამოვლინდა *IGHMBP2* გენის ორი ჰეტეროზიგოტური პათოგენური ნონსენს ვარიანტი: c.127C>T, (p.Arg43*) და c.958C>T, (p.Arg320*), რომლებიც წარმოქმნიან ნაადრევ ტრანსლაციურ სტოპ სიგნალს. მე-2 და მე-3 პაციენტები არიან 12 და 7 წლის ძმები (შესაბამისად), რომელთაც დაბადებისას ჰქონდათ ჩამოკიდებული ტერფები, შემდგომ კი აღენიშნათ დაგვიანებული სიარული, ვარუსული დეფორმაცია, დისტალური კუნთების ნელა პროგრესირებადი ატროფია, სიარულის გაძნელება და სისუსტე, სენსორული შეგრძნების პროგრესული გაუარესება. ელექტრომიოგრაფიით გამოვლინდა პერიფერიული ნერვების მოტორული ნაწილის დაზიანება. არცერთ ძმას არ აღენიშნებოდა რესპირატორული პრობლემები. პაციენტებს ჩაუტარდათ გენეტიკური ანალიზი - ნერვ-კუნთოვანი დაავადებების გამომწვევი გენების პანელი, სადაც *IGHMBP2* გენში გამოვლინდა ორი ჰეტეროზიგოტური პათოგენური მისენს ვარიანტი: c.181G>C, (p.Gly61Arg) და c.613T>C, (p.Ser205Pro).

აღწერილი შემთხვევები ადასტურებს გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციას *IGHMBP2* გენთან დაკავშირებული დაავადების დროს, სადაც მისენს ვარიანტები იწვევენ უფრო იოლ ფენოტიპს, რომელიც თავსებადია CMT2S-თან, ხოლო ნონსენს ვარიანტები იწვევენ უფრო მძიმე ფენოტიპს, რომელიც თავსებადია DSMA1-თან. უფრო მეტიც, ნანახი c.181G>C (p.Gly61Arg) და c.613T>C (p.Ser205Pro) ვარიანტები პირველადაა აღწერილი სამედიცინო ლიტერატურაში, რაც აფართოვებს *IGHMBP2* გენის მუტაციურ სპექტრს. ჩვენ ვიძლევით რჩევას, რომ *IGHMBP2* გენი გათვალისწინებული იქნას ნებისმიერ ახალშობილში, რომელსაც აღენიშნება სპინალური კუნთოვანი ატროფიისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები დიაფრაგმის უკმარისობასთან ერთად.



სურათი 1. *IGHMBP2* გენის სქემატური გამოსახულება და ჩვენს მიერ აღწერილი მუტაციების მდებარეობა გენის სხვადასხვა ეგზონში.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Abashishvili L., Chikvinidze G., Kvaratskhelia E., Abzianidze E. IGHMBP2-related Disease with Genotype-Phenotype Correlation. *European Journal of Human Genetics,* vol 28, suppl. 1, pages 798–1016 (2022)

IIIA ტიპის მუკოპოლისაქარიდოზი - სანფილიპოს სინდრომი: პაციენტი ორი ჰომოზიგოტური მუტაციით SGSH გენში

III ტიპის მუკოპოლისაქარიდოზი (MPSIII, სანფილიპოს სინდრომი) წარმოადგენს იშვიათ პროგრესულ აუტოსომურ-რეცესიულ ლიზოსომური დაგროვების დაავადებას, რომელიც გამოწვეულია ბიალელური ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით ჩამოთვლილთაგან რომელიმე გენში: *GNS*, *HGSNAT, NAGLU, SGSH*. აღნიშნული გენები კოდირებენ დიდი ზომის მოლეკულების - გლიკოზამინგლიკანების (GAG) დაშლაში მონაწილე ფერმენტებს. GAG-ების დაგროვება იწვევს განვითარების პროგრესულ გაუარესებას, გონებრივ უნარშეზღუდულობას, აუტისტურ სპექტრს, ქცევით აშლილობას და ძილის დარღვევას. MPSIII მქონე ინდივიდებს შეიძლება ასევე აღენიშნებოდეთ ძვალ-სახსროვანი, სმენის, მხედველობის, გულ-სისხლძარღვთა და რესპირატორული სისტემის პრობლემები.

ჩვენ აღვწერთ 5 წლის ბიჭს, რომელსაც 3 წლის ასაკიდან აღენიშნება რეგრესი განვითარებაში და ქცევითი პრობლემები. გასინჯვის შედეგად ასევე გამოვლინდა სმენის პროგრესული დაქვეითება, ტანდაბლობა, ჰეპატო-სპლენომეგალია ღვიძლის ტრანსამინიდაზების ნორმალური მაჩვენებლებით, ჭიპის თიაქარი, სახსრების დეფორმაცია და სახის უხეში ნაკვთები, მათ შორის, სქელი ტუჩები, სქელი წარბები და განიერი ცხვირის ძგიდე.

ჩატარდა ჩონჩხის დისპლაზიების გამომწვევი გენების პანელი (419 გენი), სადაც გამოვლინდა *SGSH* გენის ორი ჰომოზიგოტური გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტი: p.(Asp440_His446dup) და p.(Leu438Ile). ორივე ჯანმრთელი მშობელი არის თითო ჰეტეროზიგოტური ალელის მატარებელი, რაც ადასტურებს ვარიანტების *cis* ფაზას. ჩატარებული ბიოქიმიური ანალიზით გამოვლინდა GAG-ების მნიშვნელოვნად მომატებული მაჩვენებელი შარდში და N-სულფოგლუკოზამინ-სულფოჰიდროლაზას დაბალი მაჩვენებელი, რითაც დადასტურდა MPSIIIA დიაგნოზი.

საინტერესოა, რომ p.(Asp440_His446dup) ვარიანტი იწვევს 7 ამინომჟავის ინსერციას, თუმცა ინარჩუნებს კოდირებული ცილის წაკითხვის ჩარჩოს. p.(Leu438Ile) ვარიანტი მდებარეობს მაღალკონსერვირებულ უბანში, რომელიც მოიცავს ცილის სულფატაზას დომენს და ყველა *in silico* პროგრამის მიხედვით იგი არის დამაზიანებელი. არცერთი ვარიანტი არ არის ნანახი GenomAD მონაცემთა ბაზაში ანდა მოხსენიებული სამედიცინო ლიტერატურაში. ამჟამად არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება, რათა დადასტურდეს ან გამოირიცხოს, თუ ნანახი ორი ვარიანტიდან რომელია პათოგენური.

აღნიშნული შემთხვევა ხაზს უსვამს ბიოქიმიური ტესტირების მნიშვნელობას MPS-ზე საეჭვო პაციენტებში, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ჩატარებული გენეტიკური ანალიზით ვლინდება გაურკვეველი მნიშვნელობის კლასიფიკაციის მქონე ვარიანტები და ასახავს მშობლების ტესტირების მნიშვნელობას ნანახი ვარიანტების cis/trans ფაზის დასადგენად.

A B

სურათი 1. პაციენტის სურათები, სადაც ასახულია დიდი ზომის მუცელი, ჰეპატო-სპლენომეგალია (A) და სახის დამახასიათებელი უხეში ნაკვთები (B).

გამოყენებული ლიტერატურა: Abashishvili L., Abzianidze E., Kvaratskhelia E., Ekaladze E., Tkemaladze T. MPS Type IIIA - Sanfillipo Syndrome: Patient with Two Homozygous Variants in the *SGSH* Gene. Abstract No. 107. The 3rd International Conference on Lysosomal Diseases (Med-Lysosomal2023), 20-21 April 2023, London, UK.

PACS2 გენთან დაკავშირებული დაავადება და ანტიეპილეფსიური წამლების ეფექტურობა

PACS2 გენთან დაკავშირებული სინდრომი წარმოადგენს იშვიათ ნეიროგენეტიკურ დაავადებას, რომელსაც ახასიათებს ადრეულ ასაკში დაწყებული ეპილეფსიური ენცეფალოპათია, ჰიპოტონია, გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები, აუტისტური სპექტრი, ცერებრული დისგენეზია და სახის დისმორფია. *PACS2* გენი აკოდირებს მულტიფუნქციურ ცილას, რომელიც ექსპრესირებს ზურგის ტვინში და ნათხემში და მონაწილეობს ენდოპლაზმურ ბადესა და მიტოქონდრიებს შორის კავშირის დამყარებაში. დღემდე აღწერილია *PACS2* გენის 20-მდე შემთხვევა და ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა ეპილეფსია.

ჩვენ აღვწერთ 4 წლის გოგოს, რომელსაც 6 დღის ასაკში გამოუვლინდა ოთხივე კიდურის კლონური მოძრაობები, ხოლო ეეგ-ზე დადასტურდა ეპილეფტიფორმული აქტივობა. პაციენტს მიეცა ფენობარბიტალი, დოზის კლების ფონზე 1.5 თვის ასაკში კვლავ განვითარდა ბილატერალური ტონურ-კლონური გულყრები. დაიწყო მკურნალობა ვალპროის მჟავით (VPA), რის ფონზეც გულყრები სრულად გაკონტროლდა, ამიტომ 12 თვის ასაკში მოეხსნა წამალი. შემდგომი 6 თვე პაციენტს გულყრები აღარ ჰქონია. თუმცა 18 თვის ასაკში განვითარდა ჯერ ფებრილური, ხოლო შემდგომ რეკურენტული აფებრილური გულყრები, რის გამოც კვლავ დაენიშნა VPA. შემდგომი 2 წელი VPA-ის მონოთერაპიის ფონზე პაციენტს გულყრები აღარ ჰქონია, ეეგ-ზე ვლინდება მკვეთრი ნელი ტალღები ცენტრალურ და პარიეტალურ უბნებში, უფრო მეტად მარცხენა მხარეს. ამასთანავე, ბავშვს აღენიშნება განვითარების ეტაპების დაყოვნება: დამოუკიდებლად ჯდომა დაიწყო 9 თვიდან, სიარული - 19 თვიდან, პირველი სიტყვები 30 თვიდან, ამჟამად საუბრობს მარტივი წინადადებებით, აქვს არტიკულაციის პრობლემა და იოლად გამოხატული ატაქსია. 3 წლის ასაკში ჩატარდა თავის ტვინის მრტ კვლევა, სადაც გამოვლინდა პარიეტალური და სუპრატენტორული უბნების ჰიპომიელინიზაცია და კორძიანი სხეულის ჰიპოგენეზია. ფიზიკური გასინჯვით არის იოლად გამოხატული დისმორფია: მომრგვალებული და განიერი ცხვირის წვერი, გადასწორებული ფილტრუმი, დაბლა დახრილი ტუჩის კუთხეები, გამოწეული ყურები და ფართოდ განლაგებული კბილები. პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური ანალიზი - ეპილეფსიის გენების პანელი (290 გენი), სადაც გამოვლინდა *PACS2* გენის ჰეტეროზიგოტური პათოგენური ვარიანტი c.625G>A, p.Glu209Lys.

