

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной
диагностики, генетики и лабораторной генетики)

Оценочные материалы

по дисциплине **Генетика**

Специальность 31.08.42 Неврология

2023г.

1. Перечень компетенций, формируемых дисциплиной (полностью или частично)*

общепрофессиональных (ОПК):

Код и наименование общепрофессиональной компетенции	Индикатор(ы) достижения общепрофессиональной компетенции
ОПК-4	Способен проводить клиническую диагностику и обследование пациентов

2. Виды оценочных материалов в соответствии с формируемыми компетенциями

Наименование компетенции	Виды оценочных материалов	количество заданий на 1 компетенцию
ПК- 4	Задания закрытого типа	25 с эталонами ответов
	Задания открытого типа: Вопросы для собеседования Ситуационные задачи	75 с эталонами ответов

ОПК-4

Задания закрытого типа

Задание 1. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Фенотипические признаки синдрома Клайнфельтера включают:

1. низкорослость, крыловидные складки кожи в области шеи, множественные пигментные родинки, лимфостаз, пороки сердца и крупных сосудов
2. высокий рост, гипергонадотропный гипогонадизм, микроорхидизм, бесплодие, гинекомастия, азооспермия
3. микроцефалия, полидактилия, расщелина губы и неба
4. микрофтальмия, расщелина губы и неба, микроцефалия, полидактилия

Эталон ответа: высокий рост, гипергонадотропный гипогонадизм, микроорхидизм, бесплодие, гинекомастия, азооспермия

Задание 2. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Порок развития, встречающийся как самостоятельно наследуемый порок с аутосомно-доминантным типом передачи, так и как симптом при других синдромах, называется

1. Эктродактилия
2. Крипторхизм
3. Аплазия большого пальца
4. Гидроцефалия

Эталон ответа: Эктродактилия

Задание 3. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

К клиническим признакам синдрома Беквита-Видемана относят

1. Крыловидные складки на шее, монголоидный разрез глаз
2. Короткую шею с избытком кожи и крыловидными складками
3. Гипертелоризм
4. Большую массу при рождении или постнатальное опережение физического развития

Эталон ответа: Большую массу при рождении или постнатальное опережение физического развития

Задание 4. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Показания для проведения кариотипирования:

1. задержка физического и полового развития, гипогонадизм, гипогенитализм;
2. нарушение пуринового и пиримидинового обмена;
3. приобретенные деформации позвоночника и грудины, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия;
4. прогрессивная утрата приобретенных навыков, судорожный синдром, спастические параличи

Эталон ответа: задержка физического и полового развития, гипогонадизм, гипогенитализм

Задание 5. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Симптомокомплекс, включающий микроцефалию, расщелину губы и нёба, полидактилию и поликистоз почек, наиболее характерен для:

1. синдрома Эдвардса;
2. синдрома Дауна;
3. синдрома Вольфа-Хиршхорна;
4. синдрома Патау.

Эталон ответа: синдрома Патау.

Задание 6. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Показания для проведения биохимического исследования не являются:

1. задержка психического развития в сочетании с признаками мочекишечного диатеза;
2. легкая олигофрения, задержка полового созревания;
3. олигофрения в сочетании с общей диспластичностью;
4. мышечная гипертония, гипопигментация, задержка моторного и речевого развития.

Эталон ответа: легкая олигофрения, задержка полового созревания

Задание 7. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Показания для проведения специальных биохимических тестов:

1. умственная отсталость, врожденные пороки развития различных органов и систем;
2. привычное невынашивание;
3. катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии, необычный запах мочи
4. мертворождение в анамнезе

Эталон ответа: катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии, необычный запах мочи

Задание 8. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Биохимическая диагностика показана при:

1. сочетании задержки психомоторного развития с гипопигментацией и необычным запахом мочи, прогрессивном утрачивании приобретенных навыков.
2. гипогенитализме, гипогонадизме,
3. бесплодии;
4. невынашивание беременности

Эталон ответа: сочетании задержки психомоторного развития с гипопигментацией и необычным запахом мочи, прогрессивном утрачивании приобретенных навыков.

Задание 9. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Показания для проведения биохимического исследования:

1. повторные случаи хромосомных перестроек в семье;
2. отставание в физическом развитии, гепатоспленомегалия, непереносимость каких-либо пищевых продуктов;
3. множественные врожденные пороки развития;
4. повторные спонтанные аборт.

Эталон ответа: отставание в физическом развитии, гепатоспленомегалия, непереносимость каких-либо пищевых продуктов

Задание 10. Инструкция: Выберите один правильный ответ. Цитогенетический метод является решающим для диагностики:

1. моногенной патологии с известным первичным биохимическим дефектом;
2. синдромов с множественными врожденными пороками развития;
3. хромосомной патологии;
4. многофакторных болезней

Эталон ответа: хромосомной патологии;

Задание 11. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Секвенирование ДНК - это:

1. идентификация последовательности оснований ДНК;
2. многократное повторение какого-либо участка ДНК;
3. выделение фрагмента ДНК, содержащего изучаемый ген;
4. увеличение числа исследуемых участков ДНК

Эталон ответа: идентификация последовательности оснований ДНК;

Задание 12. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Для получения образцов ДНК не используют:

1. кровь;
2. сыворотку;
3. ворсины хориона;
4. биоптаты кожи, мышц, печени.