აღნიშნული შემთხვევა ხაზს უსვამს, რომ ადრეული ასაკის ეპილეფსია და ასოცირებული განვითარების შეფერხება ხშირ შემთხვევაში შეიძლება გამოწვეული იყოს განსხვავებული გენის მუტაციებით. ასეთ დროს ფართო სპექტრის გენეტიკურ ანალიზებს მაღალი დიაგნოსტიკური ღირებულება გააჩნია, რაც მნიშვნელოვანია თერაპიული თვალსაზრისით.

გამოყენებული ლიტერატურა: Gogatishvili N., Tkemaladze T., Kasradze S. PACS2 mutation and the efficacy of anti-seizure drugs. 7th International Symposium on Paediatric Movement Disorders, abstract book. Barcelona, Spane, 9-11 February, 2022

SLC9A6 გენის მუტაცია X-შეჭიდული გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობების მქონე ოჯახში: ანგელმანის მსგავსი სინდრომი

SLC9A6 გენის მუტაციები ასოცირებულია X-შეჭიდულ სინდრომულ გონებრივ უნარშეზღუდულობასთან, რომელიც ასევე ცნობილია, როგორც ქრისტიანსონის სინდრომი. დაავადებას ახასიათებს მძიმე ან ღრმა გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები, ატაქსია, გულყრები და ანგელმანის სინდრომის მსგავსი ფენოტიპი.

ჩვენ აღვწერთ პირველ ოჯახს საქართველოდან, სადაც 23 და 5 წლის ჰემიზიგოტურ ძმებს და მათ ასიმპტომურ ჰეტეროზიგოტ დედას აღენიშნებათ *SLC9A6* გენის ახალი c.1474G>A, p.(Ala492Thr) მუტაცია. დიაგნოზი დაისვა ეპილეფსიის პანელის მეშვეობით.

უფროს ძმას აღენიშნებოდა დაგვიანებული ფსიქომოტორული განვითარება, იშვიათი ეპილეპტიფორმული გულყრები, რომელიც განვითარდა 2 წლის ასაკიდან, სხეულის ატაქსია, მხიარული გამომეტყველება, მიკროცეფალია, ჭარბი ნერწყვდენა, განიერი პირი, დაგვიანებული სქესობრივი განვითარება, ჩაბრუნებული ძუძუს თავები, თვალის მწირი კონტაქტი, აუტისტური სპექტრი და მეტყველების უნარის არარსებობა; ეჭვი მიიტანეს ანგელმანის სინდრომზე. სხვადასხვა ასაკში გადაღებულ თავის ტვინის მრტ-ზე აღინიშნებოდა ნათხემის პროგრესული ატროფია. უმცროს ძმას აღენიშნებოდა დაგვიანებული ფსიქომოტორული განვითარება, ატაქსია, სიელმე, აუტისტური ქცევა, ხელის სტერეოტიპიები, მნიშვნელოვნად შეზღუდული მეტყველების უნარი, ნათხემის ატროფია თავის ტვინის მრტ-ზე და გულყრები 3 წლის ასაკიდან.

მიუხედავად იმისა, რომ *SLC9A6* გენთან დაკავშირებულ დაავადებას ახასიათებს მნიშვნელოვნად ვარიაბელური კლინიკური სპექტრი, ქრისტიანსონის სინდრომს და ანგელმანის სინდრომს აქვს მსგავსი კლინიკური ფენოტიპი, რაც მოიცავს განვითარების შეფერხებას, ატაქსიას, მეტყველების უნარის მნიშვნელოვან შეზღუდვას, მხიარულ ხასიათს და გულყრებს. თუმცა ნათხემის პროგრესული ატროფია, აუტისტური სპექტრი და იშვიათი ეპილეფტიფორმული გულყრები უნდა დაეხმაროს კლინიციტებს ქრისტიანსონის და ანგელმანის სინდრომის დიფერენციაში, რაც მნიშვნელოვანია როგორც სათანადო მეთვალყურეობის გეგმის განხორციელებისთვის, ისე გენეტიკური კონსულტაციის თვალსაზრისით. უფრო მეტიც, ჩვენ ხაზს ვუსვამთ ფართო სპექტრის შემდეგი თაობის სექვენირებაზე დაფუძნებული პანელების მაღალ დიაგნოსტიკურ ღირებულებას და სარგებელს ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში.

A B

სურათი 1. 23 წლის უფროსი ძმა (A) და 5 წლის უმცროსი ძმა (B).

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Khatchapuridze N., Bakhtadze S. Novel *SLC9A6* mutation in a family with X-linked intellectual disability, mimicking Angelman syndrome. 13th European Paediatric Neurology Sciety (EPNS) Congress, 17-21 September, 2019. Athens, Greece.

კოჰესინოპათოები წარმოადგენს ნეიროგანვითარების დარღვევით მიმდინარე იშვიათ სინდრომულ დაავადებათა ჯგუფს, რომელიც ვითარდება კოჰესინის ცილების კოპლექსის დისფუნქციის გამო. აღნიშნული ცილები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ქრომოსომების სეგრეგაციაში, დნმ-ის რეპარაციაში, რეპლიკაციაში და გენის ექსპრესიაში. დღემდე ცნობილია კოჰესინის კომპლექსის ცილების მაკოდირებელი რვა გენი, მათ შორის *STAG1* გენი წარმოადგენს ყველაზე გვიან აღმოჩენილ გენს და დღემდე ლიტერატურაში აღწერილია ამ გენის მუტაციის მქონე მხოლოდ 18 პაციენტი.

ჩვენ აღვწერთ 2 წლის ნეიროგანვითარების შეფერხების მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტს. ბავშვი დაიბადა დროული, არამონათესავე მშობლებისგან, წონით 3300 გრ, სიგრძით 50 სმ. დაბადებისას საყურადღებო იყო თანდაყოლილი ტერფმრუდობა და კვების სირთულეები. ფიზიკური გასინჯვით გამოხატული იყო დისმორფია, მათ შორის მიკროგნათია, მაღალი სასა, დაბლა მდგომი ყურები, აწეული ნესტოები, განიერი ცხვირის ძგიდე, სქელი წარბები, ბრაქიდაქტილია, მაღალი შუბლი, ფტოზი და უნილატერალური მიკროფთალმია.

პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური ანალიზი - მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), სადაც გამოვლინდა *STAG1* გენის c.1183C>T, p.(Arg395*) ვარიანტი. აღნიშნული ვარიანტი წარმოქმნის ნაადრევ სტოპ კოდონს *STAG1* გენის მე-12 ეგზონში და შესაბამისად იწვევს ნორმალური ცილის ფუნქციის დაკარგვას. აღნიშნული ვარიანტი არ არის აღწერილი სამედიცინო ლიტერატურაში და დაავადებასთან დაკავშირებული ვარიაციების მონაცემთა ბაზაში. დამატებით, *STAG1* გენის pLI მნიშვნელობა GenomAD მონაცემთა ბაზაში არის 1, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ გენი ვერ ინარჩუნებს ფუნქციის დაკარგვას. მშობლების ანალიზის შედეგად დადასტურდა ვარიანტის დე ნოვო სტატუსი.

ჩვენი შემთხვევა აფართოებს *STAG1*-გენთან დაკავშირებულ ფენოტიპურ და მუტაციურ სპექტრს და ხაზს უსვამს WES-ის დიაგნოსტიკურ ღირებულებას, როგორც პირველი რიგის კვლევას განვითარების შეფერხების და/ან მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალიების მქონე პაციენტებში. საჭიროა მეტი კვლევები, რათა დადგინდეს გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის არსებობა.

სურათი 1: პაციენტის სურათები, სადაც ჩანს სახის დისმორფული ნიშნები: დაბლა მდგარი ყურები, აწეული ნესტოები, განიერი ცხვირის ძგიდე, სქელი წარბები, მაღალი შუბლი (A, B).

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Kvaratskhelia E., Bregvadze K., Abzianidze E. Expanding the phenotypic and mutational spectrum of *STAG1*-related cohesinopathy. ESHG conference, Glasgow, Scotland, June 11-14, 2023

ჩოპრა-აიმელ-გორდონის სინდრომის შემთხვევა, გამოწვეული ახალი ჰეტეროზიგოტური ვარიანტით *ANKRD17* გენში

ჩოპრა-აიმელ-გორდონის სინდრომი (CAGS) წარმოადგენს სინდრომულ ნეიროგანვითარების შეფერხებით მიმდინარე მდგომარეობას, რომელსაც ახასიათებს განვითარების შეფერხება, გონებრივი უნარშეზღუდულობა, დაგვიანებული მეტყველება, ეპილეფსია, სახის დისმორფული ნაკვთები, ოფთალმოლოგიური პრობლემები და ხშირი ინფექციები. დაავადება გამოწვეულია *ANKRD17* გენის ჰეტეროზიგოტური ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით, რომელიც აკოდირებს ანკირინის განმეორებადობის შემცველ ცილას და გააჩნია მრავალი ფუნქცია, მათ შორის სიგნალის გადაცემა, ტრანსკრიფციის რეგულაცია და ციტოჩონჩხის ორგანიზაცია. დღემდე სამედიცინო ლიტერატურაში აღწერილია CAGS-ის 35 შემთხვევა.

ჩვენ ავღწერთ 4 წლის მდედრობითი სქესის გოგონას, რომელსაც აღენიშნება განვითარების მძიმე შეფერხება. დაბადებისას საყურადღებო იყო კვების სირთულეები და თანდაყოლილი ტერფმრუდობა, რის გამოც ჩატარდა აქილევსის მყესის დაგრძელების ოპერაცია. ბავშვს აქვს ფსიქომოტორული განვითარების მნიშვნელოვანი დაგვიანება, ვერ საუბრობს, გამოსცემს ბგერებს. საყურადღებოა ოფთალმოლოგიური პრობლემები: მიკრორნეა, ფერადი გარსის დისპლაზია, ბროლის დისლოკაცია, ბადურის დისპლაზია, ქორიორეტინურ კოლობომა, მიოპია და მხედველობის ნერვის ჰიპოპლაზია. 2 წლის ასაკში განვითარდა ეპილეფსიური გულყრები, რომელიც დაექვემდებარა ვიგაბატრინით მონოთერაპიას. ფიზიკური გასინჯვით საყურადღებოა გამოხატული დისომრფია: მოგრძო სახე, სავსე ლოყები, მაღალი შუბლი, ზემოთ აწეული თვალის ჭრილი, დაბლა მდგარი და პატარა ზომის ყურები, მომრგვალებული ცხვირის წვერი, ვიწრო შუბლის არე. პაციენტს ჩაუტარდა მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), სადაც გამოვლინდა *ANKRD17* გენის ჰეტეროზიგოტური c.7778A>C, p.His2593Pro ვარიანტი. ამგვარი ვარიანტი არაა აღწერილი სამედიცინო ლიტერატურაში ანდა დაავადებასთან-დაკავშირებული ვარიაციების მონაცემთა ბაზაში. იგი ჩაანაცვლებს ფუძე და პოლარულ ჰისტიდინს ნეიტრალური და არა-პოლარული პროლინით და უმეტესი *in silico* პროგრამების (MuttaTester, SIFT, PolyPhen) მიხედვით დამაზიანებელია. ნანახი ვარიანტი მდებარეობს 34-ე ეგზონში, რომელიც მდებარეობს ცნობილი ფუნქციური დომენებისის გარეთ, თუმცა აღნიშნული უბანი მაღლადკონსერვირებულია ყველა *ANKRD17* ორთოლოგში, რაც მის ფუნქციურ მნიშვნელობაზე მიუთთებს. დამატებით, მშობლების ანალიზის შედეგად დადასტურდა ვარიანტის დე ნოვო სტატუსი.

ANKRD17 გენთან დაკავშირებული ნეიროგანვითარების სინდრომის მრავალი გამოვლინება არასპეციფიკური და ვარიაბელურია, ამიტომ CAGS-ის დიაგნოზი მხოლოდ კლინიკურ გამოვლინებებზე დაყრდნობით რთულია, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს WES-ის დიაგნოსტიკურ სარგებელს განვითარების შეფე-

რხების და მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალიების მქონე პაციენტებში. მეტი კვლევაა საჭიროო, რათა უკეთ გავიგოთ დაავადების მოლეკულური მექანიზმები და გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის არსებობა.

სურათი 1. პაციენტის სურათები, სადაც ასახულია სახის დისმორფია (A,B) - მოგრძო სახე, სავსე ლოყები, მაღალი შუბლი, ზემოთ აწეული თვალის ჭრილი, დაბლა მდგარი და პატარა ზომის ყურები, მომრგვალებული ცხვირის წვერი, ვიწრო შუბლის არე და ტერფმრუდობა (C).

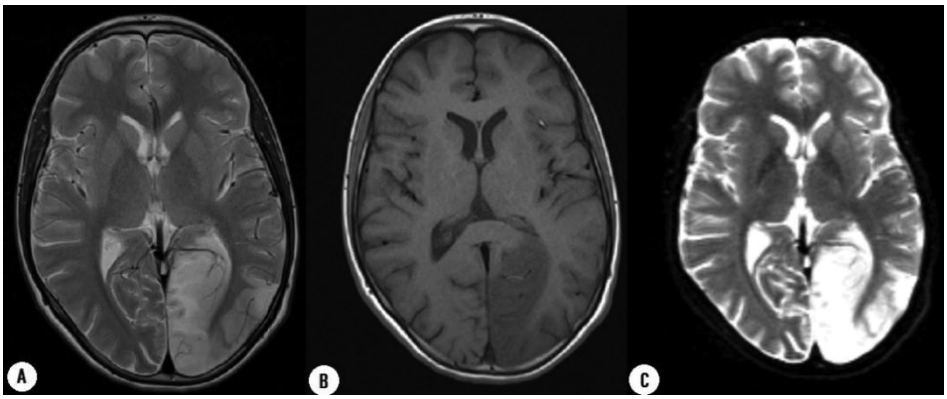
გამოყენებული ლიტარატურა: Tkemaladze T., Bregvadze K., Gogoberishvili M., Sopromadze-Diebold Tamari, Abzianidze Elene. A Case of Chopra-Amiel-Gordon Syndrome with a Novel Heterozygous Variant in the *ANKRD17* Gene. SAGE Open Medical Case Reports, Volume 14, 2023.

მიტოქოდრიული ენცეფალოპათია, ლაქტატ აციდოზი და ინსულტის მსგავსი ეპიზოდები (MELAS) წარმოადგენს მულტისისტემურ დაავადებას, რომელიც გამოწვეულია მიტოქონდრიული დისფუნქციით. მიტოქონდრიული დაავადებები შეიძლება გამოწვეული იყოს როგორც მიტოქონდრიული, ისე ბირთვული დნმ-ის მუტაციებით.

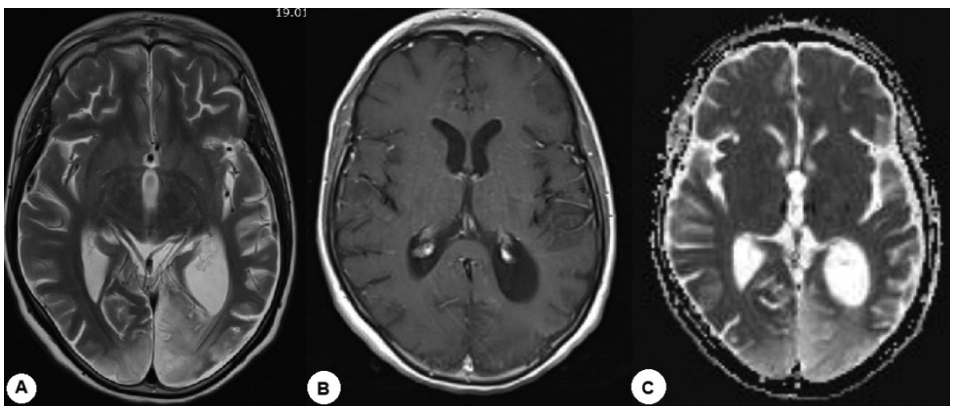
ჩვენ აღვწერთ 16 წლის მამრობითი სქესის პაციენტს, რომელსაც 9 წლის ასაკში გამოუვლინდა სმენის ბილატერალური ნეიროსენსორული დაკარგვა, ხოლო რამდენიმე თვის შემდეგ განუვითარდა გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები და ინსულტის მსგავსი ეპიზოდები. ელექტროენცეფალოგრამაზე (ეეგ) გამოვლინდა 3-6 ჰერცის გენერალიზებული მახვილი და პოლი-პიკ და ნელი ტალღები, რაც თავსებადი იყო იუვენილურ მიოკლონურ ეპილეფსიასთან. ვალპროატის ფონზე პაციენტს არ ჰქონია გულყრები შემდგომი 6 წლის მანძილზე. 15 წლის ასაკში, 4 კვირის დროის მონაკვეთში, პაციენტს განუვითარდა კუნთების პროგრესული სისუსტე, მარჯვენამხრივი ჰემიანოპია, ატაქსია, მადის დაკარგვა და ხასიათის ცვლილებები. თავის ტვინის მრტ-ზე გამოვლინდა მარცხენა ტემპორალური, პარიეტული და საფეთქლის წილების დაზიანება. ეჭვი მიტანილ იქნა MELAS სინდრომზე.

პაციენტს და მის ასიმპტომურ დედას ჩაუტარდათ მიტოქონდრიული გენომის სრული სექვენირება პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებიდან, შარდის და ლოყის ანაფხეკიდან გამოყოფილ დნმ-ზე. ჩატარებული ანალიზით ნანახი იქნა დღემდე სამედიცინო ლიტერატურაში გამოუქვეყნებელი *MT-ND1* გენის c.3764C>G p.(Thr153*) ვარიანტი პრობანდში, თუმცა დედასთან აღნიშნული ვარიანტი არ აღმოჩნდა. აღნიშნული ახალი ვარიანტი კლასიფიცირებულია, როგორც 'სავარაუდოდ პათოგენური' ამერიკის სამედიცინო გენეტიკის კოლეჯის (ACMG) მიერ. შემდგომი ერთი წლის მანძილზე პაციენტის მდგომარეობა პროგრესულად გაუარესდა, გამოიხატა ენცეფალოპათია, გაუარესდა მიოკლონური გულყრები, განვითარდა ჰოსპიტალური პნევმონია, რასაც მოჰყვა თირკმლის მწვავე დაზიანება და კოაგულოპათია, რის გამოც პაციენტი გარდაიცვალა 16 წლის ასაკში.