Эталон ответа: ворсины хориона;

Задание 13. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Фенотипические признаки синдрома кошачьего крика включают:

1. низкорослость, крыловидные складки кожи в области шеи, множественные пигментные родинки, лимфостаз, пороки сердца и крупных сосудов
2. пренатальная гипоплазия, микроцефалия, преаурикулярные складки, гипотония мышц, значительное снижение реакции на внешнее раздражение и судорожные припадки
3. пренатальная гипоплазия, необычный плач, лунообразное лицо, микроцефалия, мышечная гипотония
4. микрофтальмия, расщелина губы и неба, микроцефалия, полидактилия

Эталон ответа: пренатальная гипоплазия, необычный плач, лунообразное лицо, микроцефалия, мышечная гипотония

Задание 14. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Фенотипические признаки синдрома Лангера-Гидиона включают:

1. умственная отсталость, отсутствие речи, атаксия, приступы беспричинного смеха
2. грушевидный нос, гиперплазия нижней челюсти, множественные хрящевые экзостозы, конические эпифизы, задержка психоречевого развития, умственная отсталость
3. лиссэнцефалия, особенное лицо, умственная отсталость
4. ожирение, мышечная гипотония, гипогонадизм, маленькие кисти и стопы

Эталон ответа грушевидный нос, гиперплазия нижней челюсти, множественные хрящевые экзостозы, конические эпифизы, задержка психоречевого развития, умственная отсталость

Задание 15. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Частый, беспричинный смех, специфичное лицо с гримасой улыбки, повторяющиеся кукольные стереотипные движения, отсутствие речи – характерно для:

1. с. Прадера-Вилли
2. с. Видемана-Беквита
3. с. Вильямса
4. с. Ангельмана

Эталон ответа с. Ангельмана

Задание 16. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагноз муковисцидоза устанавливают на основании:

1. результатов биохимического анализа мочи и крови;
2. данных осмотра офтальмологом, кардиологом и параклинических методов исследования;
3. клинических симптомов, концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости;
4. характерных клинических симптомов, данных электромиографии и определения уровня креатининфосфокиназы в сыворотке крови.

Эталон ответа клинических симптомов, концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости

Задание 17. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии муковисцидоза:

1. хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы;
2. грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, низкий рост, порок клапанов сердца, умственная отсталость;
3. рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул;
4. задержка роста, множественный дизостоз, помутнение роговицы, повышенная экскреция гликозаминогликанов (мукополисахаридов) с мочой.

Эталон ответа рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул

Задание 18. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии нейрофиброматоза:

1. врожденный порок сердца и порок развития лучевой кости и ее производных;

- множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон, сколиоз, глиомы зрительного нерва;
- себорейные аденомы на щеках, депигментированные пятна, «кофейные» пятна, судороги, умственная отсталость;
- анемия, гепатоспленомегалия, «башенный» череп, водянка плода.

Эталон ответа множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон, сколиоз, глиомы зрительного нерва

Задание 19. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии фенилкетонурии:

- двойственное строение наружных половых органов, рвота, дегидратация;
- прогрессирующие бледность и гипотрофия, спленомегалия, выступающие скулы и лобные бугры, «башенный» череп, анемия;
- множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон;
- отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация волос и кожи.

Эталон ответа отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация волос и кожи.

Задание 20. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии синдрома Марфана:

- отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация;
- подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, аномальный рост зубов;
- умственная отсталость, макроорхидизм, длинное лицо, высокий лоб, массивный подбородок, оттопыренные уши.
- Гипертелоризм, брахидактилия, крипторхизм, низкий рост, паховая грыжа умеренная умственная отсталость

Эталон ответа подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, аномальный рост зубов

Задание 21. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии адреногенитального синдрома:

- гипертелоризм, брахидактилия, крипторхизм, низкий рост, паховые грыжи, умеренная умственная отсталость;
- гонады представлены яичками, наружные половые органы сформированы по женскому типу, вторичные половые признаки недоразвиты, кариотип 46, XY;
- прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников;
- умственная отсталость, макроорхидизм, оттопыренные уши, длинное лицо, массивный подбородок.