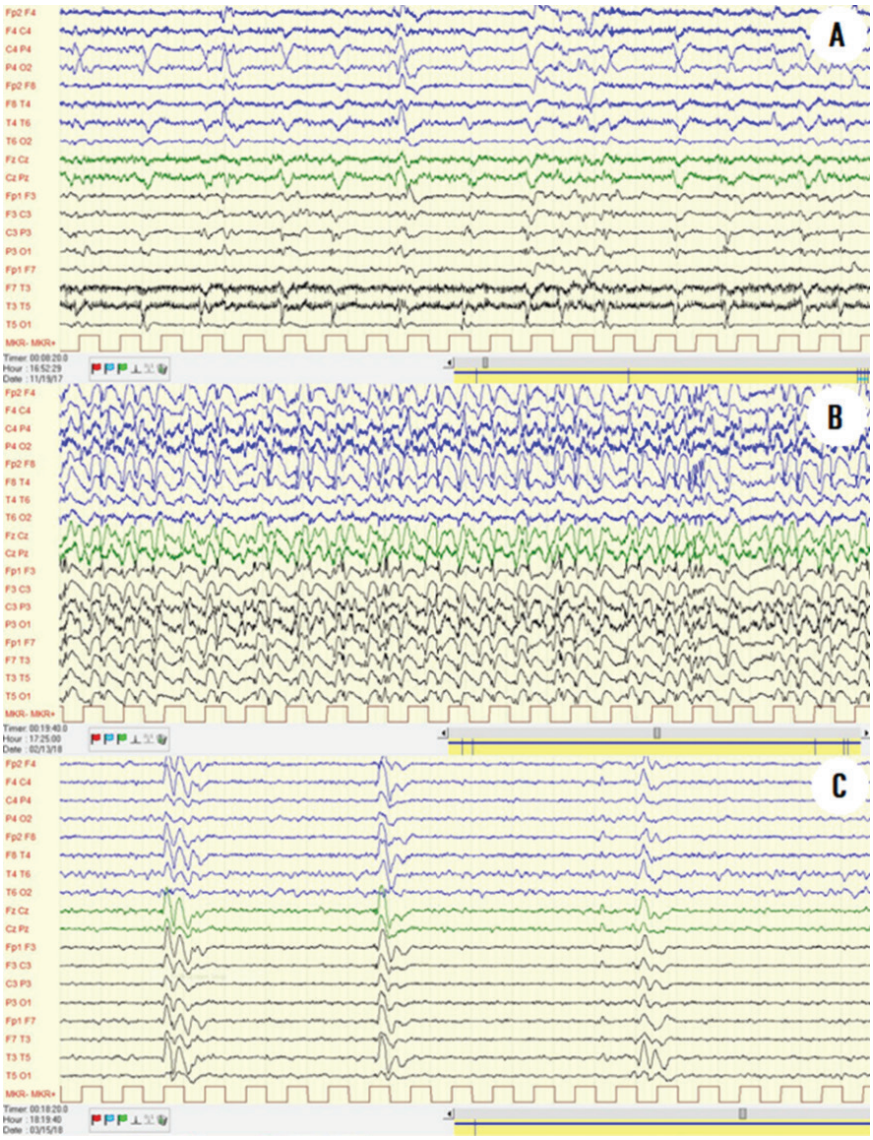
ჩვენ მიერ აღწერილი შემთხვევა საყურადღებოა იმით, რომ ეს არის MELAS-ის პირველი შემთხვევა, რომელიც გამოწვეულია *MT-ND1* გენის c.3764C>G p.(Thr153*) დღემდე აღუწერელი დე ნოვო მუტაციით და ხაზს უსვამს გენეტიკური ანალიზის მნიშვნელობას გენეტიკური კონსულტაციის თვალსაზრისით. MELAS სინდრომზე ეჭვი მიტანილ უნდა იქნას სმენის დაქვეითების, მიოკლონური ეპილეფიის, ინსულტის მსგავსი ეპიზოდების და ნევროლოგიური სტატუსის გაუარესების დროს.



სურათი 1. თავის ტვინის მრტ სურათი, გადაღებული პირველი ინსულტის მსგავსი ეპიზოდის დროს (A-C). ჰიპერინტენსიური უბნები მარცხენა საფეთქლის და პარიეტალურ წილებში, რომელიც ვრცელდება თეთრ ნივთიერებაში.



სურათი 2. თავის ტვინის მრტ სურათი, გადაღებული ბოლო ჰოსპიტალიზაციის დროს (A-C). ჩანს მარცხენა ჰემისფეროს მომცველი მანამდე იდენტიფიცირებული ინსულტის მსგავსი დაზიანების **სიგნალის** ნაწილობრივი რეზოლუცია თავის ტვინის ფოკალური ატროფიის ნიშნებით.



სურათი 3. ეეგ ჩანაწერიები. ეეგ კვლევით ჩანს დეორგანიზებული ფონური აქტივობა, ბილატერალური პერიოდული ლატერალიზებული ეპილეპტიფორმული აქტივობით, რომელიც გამოვლინდება მაღალამპლიტუდიანი, პერიოდული, მახვილი გარდამავალი ტალღებით. აღნიშნული ტალღები მეორდება 1.0–1.5 წმ-ში ერთხელ; პერსისტული დიფუზური ნელი დელტა აქტივობა; C. თეტა დისრითმიის ფონი.

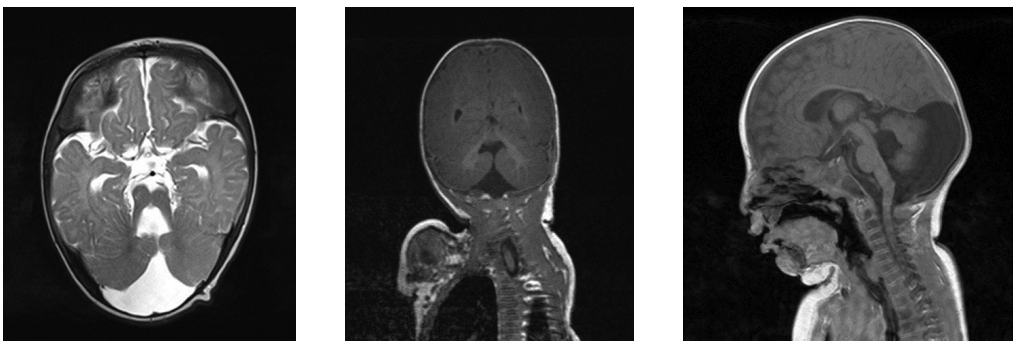
გამოყენებული ლიტერატურა: Katsitadze Z., Shatirishvili T., Yi SN., Achuthaprasa A., Alston C.L., Blakey E.L., Tkemaladze T., Turnbull D.M., Tatishvili N. identification of Novel m.3764C>G variant in *MT-ND1* associated with MELAS syndrome - A Case Report. Neurology Genetics (accepted).

ცილიოპათიები წარმოადგენს მულტიორგანული გენეტიკური დაავადებების ჯგუფს, რომლებიც გამოწვეულია პირველად წამწამოვან აპარატში ექსპრესირებული ცილების დეფექტებით. წამწამოვანი აპარატი წარმოადგენს თითქმის ყველა უჯრედის ზედაპირზე არსებულ ორგანოიდს. დღემდე იდენტიფიცირებულია ცილიოპათიების გამომწვევი რამდენიმე ათეული გენი და მრავალი მათგანი იწვევს ალელურ დაავადებას. განსაკუთრებულად საინტერესოა *TMEM67* გენი, რომელიც აკოდირებს ტრანსმემბრანულ ცილა მეკელინს. *TMEM67* გენის პათოგენური ვარიანტები ასოცირებულია ფართო სპექტრის კლინიკურ გამოვლინებებთან, კერძოდ: მე-6 ტიპის ჟუბერის სინდრომი (JBTS6), მე-11 ტიპის ნეფრონოფტიზი (NPHP11), ბარდე-ბიდლის სინდრომი (BBS), COACH სინდრომი და მე-3 ტიპის ლეტალური მეკელის სინდრომი (MKS3).

ჩვენ აღვწერთ 3 წლის ბიჭის შემთხვევას, რომელსაც აღენიშნება ჟუბერის სინდრომის და ნეფრონოფტიზისთვის დამახასიათებელი ნიშნები. პრენატალური ულტრასონოგრაფიული კვლევით საყურადღებო იყო თირკმლის ცისტური დაავადება. დაბადებისას გამოიხატა რესპირატორული დისტრესი, ტაქიპნოე და ანემია. ულტრაბგერითი კვლევით გამოვლინდა ჰიპერექოგენური ღვიძლი და ზომიერად გადიდებული თირკმელები არასათანადო კორტიკომედულარული დიფერენციაციით და სხვადასხვა ზომის მრავლობითი ანექოგენური უბნებით, რის გამოც დაბადებიდან მე-10 დღეს პაციენტი გადაიყვანეს პერიტონიულ დიალიზზე. შემდგომში საყურადღებო გახდა ჰიპოტონია, ტაქიკარდია, ბრადიპნოე, ნისტაგმი და ოკულომოტორული აპრაქსია. ოფთალმოლოგიური გასინჯვით დადგინდა ბადურის კოლობომები, ხოლო თავის ტვინის მრტ კვლევით გამოვლინდა "მოლარული კბილის ნიშანი". ამჟამად პაციენტს აღენიშნება ზრდისა და განვითარების მძიმე შეფერხება, ასოცირებული მიკროცეფალია და მუდმივად საჭიროებს პერიტონიულ დიალიზს.

პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური ანალიზი - მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), სადაც გამოვლინდა *TMEM67* გენის ორი ჰეტეროზიგოტური ვარიანტი c.1646G>C, p.Arg549Pro და c.2720G>T, p.Gly907Val. ჩვენი ცოდნით დღემდე ლიტერატურაში არაა აღწერილი ასეთ ადრეულ ასაკში გამოვლენილი NPHP-ის და JBTS-ის კომბინირებული ფენოტიპი ასოცირებული მიკროცეფალიით.

აღნიშნული შემთხვევა აფართოვებს *TMEM67* გენით გამოწვეული დაავადების ფენოტიპურ სპექტრს და ხაზს უსვამს პირველადი წამწამოვანი აპარატის მნიშვნელობას განვითარების პროცესში, ნეირონების ზრდაში, სიგნალის გადაცემაში და უჯრედების პროლიფერაციაში.



A B C

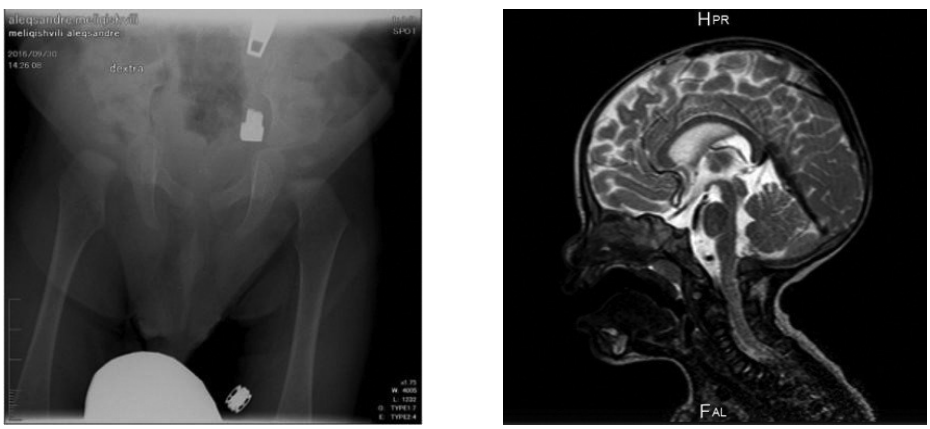
სურათი 1. თავის ტვინის მრტ სურათი, სადაც ჩანს "მოლარული კბილის ნიშანი". A - AX T2; B - COR T1; C - SAG T1.

A B C

სურათი 2. თირკმელების და ღვიძლის ულტრაბგერითი კვლევა 3 წლის ასაკში. თირკმელების არასათანადო კორტიკომედულარული დიფერენციაცია და მრავლობითი პოლიცისტური დისპლაზია (A,B); ფიბროზისთვის დამახასიათებელი ჰიპერექოგენური ღვიძლი (C).

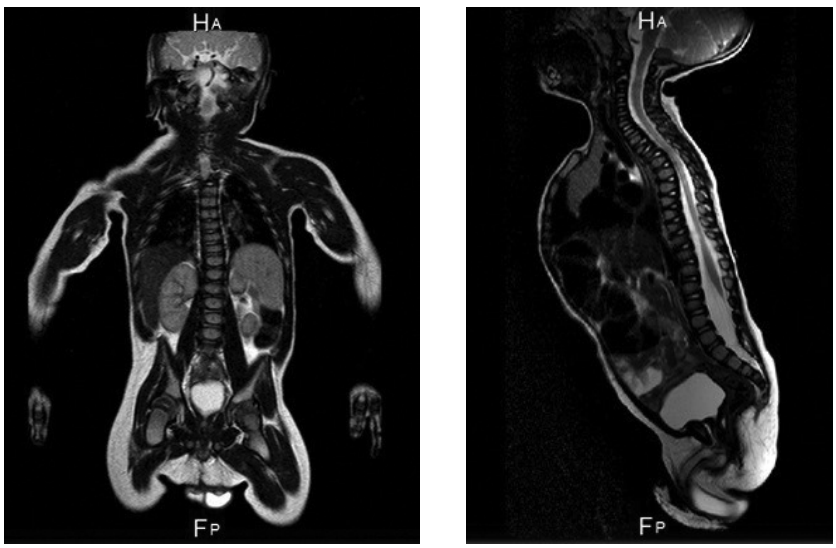
გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T., Melikishvili G., Kherkheulidze V., Melikishvili A., Davitaia T. Expanded phenotype of *TMEM67* gene mutation: a case report. Georgian Medical News. 2017 Jun; (267):100-103

ნაჩვენებია, რომ *LBX1* თამაშობს მნიშვნელოვან როლს ნეირონული და კუნთოვანი ქსოვილების განვითარებაში ცხოველთა მოდელებში. მისი ფუნქცია ადამიანებში ჯერ კარგად არ არის შესწავლილი. *LBX1* გენი მოისაზრება, როგორც კანდიდატი გენი იდიოპათიური სქოლიოზის განვითარებაში. ამჟამად ლიტერატურაში აღწერილია 10q24.31-q24.32 უბნის მიკროდუპლიკაციის ერთადერთი შემთხვევა, რომელიც მოიცავს მხოლოდ *LBX1* გენს. ჩვენ აღვწერთ მეორე პაციენტს, რომელსაც დაუდგინდა იზოლირებულად *LBX1* გენის მომცველი 10q24.31-q24.32 უბნის დე ნოვო მიკროდუპლიკაცია; პაციენტს აღენიშნება თანდაყოლილი სქოლიოზი, ხერხემლის ანომალია, ზურგის კუნთების ჰიპოტროფია, უხეში სახის ნაკვთები და ფსიქომოტორული განვითარების შეფერხება. მაშასადამე, ჩვენი პაციენტის შემთხვევა წარმოადგენს დამატებით მტკიცებულებას *LBX1* გენის ნეირონული და კუნთოვანი განვითარების პროცესში მონაწილეობის შესახებ და ვთავაზობთ ახალი მომიჯნავე გენის დუპლიკაციის სინდრომის გამოყოფას.



A B

სურათი 1. 8 თვის ასაკში ჩატარებული მენჯის რენტგენოგრაფია, სადაც ნაჩვენებია ბარძაყის ძვლის თავის ჰიპოპლაზია (A). თავის ტვინის მრტ სურათი, სადაც ნაჩვენებია არნოდლ-ჩიარის ანომალია (B).



A B

სურათი 2. ხერხემლის მრტ სურათი, სადაც ნაჩვენებია სქოლიოზი (A,B).

გამოყენებული ლიტერატურა: Tkemaladze T. Microduplication of 10q24.31-q24.32 involving *LBX1* gene: delineation of a new contiguous gene duplication syndrome. *Proc. of Geo. Acad. Sci*. 2019, Vol.45, N5- 6:509-514

გასული ათწლეულის განმავლობაში მოლეკულურ-გენეტიკური ტესტირების ტექნოლოგიების მიღწევებმა მედიცინას ზუსტი დიაგნოზის უფრო მაღალი მაჩვენებლის მიღწევის საშუალება მისცა. ამავდროულად, გაფართოებული გენეტიკური ტესტის მეთოდები, როგორიცაა გენის პანელები და მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), იძლევა ორმაგი დიაგნოზის გამოვლენის საშუალებას, რაც შეიძლება გამოგვრჩეს ტარგეტული გამოკვლევების დროს. ნანახი გენეტიკური ვარიანტების სწორი ინტერპრეტაცია დიდწილად განპირობებულია პაციენტების დეტალური კლინიკური და ბიოქიმიური შეფასებით.

ჩვენ აღვწერთ 4 წლის ბიჭის შემთხვევას, რომელსაც აღენიშნება განვითარების გლობალური შეფერხება, წონის მატების პრობლემა, მარცხენა თირკმლის ჰიპოპლაზია, ჭარბი ნერწყვდენა და წონის მატების პრობლემა. ფიზიკური გასინჯვით საყურადღებო იყო ბრანქიალური ფისტულა, პერიაურიკულური წანაზარდი, დაბლა მდგომი ყურები, კრიპტორქიზმი, თხელი ტუჩები, გამოწეული შუბლი და ქვემოთ დახრილი ტუჩის კუთხეები. კლინიკური სურათი შეესაბამებოდა ბრანქიოტორენალურ სინდრომს (BORS), თუმცა სახის დისმორფიის გამო ასევე საეჭვო იყო ქოფინ-სირისის სინდრომი.

პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური ანალიზი - მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), სადაც გამოვლინდა შემდეგი ცვლილებები: (1) *EYA1* გენის მომცველი ჰეტეროზიგოტური პათოგენური დელეცია, რომელიც ადასტურებს BORS-ის დიაგნოზს და (2) ფენილკეტონურიასთან (PKU) ასოცირებული *PAH* გენის ორი ჰეტეროზიგოტური პათოგენური ვარიანტი: p.Thr380Met და p.Ala300Ser. მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით გამოითქვა ვარაუდი ორმაგი დიაგნოზის შესახებ.

აღსანიშნავია, რომ ბავშვთა ნეიროტრანსმიტერული დარღვევების მონაცემთა ბაზის მიხედვით (biopku.org) p.Thr380Met ალელს გააჩნია 28%-იანი ნარჩენი ფერმენტული აქტივობა, ხოლო p.Ala300Ser ალელს - 65%, რაც შეესაბამება ორგანიზმში ფერმენტის საერთო აქტივობის დაახლოებით 46%-ს. ამგვარი ფერმენტული აქტივობა ასიმპტომური ინდივიდის ჰეტეროზიგოტურ მადგომარეობასთან თავსებადია. ჩატარდა სისხლში ფენილალანინის კონცენტრაციის რაოდენობრივი ანალიზი, სადაც გამოვლინდა ნორმალური მაჩვენებელი (17 მგ/ლ, N - <27). *PAH* ვარიანტების კუმულაციური ფერმენტული აქტივობის და ბიოქიმიური მარკერის არარსებობის გათვალისწინებით გამოირიცხა PKU-ს დიაგნოზი. WES წარმოადგენს პირველი რიგის დიაგნოსტიკურ კვლევას ნეიროგანვითარების მქონე ბავშვებში და სხვადასხვა გენის პათოგენური ვარიანტის დეტექცია პირდაპირ არ ადასტურებს დიაგნოზს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც საქმე ეხება ფერმენტოპათიებს, როგორიცაა ფენილკეტონურია, სადაც ფენოტიპის გამოსავლენად მნიშვნელოვანია ფერმენტის ზღვრული რაოდენობის არსებობა.

აღწერილი შემთხვევა ხაზს უსვამს გენეტიკური ვარიანტების ინტერპრეტაციის მნიშვნელობას კლინიკური და ბიოქიმიური შედეგების კონტექსტში და აღნიშნავს, თუ რაოდენ მნიშვნელოვანია ფენოტიპ-გენოტიპის და გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის გათვალისწინება ზუსტი დიაგნოზის დადგენის თვალსაზრისით.

სურათი 1. პაციენტის სურათები, სადაც ჩანს დამახასიათებელი დისმორფია: ბრანქიალური ფისტულა, პერიაურიკულური წანაზარდი, დაბლა მდგომი ყურები, თხელი ტუჩები, გამოწეული შუბლი, ქვემოთ დახრილი ტუჩის კუთხეები და ჭარბი ნერწყვდენა.

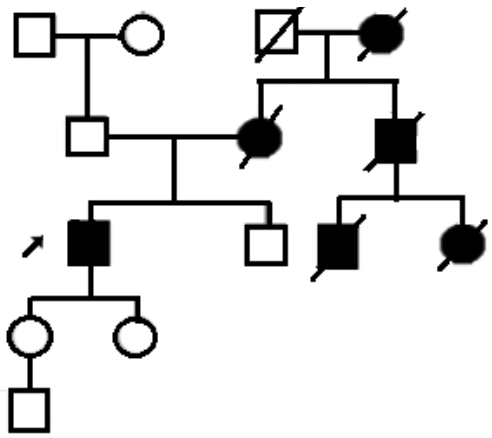
გამოყენებული ლიტერატურა: Abashishvili L., Bregvadze K., Abzianidze E., Tkemaladze T. Interpreting genetic variants in the context of dual diagnosis in a patients with developmental delay. EuroNDD - First European Workshop on Interdisciplinary Perspectives for Rare Genetic Neurodevelopmental Disorders, 20-21 April, 2023, Amsterdam, Netherlands

კრეიტცფელდ-იაკობსის სინდრომის (CJD) დიაგნოზირება პაციენტის გარდაცვალებამდე რთულია, რაც განპირობებულია დაავადების იშვითი ბუნებით, არასპეციფიკური სიმპტომებით და დაბალი კლინიკური ეჭვით. მემკვიდრული პრიონული დაავადება შეადგენს ყველა პრიონული დაავადების შემთხვევათა დაახლოებით 10-15%-ს და ასოცირებულია *PRNP* გენის მუტაციებთან, რომელიც აკოდირებს პრიონის ცილას.