Эталон ответа прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников

Задание 22. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Этиологические генетические факторы при мультифакториальной патологии:

- действие двух аллелей гена одного локуса;

2. микроделеции и другие микроперестройки какой-либо хромосомы;
3. эффект единичного гена;
4. аддитивный эффект многих генов с различным относительным вкладом каждого в патогенез

Эталон ответа аддитивный эффект многих генов с различным относительным вкладом каждого в патогенез

Задание 23. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Одно из условий проведения массового биохимического скрининга новорожденных:

1. низкая частота гена болезни в популяции;
2. отсутствие методов патогенетического лечения;
3. наличие быстрого, точного, простого в выполнении и недорогого метода диагностики биохимического дефекта;
4. выраженный клинический полиморфизм болезни.

Эталон ответа наличие быстрого, точного, простого в выполнении и недорогого метода диагностики биохимического дефекта

Задание 24. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

К клиническим проявлениям синдрома Элерса-Данло относится:

1. Выраженная умственная недостаточность
2. Гипогликемия
3. Патологическая хрупкость тканей
4. Геморрагический синдром

Эталон ответа Патологическая хрупкость тканей

Задание 25. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Задержка роста, сопровождающаяся лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами характерна для:

1. Муковисцидоза
2. Митохондриального заболевания
3. Гликогенозов
4. Нейрофиброматоза

Эталон ответа Митохондриального заболевания

ОПК- 4:

Задания открытого типа:

Задание 1 Определение понятия хромосомных болезней

Эталон ответа: Хромосомные болезни - большая группа наследственных болезней с множественными врожденными пороками развития. В их основе лежат хромосомные или геномные мутации. Эти два разных типа мутаций для краткости объединяют термином «хромосомные аномалии»

Задание 2 Определение точковых мутаций

Эталон ответа Однонуклеотидные замены и небольшие делеции можно определить с помощью гибридизации образца ДНК с аллельспецифичными олигонуклеотидными пробами и проведения аллельспецифической ПЦР. Для проведения флюоресцентной ПЦР, в которой аллели будут отличаться цветом флюоресценции, можно подобрать

универсальные праймеры и аллельспецифичные зонды. Если аллельспецифичные пробы подобрать стык в стык, а их концы снабдить универсальными праймерами, то можно провести простую или мультиплексную лигазозависимую амплификацию. Кроме того, в большинстве случаев с помощью компьютерного анализа последовательности ДНК можно обнаружить, что исследуемый полиморфизм изменяет последовательность, специфичную для одной из сотен известных в настоящий момент бактериальных рестриктаз

Задание 3 Определение протяженных делеций

Эталон ответа: Протяженные делеции - одни из самых сложных мутаций не только для поиска новых, но и для определения в диагностических целях уже известных. Часто их определяют по отсутствию гибридизационного сигнала или его ослаблению в различных приложениях - от гибридизации по Саузерну до анализа цитогенетических препаратов с помощью флюоресцентных зондов. Для клинической диагностики разрабатывают методики на основе ПЦР с оценкой сравнительной интенсивности получаемых ампликонов.

Задание 4 Определение тандемных повторов

Эталон ответа: Для определения числа тандемных повторов в большинстве случаев достаточно проведения анализа полиморфизма длины амплифицированных фрагментов с помощью электрофореза в акриламидном геле или капиллярного электрофореза. Реже требуется использование гибридизационных техник, таких как гибридизация по Саузерну.

Задание 5 Сравнительная геномная гибридизация (Comparative Genomic Hybridization — CGH)

Эталон ответа: CGH — конкурентная гибридизация *in situ* на нормальных метафазных пластинках здорового человека двух геномных ДНК-библиотек. Одна из них получена из анализируемой ткани, вторая — из контрольного образца, взятых в эквимоллярных количествах и меченных разными флюорохромами. Современные модификации метода позволяют провести гибридизацию не только на метафазных хромосомах, но и на микрочипах, представленных наборами клонированных фрагментов ДНК. Такой вариант гибридизации известен как матричная CGH (array CGH). Источником анализируемой ДНК могут быть любые ядродержащие клетки организма: лимфоциты периферической крови, фибробласты, клетки амниотической жидкости и хориона, отдельные бластомеры или полярные тельца, а также образцы опухолевой ткани. Для исследования может быть доступен и архивный материал, зафиксированный в формалине и заключенный в парафиновые блоки, в качестве источника ДНК для контрольной библиотеки, как правило, используют лимфоциты периферической крови мужчины.

Задание 6 Гены предрасположенности

Эталон ответа: Гены предрасположенности — это мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания

Задание 7 Метод Масс-спектрометрии.

Эталон ответа: Метод масс-спектрометрии относится к тонким физическим методам и основан на измерении отношения массы заряженных частиц (ионов) к их заряду. В качестве матрицы, которая подвергается лазерному облучению (MALDI), выступают молекулы

ДНК, в которых любые изменения (мутации, аллельные варианты) приводят к изменению массы. Метод достаточно трудоемок, требует высококвалифицированного персонала. В то же время метод обладает рядом несомненных преимуществ: позволяет проводить анализ большого числа ДНК-проб с высокой скоростью и производительностью.