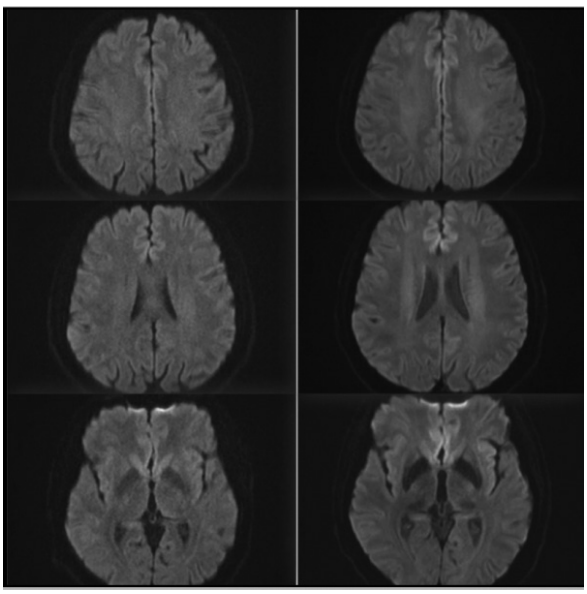
ჩვენ აღვწერთ CJD-ის მქონე 46 წლის მამაკაცს იშვიათი მუტაციით *PRNP* გენში. პაციენტს ბოლო 4 თვე აღენიშნებოდა ფოტოფობია, დიპლოპია, კოორდინაციის დარღვევა, ატაქსია, დიფუზური მიოკლონუსი, ხასიათის ცვლილებები და კოგნიტიური რეგრესი. საყურადღებო იყო ოჯახური ისტორია: პაციენტის დედა, ბებია დედის მხრიდან, ბიძა დედის მხრიდან და ორი ბიძაშვილი დედის მხრიდან გარდაიცვალნენ მსგავსი სიმპტომებით. ოჯახური ისტორიის და კლინიკური სიმპტომების გამო ეჭვი მიიტანეს პრიონულ დაავადებაზე, რის გამოც მოხდა პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია შემდგომი გამოკვლევების მიზნით.

თავის ტვინის მრტ კვლევით გამოვლინდა ‘cortical ribbon sign’ ქერქის ატროფიის გარეშე. გამოირიცხა დემენციის ყველა სხვა შესაძლო მიზეზი, ელექტროენცეფალოგრამაზე არ გამოვლინდა დარღვევები, ხოლო თავზურგტვინის სითხეში არ აღმოჩნდა 14-3-3 ცილა. პაციენტს ჩაუტარდა *PRNP* გენის სექვენირება, სადაც გამოვლინდა ჰეტეროზიგოტური c.532G>A, p.Asp178Asn პათოგენური ვარიანტი. პაციენტის შვილებს ჩაუტარდათ გენეტიკური კონსულტაცია აღნიშნული მუტაციის მემკვიდრულად მიღების 50%-იანი რისკის შესახებ, რის შემდეგაც მათ უარი განაცხადეს გენეტიკურ ტესტირებაზე.

ჩვენ მიერ აღწერილი შემთხვევა წარმოადგენს CJD-ის პირველ გენეტიკურად დადასტურებულ შემთხვევას საქართველოში. აღნიშნული შემთხვევა ხაზს უსვამს დეტალური კლინიკური შეფასების, გამომსახველობითი კვლევების და ოჯახური ისტორიის ანამნეზის შეკრების მნიშვნელობას, როდესაც სწრაფად პროგრესირებადი დემენციის გამო საეჭვოა პრიონული დაავადება. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება ფატალურია და არ არსებობს პრევენციული ღონისძიებები ასიმპტომური ინდივიდებისთვის, გენეტიკური ანალიზი გენეტიკური კონსულტაციის საშუალებას იძლევა, რათა ინდივიდებმა ინფორმირებული გადაწყვეტილება მიიღონ კასკადური ტესტირების შესახებ.



სურათი 1: ოჯახის საგვარტომო ნუსხა.



სურათი 2: თავის ტვინის მრტ სურათი, სადაც ჩანს პრიონული დაავადებისთვის დამახასიათებელი ე.წ. 'cortical ribbon sign'.

გამოყენებული ლიტერატურა: Akiashvili N., Abashidze A., Tkemaladze T., Jajanidze L. Familial Prion Disease: Case Report And Role Of Genetic Testing In Suspected Familial Disease. (accepted for publication)

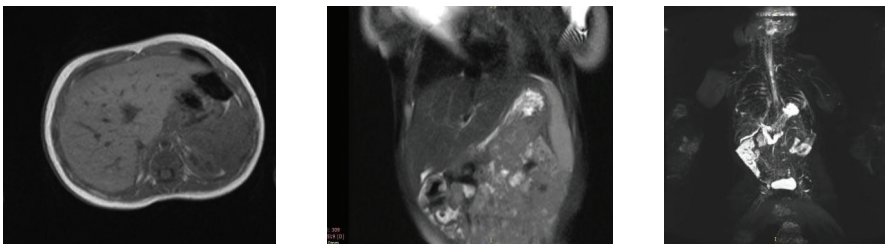
ღვიძლის მწვავე უკმარისობა (ALF) წარმოადგენს იშვიათ მდგომარეობას, როდესაც ადგილი აქვს ღვიძლის ფუნქციის მკვეთრ გაუარესებას, რასაც ხშირად თან ახლავს ენცეფალოპათია და სიკვდილის მაღალი რისკი (55%-70%). ახალშობილებში ALF-ის მთავარ მიზეზს წარმოადგენს ინფექციები და მეტაბოლური დაავადებები, ხოლო უფრო მოზრდილ ბავშვებში იგი ძირითადად გამოწვეულია სხვადასხვა ტოქსიკური ნივთიერებებით. ადრეული დიაგნოზი და დროული ინტერვენცია ზრდის კეთილსაიმედო გამოსავალს.

ჩვენ აღვწერთ ALF-ის მქონე 6 თვის ბავშვის შემთხვევას, რომელსაც აღენიშნება ღვიძლის მწვავე უკმარისობა. დაბადებიდან მალევე ახალშობილს განუვითარდა სიყვითლე, რასაც გახანგრძლივებული ხასიათი ჰქონდა, თუმცა მკურნალობა არ დასჭირვებია. 2 თვის ასაკში მოხდა ბავშვის ჰოსპიტალიზაცია მაღალი სიცხის, ხველის, სურდოს და ლეთარგიის გამო. ფიზიკური გასინჯვით საყურადღებო იყო მცირედ გამოხატული ჰეპატოსპლენომეგალია, პრურიტი, ხოლო ჩატარებული ანალიზებით გამოვლინდა ღვიძლის ტრანსამინიდაზების, ლაქტატის და ამიაკის მაღალი მაჩვენებელი, ასევე ანემია და თრომბოციტოპენია. ვირუსების, იმუნური მარკერების, იმუნოგლობულინების, ანიმოჟავების და ორგანული მჟავების ანალიზით საყურადღებო ცვლილებები არ გამოვლენილა. ღვიძლის ბიოფსია არ ჩატარდა მშობლის თანხმობის არარსებობის გამო. მდგრადი ანემიის და თრომბოციტოპენიის გამო პაციენტს რამდენჯერმე გადაესხა ერითროციტების მასა. კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე ეჭვი მიიტანეს თანდაყოლილ მეტაბოლურ დაავადებაზე, რის გამოც ჩატარდა მეტაბოლური დაავადებების გამომწვევი გენების პანელი (188 გენი), თუმცა აღნიშნული ანალიზით პათოგენური ცვლილებები არ აღმოჩნდა. დაავადების პროგრესული ხასიათის გამო ჩატარდა მეორე გენეტიკური ანალიზი - მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), სადაც გამოვლინდა *ABCB11* გენის ჰომოზიგოტური c.3055A>G p. (Arg1019Gly) ვარიანტი.

აღნიშნული ვარიანტი არ არის აღწერილი სამედიცინო ლიტერატურაში ანდა დაავადებასთან დაკავშირებული ვარიაციების მონაცემთა ბაზაში, ხოლო უმეტესი *in silico* პროგრამების (MuttaTester, SIFT, PolyPhen) მიხედვით ვარიანტი არის დამაზიანებელი. *ABCB11* გენის პათოგენური ვარიანტები ასოცირებულია მე-2 ტიპის პროგრესულ ოჯახურ ინტრაჰეპატურ ქოლესტაზთან (PFIC2). ჩვენი პაციენტის კლინიკური გამოვლინება თავსებადია PFIC2-თან. მას მიეცა ღვიძლის ტრანსპლანტაციის რეკომენდაცია, ქირურგიული ჩარევა ვერ განხორციელდა დონორის არარსებობის გამო. პაციენტი 6 თვის ასაკში გარდაიცვალა.

აღნიშნული შემთხვევა საყურადღებოა რამდენიმე ფაქტორის გამო: (1) იგი აფართოებს PFIC2-თან ასოცირებული *ABCB11* გენის მუტაციურ სპექტრს; (2) მიუთითებს, რომ ALF, განსაკუთრებით, ნეონატალურ და პედიატრიულ ასაკში,

შეიძლება გამოწვეული იყოს თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევებით; (3) იმ შემთხვევაში, თუ გენების პანელის კვლევა არაინფორმაციულია, ხოლო პაციენტის სიმპტომები კვლავ აქტუალური, საჭიროა უფრო ფართო გენეტიკური ანალიზის ჩატარება, როგორიცაა WES; (4) WES წარმოადგენს პირველი რიგის კვლევას აუხსნელი და პროგრესულად მიმდინარე დაავადებების დროს.



A B C

სურათი 1. მუცლის ღრუს მაგნიტორეზონანსული კვლევა, სდაც ჩანს ჰეპატომეგალია ქსოვილის ფოკალური დაზიანების გარეშე (A,B). ქოლანგიოპანკრეატოგრაფიით ინტრაჰეპატური და ექტრაჰეპატური სანაღვლე გზები ობსტრუქცია არ აღინიშნება (C).

გამოყენებული ლიტარატურა: Fikria Zhvaniya, Tinatin Tkemaladze, Giorgi Kvicinadze, Nino Sanodze. Case report of acute hepatic failure in 2-month-old infant. SAGE Open Medical Case Reports (მიღებულია დასაბეჭდად).