Задание 8 Аномалии половых хромосом

Эталон ответа: Анеуплоидии по половым хромосомам, как правило, характеризуются более мягкими клиническими симптомами по сравнению с дисбалансом числа аутосом. У человека они представлены моносомией по хромосоме X и различными вариантами полисомий по половым хромосомам. Полисомии по половым хромосомам Это большая группа хромосомных болезней, представленная различными комбинациями дополнительных X- или Y-хромосом, а в случаях мозаицизма - комбинациями разных клонов. Общая частота полисомии по X- или Y-хромосомам среди новорожденных составляет 1,5:1000-2:1000. В основном это полисомии XXX, XXY и XYY. Мозаичные формы составляют примерно 25%

Задание 9 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома Синдром трипло-X (47,XXX)

Эталон ответа: Среди новорожденных девочек частота синдрома составляет 1:1000. Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют в основном нормальное физическое и психическое развитие, обычно выявляются случайно при обследовании. Это объясняется тем, что в клетках две X-хромосомы гетерохроматинизированы (два тельца полового хроматина), а функционирует лишь одна, как и у нормальной женщины. Как правило, у женщины с кариотипом XXX нет отклонений в половом развитии, она имеет нормальную плодовитость, хотя риск хромосомных нарушений у потомства и возникновения спонтанных абортс повышен. Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы. Лишь у некоторых женщин с трипло-X есть нарушения репродуктивной функции (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза и др.).

Задание 10 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома Синдром Кляйфельтера

Эталон ответа: Этот синдром (в полном и мозаичном вариантах) встречается с частотой 1:500-750 новорожденных мальчиков. Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально, лишь с небольшим отставанием в психическом развитии. Генетический дисбаланс в связи с добавочной X-хромосомой клинически проявляется в период полового созревания в виде недоразвития яичек и вторичных мужских половых признаков. Больные имеют высокий рост, женский тип телосложения, гинекомастию, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка. Яички уменьшены, гистологически обнаруживаются дегенерация герминативного эпителия и гиалиноз семенных канатиков. Больные бесплодны (азооспермия, олигоспермия).

Задание 11 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома Синдром Шерешевского-Тернера

Эталон ответа: Это единственная форма моносомии у живорожденных. Не менее 90% зачатий с кариотипом 45,X абортируется спонтанно. Моносомия X составляет 15-20%

среди всех аномальных кариотипов абортусов. Частота синдрома Шерешевского-Тернера равна 1 : 2000-5000 новорожденных девочек. Цитогенетика синдрома многообразна. Наряду с истинной моносомией во всех клетках (45,X) встречаются другие формы хромосомных аномалий по половым хромосомам. Это делеции короткого или длинного плеча X- хромосомы [46,X,Xp-; 46,X,Xq-], изохромосомы [46,X,i(Xq); 46,X,i(Xp)], кольцевые хромосомы [46,X,R(X)], а также различные варианты мозаицизма. Лишь 50-60% пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера имеют простую полную моносомию (45,X). Единственная X-хромосома в 80- 85% случаев имеет материнское происхождение и лишь в 15-20% - отцовское. В остальных случаях синдром обусловлен разнообразным мозаицизмом (в целом 30-40%) и более редкими вариантами делеций, изохромосом, кольцевых хромосом. Клинически синдром проявляется в 3 направлениях: • гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков; • врожденные пороки развития; • низкий рост. Со стороны половой системы отмечаются отсутствие гонад (агенезия гонад), гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, недоразвитие молочных желез, недостаточность эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов.

Задание 12 Числовые нарушения аутосом.

Эталон ответа: С клинической точки зрения числовые нарушения аутосом характеризуются следующими основными признаками: -внутриутробная и постнатальная задержка роста; -комплекс дисморфических нарушений, особенно аномалий лица, дистальных отделов конечностей и половых органов; -врожденные пороки развития внутренних органов, чаще всего - множественные; -нарушения умственного развития. Хотя присутствие любой из этих четырех групп признаков не считают обязательным при том или ином синдроме, умственная отсталость - одно из наиболее типичных нарушений.

Задание 13 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома Дауна (трисомия хромосомы 21).

Эталон ответа: Наиболее распространенное хромосомное заболевание. Популяционная частота составляет 1:600-700 новорожденных. Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Основную долю (до 95%) составляют случаи полной трисомии 21, возникающие вследствие нерасхождения хромосом в мейозе. Вклад материнского нерасхождения в гаметические формы болезни составляет 85- 90%, а отцовского - только 10-15%. Примерно 75% нарушений возникают в первом делении мейоза у матери и только 25% - во втором. Около 2% детей с синдромом Дауна имеют мозаичные формы трисомии 21 (47,+21/46). Примерно 3-4% больных имеют транслокационную форму трисомии по типу Робертсоновских транслокаций между акроцентрическими хромосомами (D/21 и G/21). Около одной четверти транслокационных форм наследуются от родителей-носителей, тогда как три четверти их возникают de novo. Основные клинические признаки синдрома: типичное плоское лицо, брахицефалия, аномалии глаз (монголоидный разрез глаз, эпикант, пятна Брушфильда, ранняя катаракта, миопия), открытый рот, аномалии зубов, короткий нос, плоская переносица, избыток кожи на шее, короткие конечности, поперечная четырехпальцевая ладонная складка, широкий промежуток между I и II пальцами стопы. Из пороков внутренних органов часто отмечают врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, открытый

артериальный проток) и ЖКТ, которые в значительной степени определяют продолжительность жизни пациентов с синдромом Дауна. Большинство больных страдают умеренной или тяжелой степенью умственной отсталости. Более мягкие фенотипические признаки характерны для пациентов с мозаичными формами синдрома.

Задание 14 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома Патау.

Эталон ответа: Популяционная частота варьирует в диапазоне 1:7800-14 000. Заболевание возникает преимущественно вследствие трисомии хромосомы 13, как правило, материнского происхождения. Кроме того, развитие синдрома может быть связано с транслокационными вариантами (робертсоновские транслокации), мозаичными формами, дополнительной кольцевой хромосомой 13 и изохромосомами. Клинически синдром Патау характеризуется микроцефалией, расщелинами верхней губы и неба, низко посаженными деформированными ушными раковинами, микрогенией, гипотелоризмом, дисплазией сетчатки, полидактилией, поперечной ладонной складкой и множественными пороками внутренних органов: врожденными пороками сердца (дефекты перегородок и крупных сосудов), незавершенным поворотом кишечника, поликистозом почек и удвоением мочеочника. Обнаруживают крипторхизм, гипоплазию наружных половых органов, удвоение матки и влагалища. Для детей характерна глубокая идиотия. Продолжительность жизни, как правило, составляет 2-3 мес и редко достигает одного года.

Задание 15 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома Эдварса.

Эталон ответа: Популяционная частота составляет 1:6000-8000 случаев. Второе по распространенности после синдрома Дауна хромосомное заболевание. Большинство случаев (90%) связано с полной формой хромосомы 18, возникающей вследствие ошибок первого деления мейоза у матери. Транслокационные варианты регистрируют крайне редко. Критический регион, ответственный за формирование основных клинических признаков синдрома, - сегмент 18q11. Новорожденные с синдромом Эдвардса имеют малую массу тела. Основные диагностические признаки заболевания: долихоцефалия, гипертелоризм, низко посаженные уши аномальной формы, микрогнатия, микростомия и скошенный подбородок. Возможны аномалии развития конечностей, отсутствие дистальной складки на мизинце и гипоплазия ногтей. Из пороков внутренних органов характерными считают комбинированные пороки сердечно-сосудистой системы, незавершенный поворот кишечника, пороки развития почек и крипторхизм. Отмечают задержку психомоторного развития, идиотию, имбецильность. Продолжительность жизни обычно не превышает одного года. Трисомии по хромосомам 8, 9 и 14 среди новорожденных регистрируют редко. Описаны единичные случаи некоторых трисомий.

Задание 16 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома трисомии по Хр 8.

Эталон ответа: Редкое заболевание, частота которого в популяции составляет 1:50 000. Возникает в результате хромосомного нерасхождения в соматических клетках на ранних стадиях развития. Трисомия 8 гаметического происхождения характеризуется, как было отмечено выше, ранней эмбриолетальностью. У новорожденных обнаруживают как полные, так и мозаичные формы трисомии, при этом корреляция между распространенностью анеуплоидного клона и тяжестью заболевания обычно отсутствует. Основные диагностические признаки синдрома: макроцефалия, микрогнатия, массивный выступающий лоб, широкая спинка носа и большие оттопыренные уши. Среди аномалий

скелета обнаруживают добавочные ребра и позвонки, закрытые спинномозговые грыжи в шейном и грудном отделе позвоночника, аплазию и гипоплазию надколенника, а также короткую шею. Отмечают множественные контрактуры суставов, клинодактилию и камптодактилию. Среди пороков внутренних органов распространены аномалии мочеполовой (гидронефроз) и сердечно-сосудистой системы (дефекты перегородок и крупных сосудов). У больных отмечают задержку психомоторного и речевого развития. Интеллект обычно снижен.

Задание 17 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома трисомии по Хр 9.

Эталон ответа: В большинстве случаев заболевание обусловлено нерасхождением хромосом на ранних стадиях развития, и только иногда оно связано с гаметическими мутациями. Возможны полные и мозаичные формы. Основные клинические признаки: долихоцефалия, глубоко посаженные глаза, высокий лоб, широкая переносица, высокое небо (часто с расщелиной), микроретрогнатия, деформация ушных раковин и короткая шея. Отмечают аномалии скелета, включающие дисплазию тазобедренного сустава, вывих локтевого или коленного сустава, патологические изменения ребер. Из пороков внутренних органов типичны аномалии сердечно-сосудистой, мочеполовой систем и ЖКТ. Большинство носителей трисомии 9 погибают в первые 4 мес жизни, преимущественно от респираторных инфекций.