MSMO1 დეფიციტი წარმოადგენს აუტოსომურ-რეცესიულ დისტალური ქოლესტერინის მეტაბოლიზმის დარღვევით მიმდინარე დაავადებას, რომლის მხოლოდ 5 შემთხვევაა აღწერილი სამედიცინო ლიტერატურაში. დაავადებას იწვევს MSMO1 გენის მისენს ვარიანტები, რომელიც აკოდირებს მეთილსტეროლ მონოოქსიდაზა 1-ს, რაც იწვევს მეთილსტეროლების დაგროვებას. კლინიკურად დაავადებას ახასიათებს ზრდის და განვითარების შეფერხება, კატარაქტა, მიკროცეფალია, ფსორიაზიფორული დერმატიტი და იმუნური სისტემის დისფუნქცია. ნანახია, რომ მკურნალობა ქოლესტერინის ორალური დანამატით და სტატინებით აუმჯობესებს ბიოქიმიურ, იმუნურ და კანისმიერ გამოვლინებებს.

ჩვენ ავღწერთ და-ძმის შემთხვევას, რომელთა მშობლები იმყოფებიან ახლონათესაურ კავშირში. სხვა დანარჩენ ტიპიურ გამოვლინებებთან ერთად ჩვენს პაციენტებს აღენიშნებათ აქამდე აუღწერელი კლინიკური ნიშნები, რაც მოიცავს პოლიდაქტილიას, ალოპეციას და სპასტიურობას. ჩატარდა მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES), სადაც გამოვლინდა MSMO1 გენის აქამდე აუღწერელი ჰომოზიგოტური c.548A>C, p.(Glu183Ala) ვარიანტი.

სხვა ავტორების მიერ უკვე გამოყენებული მკურნალობის ალგორითმის მსგავსად, ჩვენ დავიწყეთ მკურნალობა ორალური ქოლესტერინის დანამატით, სტატინებით და ნაღვლის მჟავით, ხოლო ტოპიკურად გამოვიყენეთ პეტროლატუმზე დამზადებული ქოლესტერინის და სტატინის შემცველი ფორმულა. მკურნალობის ფონზე პციენტების ფსორიაზიფორმული დერმატიტი და თმის ზრდა მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა. არც ჩვენს და არც მანამდე აღწერილ პაციენტებში მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ნევროლოგიური გამოვლინებების მხრივ არ მომხდარა, რაც გვაფიქრებინებს იმაზე, რომ სისტემური ქოლესტერინის მიწოდება ვერ გადალახავს ჰემატოენცეფალურ ბარიერს.

აღნიშნული შემთხვევა საყურადღებოა რამდენიმე ფაქტის გამო: ჩვენ ავღწერთ უკიდურესად იშვიათ დაავადებას, რომელიც პოტენციურად ნაწილობრივ განკურნებადია; ჩვენს პაციენტებს აღენიშნებათ დაავადებასთან ასოცირებული ახალი ფენოტიპური ნიშნები, რაც მოიცავს პოლიდაქტილიას, ალოპეციას და სპასტიურობას; პაციენტებთან ნანახი მუტაციის ტიპი არაა აღწერილი სამედიცინო ლიტერატურაში, რაც აფართოებს დაავადების მუტაციურ სპექტრს. დაავადების უკიდურესად იშვიათი ბუნებიდან გამომდიარე ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ MSMO1 დეფიციტზე ეჭვი მიტანილ უნდა იქნას ნებისმიერ ინდივიდში, რომელსაც აღენიშნება ნეიროგანვითარების შეფერხება და რეზისტენტური ფსორიაზიფორმული ან იქტიოზიფორმული დერმატიტი მსხვრევად თმასთან, ალოპეციასთან და სხვა თანდაყოლილ ანომალიებთან ერთად. დაბოლოს, აღნიშნული შემთხვევა ხაზს უსვავს WES-ის დიაგნოსტიკურ სარგებელს განვითარების შეფერხების, გონებრივი უნარშეზღუდულობის და მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალიების მქონე პაციენტებში.

A B C D

სურათი 1. უფროსი ძმა. (A) ალოპეცია. (B) დიდი ზომის ფაშარი და ვერუკოზული, კარგად შემოსაზღვრული ბალთა მარცხენა მუხლზე. (C,D) ერითემული ბალთები დაფარული სქელი ყვითელი ქერცლით ორივე ხელის მტევნის დორსალურ ზედაპირზე.

A B C D

სურათი 2. უმცროსი და. (A) ალოპეცია და ერითემული ბალთები მოყვითალო-ყავისფერი ფირფიტოვანი აქერცლით პირისირგვლივ არეზე. (B) ფირფიტოვანი ქერცლი სკალპზე. მცირე თმოვან მონაკვეთებზე თმა მშრალი და მყიფეა. (C) მარცხენა ფეხის პრეაქსიალური პოლიდაქტილია და სახსრების კონტრაქტურები. (D) მარცხენა ტერფის რენტგენი, სადაც ნაჩვენებია აბნორმულად განიერი ცერა თითი. პოლიდაქტილიის ქირურგიული კორექცია მოხდა 3 თვის ასაკში.

A B C D

სურათი 3. კანისმიერი გამოვლინებების გაუმჯობესება უფროს ძმასთან. (A, B, C) მუხლზე ვერუკოზული ბალთის, ერითემის და ხელზე ქერცლის გაუმჯობესება. (D) ტერმინალური თმის ზრდა მკურნალობის დაწყებიდან 2-3 კვირის შემდეგ.

გამოყენებული ლიტერატურა: Tinatin Tkemaladze, Eirik Bratland, Kakha Bregvadze, Teona Shatirishvili, Nino Tatishvili, Elene Abzianidze, Gunnar Houge, Sofia Douzgou. MSMO1 Deficiency: a potentially partially treatable, ultrarare neurodevelopmental disorder with psoriasiform dermatitis, alopecia and polydactyly. Clin Dysmorphol. 2023 Jul;32(3):48-95

ინდექსი

ა

ადენოზინ დეამინაზას დეფიციტი 23
ალპორტის სინდრომი 28
ანგელმანის სინდრომი 53, 176, 178, 208
ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდები 59
არადიაგნოზირებული დაავადებების საერთაშორისო ქსელი 97, 107
არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი 79
არასრული ამილოგენეზი 30
არეი 39, 41, 49, 52
ასლის რიცხვის ვარიანტი 39
აქონდროპლაზია 73
აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაცია 59, 66, 73,
ახალშობილთა სკრინინგი 79, 81. 88, 90

ბ

ბალანსირებული 41, 42, 44, 87
ბიოინფორმატიკა 53
ბიოლოგიური რესურსების ცენტრები 153, 158

გ

გალაქტოზემია 23
განვითარების შეფერხება 39, 101, 141, 178, 200, 206, 208, 212, 220, 228
განმეორება-პრაიმირებული პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია 39
გენეტიკური ბიობანკების ტელეთონის ქსელი 153
გენეტიკური კონსულტაციის აკრედიტაციის საბჭო 97, 99
გენეტიკური კონსულტაციის ამერიკის ბორდი 97, 100
გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების საქართველოს ფონდი 137, 168, 145
გენომის რედაქტირება 63
გენური თერაპია 69
გლობალური კომისია 107
გონებრივი შეზღუდული შესაძლებლობები 178, 192, 194, 200, 206, 208
გოშეს დაავადება 23

დ

დეცენტრალიზებული კლინიკური კვლევები 163, 168
დიუშენის და ბეკერის 28

ე

ედვარდსის სინდრომი 45
ევრისდი 74
ევროკავშირის იშვიათ დაავადებათა ექსპერტთა კომიტეტი 113
ევროკომისიის ჯანმრთელობისა და მომხმარებელთა დაცვის გენერალური დირექტორატი 125
ევროპის ბიობანკი 159
ევროპის ერთობლივი პროგრამა 113, 137
ევროპის მედიკამენტების სააგენტო 59
ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები 71
ეპიგენეტიკური მექანიზმების მენდელისეული დაავადებები 53
ერთეული ნუკლეოტიდური ვარიანტი 39
ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი 39
ეროვნული სტრატეგიები 113
ეროვნული გეგმები 113

თ

თანდაყოლილი ანომალიები 39
თეი-საქსის დაავადება 23
თრომბოციტოპენია 23, 180

ი

ივაკაფტორი 59, 66
ინ ვიტრო განაყოფიერება 79, 87
ინდუცირებული ღეროვანი უჯრედები 59, 71
იშვიათ დაავადებათა ევროკავშირის ექსპერტთა კომიტეტი 113, 153
იშვიათი დაავადებების ევროპის სარეგისტრაციო ინფრასტრუქტურა 153
იშვიათი დაავადებების ევროპული ორგანიზაცია 137, 144
იშვიათი დაავადებების ეროვნული ორგანიზაცია 137, 143, 144, 170
იშვიათი დაავადების კვლევის საერთაშორისო კონსორციუმი 113, 163, 167

კ

კერნს-სეიერის სინდრომი 32
კილობასი 39
კისრის ნაოჭის გამჭვირვალობა 79
კლაინფელტერის სინდრომი 45
კუნთოვანი დისტროფია 28, 68

ლ

ლაკრიმო-აურიკულო-დენტო-დიგიტალური 182
ლებერის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათია 32
ლეიცინოზი 23
ლიზოსომური დაგროვების დაავადება 59, 61
ლუმაკაფტორი 59, 66

მ

მაროტო-ლამის სინდრომი 65
მარფანის სინდრომი 26
მეგაბასი 39
მეთილირება სპეციფიკური რაოდენობრივი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია 39, 42
მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი 23
მენკეს დაავადება 28
მიკრო რნმ 59, 63, 68
მიკროცეფალური პრიმორდიალური ტანდაბლობა 192
მიოტონური დისტროფია 26, 34
მორქიოს სინდრომი 184
მრავალჯერად ლიგაციაზე დამოკიდებული ზონდის ამპლიფიკაცია 39, 42
მუკოპოლისაქარიდოზი 65, 184, 204
მუკოპოლისაქარიდოზის IVA ტიპი 184
მყიფე X სინდრომი 34, 53
მცირე ინტერფერენტული რნმ 59, 68
მცირე მოლეკულებით თერაპია 62

ნ

ნაგერის სინდრომი 186
ნამგლისებრუჯრედული ანემია 23
ნაყოფის სისხლის აღება 79, 86
ნეიროენდოკრინული სიმსივნე 189
ნეიროფიბრომატოზი ტიპი I 26
ნერვული მილის დეფექტები 39, 43, 82

ო

ობოლი დაავადებები 148
ობოლი წამლები
ომაველოქსოლონი 73
ომიკები 52
ონლაინ მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში 13, 16, 55, 163

ორკამბი 66
ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმური ცილა A 79, 82