Задание 18 Моногенные формы наследственных болезней: классификация, этиология

Эталон ответа: Моногенные наследственные болезни занимают особое место в патологии человека в силу изученности их природы. Согласно этой классификации все моногенные наследственные болезни делятся на: - аутосомные доминантные, -аутосомные рецессивные, -Х-сцепленные доминантные, -Х-сцепленные рецессивные, -Y-сцепленные заболевания. Некоторые авторы сюда же включают моногенные митохондриальные болезни. Основой другой классификации моногенных наследственных болезней является то, какая из молекулярных функций нарушается в случае мутации в соответствующем гене. Число молекулярных функций у разных исследователей варьирует, но в большинстве случаев к ним относят следующие: случае мутации в соответствующем гене. Число молекулярных функций у разных исследователей варьирует, но в большинстве случаев к ним относят следующие: -связывание белков с нуклеиновыми кислотами, ферментативные, - транспортные, -моторные функции, -регуляцию транскрипции, -сигнальную трансдукцию, -структурную функцию, связывание с лигандом, -шаперонную функцию,-регуляцию активности ферментов и т.д

Задание 19 Моногенные формы наследственных болезней: особенности клинической картины

Эталон ответа: Клиническая генетика всегда опиралась в своих принципах на закономерности, установленные экспериментальной генетикой. Одна из основных и наиболее старых аксиом клинической медицины сводится к тому, что болезнь любой этиологии (инфекционной, травматической, алиментарной, гормональной и др.) проявляется неодинаково у разных индивидов, поэтому нужно лечить не болезнь, а больного. В ряде случаев клиническая картина одного и того же заболевания варьирует от стертых форм до тяжелых клинических проявлений. Формирование клинической картины связывают с особенностями действия этиологических факторов (например,

вирулентность возбудителя), исходного состояния организма (иммунный статус, обмен веществ), сопутствующих условий (стресс, температура). Кроме того, признается роль врожденных характеристик организма в патогенезе и клинической картине болезней. Казалось бы, можно ожидать более или менее унифицированной клинической картины какой-либо нозологической формы генных болезней, поскольку этиологический фактор для всех больных с этой формой одинаков (мутация в соответствующем гене), а патогенез разворачивается на фоне жестко детерминированного контроля генной активности. Такой вывод подсказывал общегенетический взгляд на моногенно детерминируемые события. Однако клиническая практика показала, что симптоматика наследственных болезней различна. При накоплении наблюдений одних и тех же нозологических форм оказалось, что клинический полиморфизм генных болезней выражен не меньше, чем ненаследственной патологии. При многих заболеваниях, достаточно хорошо изученных на клиническом, генетическом и молекулярном уровнях, нет строгой корреляции между генотипом и фенотипом.

Задание 20 Моногенные формы наследственных болезней: понятие о клиническом полиморфизме

Эталон ответа Клинический полиморфизм генных болезней проявляется в разных сроках начала заболевания, полноте и тяжести симптоматики (глубина патологического процесса), продолжительности болезни, степени инвалидности, толерантности к терапии, в сокращении продолжительности жизни. Вместе с тем следует подчеркнуть, что генные болезни не имеют плавных переходов от нормы к патологии. Даже самая легкая форма болезни обязательно имеет минимальные диагностические критерии. Генетическое правило гласит: нормальный генотип детерминирует нормальный фенотип, а мутантный генотип детерминирует мутантный фенотип (болезнь). Генетической причиной полиморфизма может быть явление взаимодействия главного гена и генов модификаторов (эпистаз, особенности инактивации и дозовая компенсация X-хромосомы, цитоплазматический геном), с другой стороны - это могут быть и факторы внешней среды, в которых осуществляется развитие индивида. К настоящему времени накопился огромный фактический материал по феноменологии клинического полиморфизма отдельных форм и факторам, его определяющим. В первую очередь следует рассматривать значение характера мутации в конкретном локусе для проявления болезни или формирования фенотипа (мутантного). Первично возникшие и унаследованные от предыдущих поколений мутации имеют достаточно сходное фенотипическое проявление, т.е. длительность унаследования мутации не отражается на клиническом полиморфизме генных болезней. Как подчеркивалось выше, десятки и даже сотни разных мутаций (и даже разных типов) в одном и том же локусе ведут к одной и той же болезни. В большинстве случаев характер мутации не определяет клиническую картину болезни. Фенотип определяет первичный эффект гена (нет продукта или мало продукта).

Задание 21 Генетическая гетерогенность.

Эталон ответа: Понятие генетической гетерогенности означает, что клиническая форма генной болезни может быть обусловлена мутациями в разных локусах или разными мутациями в одном локусе (множественные аллели). Явление генетической гетерогенности носит общий характер, его уже можно назвать правилом, поскольку оно распространяется на все белки организма, не только на патологические, но и на нормальные варианты. С

молекулярно-генетической и биохимикогенетической точек зрения вполне объяснимо, что различные патологические гены могут иметь примерно одинаковый фенотип при клинической оценке. Конечный эффект поломки какого-либо процесса на клиническом уровне может быть обусловлен наследственным нарушением синтеза разных белков или разных вариантов одного и того же белка. Выяснение степени генетической гетерогенности при любой наследственной болезни проходит через все этапы: описание проявлений на клиническом уровне, изучение типа наследования и локализации гена, выяснение первичного биохимического дефекта, установление молекулярной сущности мутации на уровне ДНК. Генетическая гетерогенность, обусловленная мутациями в разных локусах, - межлокусная гетерогенность - отчетливо видна на примере синдрома Элерса-Данло (6 форм), нейрофиброматоза (по меньшей мере 6 форм) и тд. Источником генетической гетерогенности в том же локусе - внутрилокусной гетерогенности - могут быть множественный аллелизм и генетические компаунды. Разные мутантные аллели могут проявляться фенотипически неодинаково (например, разные β -талассемии, некоторые мукополисахаридозы). Расшифровка гетерогенности генных болезней интенсивно продолжается одновременно в клиническом и генетическом направлениях. Общая задача сводится к выявлению корреляции между генотипом и фенотипом. Анализ фенотипа (клинической картины болезни) - первый этап в расшифровке генетической гетерогенности. Чем точнее изучен фенотип, тем больше возможностей в открытии новых форм болезней, в разделении изучаемой формы на несколько нозологических единиц. Все перечисленные методы с некоторыми усовершенствованиями в параклиническом плане и сейчас применяются для расшифровки природы наследственных болезней. Анализ фенотипа не должен ограничиваться организменным уровнем. Перспективное направление - изучение клеточного уровня, т.е. исследование клеток в культуре ткани (клеточная гибридизация, метаболическое кооперирование, физиологическая комплементация). Генетическая гетерогенность нескольких групп болезней была открыта с помощью методов культуры клеток (мукополисахаридозы, болезни репарации ДНК).

Задание 22 Цитогенетические методы диагностики наследственных болезней

Эталон ответа: Цитогенетические методы предназначены для изучения структуры хромосомного набора или отдельных хромосом. Наиболее распространенный метод в цитогенетике человека - световая микроскопия, а электронная и конфокальная лазерная микроскопия применяется только с исследовательскими целями. Во всей медикогенетической практике используется световая микроскопия (главным образом в проходящем свете), в том числе люминесцентная микроскопия. Объектом цитогенетических наблюдений могут быть соматические делящиеся, мейотические и интерфазные клетки. Каждый из этих объектов имеет свои преимущества и недостатки. Выбор объекта определяется целью исследования. Большинство цитогенетических исследований выполняют на соматических клетках, поэтому остановимся на описании этих методов.

Задание 23 Моногенные формы наследственных заболеваний скелета и соединительной ткани. Синдром Элерса-Данло.

Эталон ответа Синдром Элерса-Данло - гетерогенная группа наследственных болезней соединительной ткани с разными типами наследования, но общими клиническими признаками: гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, скелетные

изменения, повышенная ранимость кожи, проявления со стороны внутренних органов. Синдром Элерса-Данло проявляется врожденной гиперрастяжимостью соединительной ткани в связи с нарушениями синтеза коллагена, обусловленными мутациями в разных генах коллагена и других белков экстраклеточного матрикса. Клинически, биохимически, молекулярно-генетически идентифицировано 6 типов синдрома Элерса-Данло, которые с клинико-генетической точки зрения должны считаться самостоятельными нозологическими формами. Наличие синдрома Элерса-Данло мало отражается на репродуктивной функции, хотя у больных снижено количество потомков. Имеются изоляты с выраженным эффектом родоначальника на протяжении нескольких поколений, в которых больные с синдромом Элерса-Данло составляют 10% всего населения.

Задание 24 Моногенные формы наследственных иммунодефицитных состояний

Эталон ответа: Различают несколько типов наследственных иммунодефицитных состояний. Один из них связан с нарушением функций фагоцитоза иммунокомпетентными клетками. Пример нарушения подобного рода - хроническая гранулематозная болезнь, наследуемая по X-сцепленному или аутосомно-рецессивному типу. При этом заболевании фагоциты захватывают микроорганизмы, но не могут их переварить, в связи с чем образуются гранулемы, а больные страдают частыми повторными инфекционными заболеваниями. Самый известный пример наследственного нарушения функций компонентов комплемента - наследственный ангионевротический отек. Это заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, обусловлено недостаточностью ингибитора первого компонента системы комплемента (C1-INH). Оно манифестирует повторными приступами отека кожи, дыхательных путей и кишечника и плохо поддается лечению.