პ

პაპილონ-ლეფევრი 190
პატაუს სინდრომი 45
პერსონალიზებული მედიცინა 153
პერსონალიზებული მედიცინის საერთაშორისო კონსორციუმი 153, 155
პიგმენტის შეუკავებლობა 30
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია 39
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია რეალურ დროში 39
პომპეს დაავადება 62, 65
პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოზირება 79

რ

რეტის სინდრომი 30, 73, 143

ს

სამედიცინო მეცნიერებათა საერთაშორისო ორგანიზაციების საბჭო 97, 105
სამედიცინო გენეტიკის ევროპის ბორდი 97
საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება 43, 79, 86, 192
სპინალური კუნთოვანი ატროფია 23, 34, 59, 74, 143
სპინოცერებრული ატაქსიის I ტიპი 34
სრული გენომის სექვენირება 51
სრული ეგზომის სექვენირება 51
სტრუქტურული ვარიანტები 51

ტ

ტეზაკაფტორი 59
ტერნერის სინდრომი 45, 200
ტროფინეტიდი 73
ტუბეროზული სკლეროზი 169, 188

უ

უჯრედგარე ვეზიკულები 59, 64

ფ

ფაბრის დაავადება 28, 62
ფაბრის დაავადება α-გალაქტოზიდაზა 65
ფარმაცევტული და სამედიცინო მოწყობილობების სააგენტო 59, 65
ფენილკეტონურია 23, 62, 81, 93, 222
ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია 61-65, 184

ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 3 74
ფლუოროსცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია 39
ფრიდრიხის ატაქსია 59
ფუძე წყვილი 39

ქ

ქორიონული გონადოტროპინი 79, 82, 83
ქორიონული ხაოს სინჯი 79, 82, 84, 85-86
ქოფინ-ლოურის სინდრომი 194
ქრომოსომული მიკროარეის ანალიზი 39, 49-50, 52

შ

შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია 39, 49
შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის არეი
შემდეგი თაობის სექვენირება 39, 208

ჩ

ჩოპრა-აიმელ-გორდონის სინდრომი 212

ც

ცისტური ფიბროზი 20, 23, 62, 66, 143, 169, 196
ციტოგენეტიკის და ციტოგენომიკის ნომენკლატურის საერთაშორისო სისტემა 39, 44
ციფრული ჯანდაცვის ტექნოლოგიები 168-169

ხ

ხელოვნური ინტელექტი 59, 66

ჯ

ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი 97, 106, 116, 119, 148, 167, 171
ჯანმრთელობის წიგნიერების ინტეგრირებული მოდელი 137, 140

ჰ

ჰანტერის სინდრომი 65
ჰანტინგტონის დაავადება
ჰარლერის სინდრომი 65
ჰემატოენცეფალური ბარიერი 59, 64
ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია 59, 71
ჰემოფილია 28, 71
ჰიპერტრიქოზი 30
ჰიპერქოლესტეროლემია 26
ჰიპოფოსფატინემია 30

A

ABGC 97, 100,
ACGC 97
aCGH 39, 51
AI 59, 66
ANKRD17 212
Array 39, 41-42
ASO 59, 63, 68

B

BBB 59, 64
bp 39
BRC 153, 158

C

CA 39, 51
Centogene AG 169
CF 59
CFTR 59
CGH 39, 41
CMA 39, 49
CNV 39, 52
congenital anomalies 51
COVID-19 168
CVS 79

D

DCT 163, 168
DD 39, 51
DECIPHER 167
developmental delay 39, 51
DG SANCO 113, 125
DHT 163, 168
DM 34

E

EBMG 97
EJP 113
EJP RD 97, 104, 137, 146
EMA 59, 65

EpiRARE 137
EPPOSI 137, 145
ERDRI 153, 158
ERT 59
ESCs 59, 71
EUCERD 113, 116-117, 153, 157
EuroBioBank 153, 159
EUROPLAN 116-120
Eurordis 90, 97, 104, 107-108, 116-117, 137, 144, 149
EVs 59, 64

F

F508del 66-67
FA 59, 73
FBS 79, 86-87
FDA 59, 143
FGFR3 26, 59, 74, 182
FISH 39, 41, 198
FRAXA 34

G

G551D 66
GeneMatcher 167
GeRaD 137
Global Cmtc-Ovm Organisation 141

H

hCG 79, 82-83
HD 34
HSCT 59, 71

I

ICPerMed 153
ID 39, 51
IGHMBP2 23, 202
IMHL 137, 140
intellectual disability 51
CIOMS 97, 105
iPSCs 59, 71
IRDiRC 113, 146, 163, 167, 171

ISCN 39, 44, 47
IUGR 79, 86
IVA 59, 67
IVF 59, 67

K

Kb 39
KSS 32

L

LADD 182
LHON 32
LSD 59, 61
LUM 59, 67

M

Matchmaker Exchange 167
Mb 39
MDEMs 39, 53
MELAS 32, 214
Mendelian disorders of the epigenetic machinery 53
MERRF 32
miRNA 59, 68
MLPA 39, 42
MS-qPCR 39, 42
MyGene2 167

N

N=1 166
NBS 79, 81, 88
NGS 39, 42, 51, 53, 82, 198
NIH 97, 106, 143, 148
NIPS 42, 79, 82
N-of-1 166
NORD 137
NP 113
NS 113
NT 79, 82
NTD 39, 43
nuchal translucency 82

O

Omics 155
Orkambi 66
ORPHANET 55, 137, 146

P

PACS2 206
PAPP-A 79, 82-83
PCORI 163, 168
PCR 39
PGD 79
Phenome Central 167
PM 153, 155
PMDA 59, 65

R

Real Time PCR 39
Repeat-primed PCR 39, 42
RPS6KA3 194

S

siRNA 59, 68
Skyclarys 73
SLC9A6 208
SMA 59, 68, 74
SNP 39, 41-42, 51, 180, 200
SNV 39, 51
STAG1 210
SV 39

T

TAR 180
TEZ 59, 67
TNGB 153, 158-159
Trikafta 66

U

UDNI 97, 107, 137, 146
Undiagnosed Diseases Network International 107, 146
Unique 141-142

V

Voxzogo 73-74
VSOP 137, 144

W

WES 39, 51
WGS 39, 51

X

X ტრისომიის სინდრომი 46
XYY სინდრომი 46

46,XX/46,XY ქიმერიზმი 198
9p ქრომოსომის დე ნოვო დუპლიკაცია 200
α-გლუკოზიდაზა 65
β-გლუკოცერებროზიდაზა 65

ეკა კვარაცხელია არის თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, ბიოლოგიის აკადემიური დოქტორი, ვლ. ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის მთავარი მეცნიერ-თანამშრომელი, სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების დამფუძნებელი და ვიცე-პრეზიდენტი. ეკა კვარაცხელიას სამეცნიერო კვლევის ძირითადი ინტერესებია გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური მექანიზმები და ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმების ანალიზი ქრონიკული დაავადებების დროს; მისი კვლევის განსაკუთრებულ ინტერესს წარმოადგენს იშვიათი გენეტიკური დაავადება ცისტური ფიბროზი, რომელზეც მუშაობს 2010 წლიდან. ეკა კვარაცხელიას ხელმძღვანელობით ხორციელდება პროექტები, რომლებიც შეეხება ცისტური ფიბროზის გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ მოდიფიკატორებს. იგი არის არაერთი საერთაშორისო საზოგადოების, მათ შორის, ადამიანის გენეტიკის ევროპის და ამერიკის საზოგადოებების, წევრი.

თინათინ ტყემალაძე არის თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის პროფესორი, კონსულტანტი კლინიკური გენეტიკოსი თბილისის რამდენიმე წამყვან პედიატრიულ კლინიკაში და სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების დამფუძნებელი. მისი განსაკუთრებული ინტერესის სფეროს წარმოადგენს დისმორფოლოგია, ბავშვთა ასაკის ნეირომეტაბოლური და ნეიროგანვითარების შეფერხებით მიმდინარე დაავადებები. იგი არის იშვიათ დაავადებებთან დაკავშირებული რამდენიმე კლინიკური კვლევის მთავარი მკვლევარი, ასევე რამდენიმე ეროვნული და საერთაშორისო სამეცნიერო საგრანტო პროექტის მონაწილე. თინათინ ტყემალაძეს გამოქვეყნებული აქვს მნიშვნელოვანი სამეცნიერო პუბლიკაციები მაღალი რანგის საერთაშორისო ჟურნალებში. 2021 წელს იგი არჩეულ იქნა ევროპის სამედიცინო გენეტიკის საზოგადოების საბჭოს წევრად, ასევე, არადიაგნოზირებული დაავადებების საერთაშორისო ქსელის წევრად. მისი ერთი-ერთი მთავარი პროფესიული მიზანია დაასრულოს იშვათი დაავადებების მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკური ოდისეა.

სამეცნიერო რედაქტორი

ელენე აბზიანიძე არის თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ემერიტუსი პროფესორი, ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორი, მის სახელთანაა დაკავშირებული გენომური მედიცინის სწავლების იმპლემენტაცია და განვითარება თსსუ-ში. იგი არის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის დაარსების ინიციატორი და ხელმძღვანელი (2006-2019), სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების დამფუძნებელი და პრეზიდენტი (2014), ადამიანის გენომის და ეპიგენომის სამეცნიერო ლაბორატორიის დაარსების ორგანიზატორი (2014), საქართველოს ფიზიოლოგთა საზოგადოების და საქართველოს ნეირომეცნიერებათა ასოციაციის ბორდის და არაერთი საერთაშორისო ასოციაციის წევრი. მის სამეცნიერო ინტერესს წარმოადგენს ტკივილის ქცევითი, გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ასპექტები, ასევე, ქრონიკული ანთებითი პროცესების გენეტიკური და ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები. ელენე აბზიანიძეს მიღებული აქვს ღირსების ორდენი (2002, No 05056). იუნესკოს მიერ დაწესებული მეცნიერების მსოფლიო დღესთან დაკავშირებით საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მიერ დაჯილდოებულია საპატიო სიგელით სამეცნიერო მიღწევებისთვის (2017). 2020 წელს თსსუ-ის 90 წლისთავთან დაკავშირებით მიღებული აქვს მადლობის სიგელი საქართველოში უმაღლესი სამედიცინო განათლების სისტემის განვითარებაში შეტანილი წვლილისთვის.

ISBN 978-9941-8-5479-8