Задание 25 Биохимические методы диагностики

Эталон ответа: Биохимические методы направлены на выявление биохимического фенотипа организма. Уровни, на которых оценивается фенотип, могут быть разными: от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в крови, моче или поте. Современные высокоточные технологии (высокоэффективная жидкостная хроматография, хроматомасс-спектрометрия, газовая хроматография, тандемная спектрометрия) позволяют идентифицировать любые метаболиты, специфичные для конкретной наследственной болезни. Показаниями для применения биохимических методов диагностики у новорожденных являются судороги, кома, рвота, гипотония, желтуха, специфический запах мочи и пота, ацидоз, нарушенное кислотно-основное равновесие, остановка роста. У детей биохимические методы используют во всех случаях подозрения на наследственные болезни обмена веществ (задержка физического и умственного развития, потеря приобретенных функций, клиническая картина, специфичная для какой-либо наследственной болезни). Биохимические методы применяют для диагностики наследственных болезней и гетерозиготных состояний у взрослых (гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность α 1-антитрипсина, недостаточность ГбФДГ и т.д.).

Задание 26 Пациент - новорожденный, направлен в МГК для обследования в связи с повышением уровня неоТТГ-184,4 мкЕд/мл, ретестТТГ-291,2 мкЕд/мл. Объективно: масса

тела 4200г, кожа сухая, пастозная, желтушная, лицо отечное, язык большой, отеки кистей и стоп, голос низкий.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Врожденный первичный гипотиреоз

2) Консультация генетика с уточнения генетической этиологии заболевания; 1й год ТТГ и Т4 свободный 1р/2-3 мес., После каждого изменения дозы, контроль ТТГ через 2 мес; УЗИ сразу после постановки диагноза, далее 1р/в 1-2 года; оценка динамики роста; сцинтиграфия ЩЖ

Задание 27 Пациент - девочка 3 лет. Жалобы на повышенную утомляемость, бледность, головокружение, снижение аппетита. Объективно: легкая иктеричность кожи и склер, боли преимущественно в левом подреберье, спленомегалия. В анализе крови - Нв-75 г/л, Эр-2,9, ЦП-0,9, Рет-52%, лейк-10,2, Э-2, п/я-4, с/я-52, лимф-37, СОЭ-20. Из анамнеза: мать здорова, у отца периодически отмечается желтушное окрашивание склер.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Талассемия

2) УЗИ ОБП, ОАК, Биохимический анализ крови, Секвенирование НВА1, НВА2, НВВ

Задание 28 Пациент - новорожденная девочка. Объективно: гипертелоризм, клювовидный нос, асимметрия черепа, низко расположенные деформированные ушные раковины с преарикулярными складами, задержка психомоторного развития. На УЗИ - гипоплазия почки.

1)Предположительный диагноз.

2) Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Синдром Вольфа-Хиршхорна

2)Исследование кариотипа

Задание 29 Пациент - мужчина 53 лет. Жалобы: на изменение походки и почерка, произвольные движения руками и головой. Объективно: хореические гиперкинезы конечностей, усиливающиеся при целенаправленном действии. Походка неуверенная, шаркающая, речь затруднена. Родословная отягощена по линии матери в 3х поколениях.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа:

1)Болезнь Гентингтона

2)МРТ, КТ и ЭЭГ-исследование; ДНК-диагностика на наличие экспансии тринуклеотидных CAG-повторов

Задание 30 Пациент - новорожденный, направлен в МГК для обследования в связи с повышением уровня неоФА-3,6мг%, ретест ФА-6,44мг%. Объективно: фенотипически без сигнальной диспластики.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа:

1)Фенилкетонурия

2)Контроль уровня ФА в крови, ОАК, биохимический анализ крови, АЛТ, АСТ, ЩФ
определение мутаций в гене PАН

Задание 31 Пациентка 32 лет. Жалоб не предъявляет, направлена акушером-гинекологом для оценки риска по результатам пренатального скрининга 1 триместра. Данная бер - 1я, срок 16-17 нед. Результаты пренатального скрининга 1 триместра: УЗ-исследование - берем 12нед, КТР-49, ЧСС-157, ТВП-2,3, кости носа визуализируются, кровоток в венозном протоке-реверс; сывороточные маркеры - уровень PAPP-A-0,53МоМ, β-ХГЧ-2,87МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 21 - 1:90.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа:

1) О35.1. Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери.

2) Инвазивная пренатальная диагностика

Задание 32 Пациент - ребенок 4х лет. Жалобы на увеличение живота, отставание в психофизическом развитии, шаткую походку, судороги. Объективно: 98/14, большой живот, гепатоспленомегалия, мышечная гипотония, атаксия.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Болезнь Ниманна — Пика

2) Лабораторные методы диагностики-обнаруживается уменьшение количества фермента сфингомиелиназы; -Выявления характерных мутаций в генах SMPD1, NPC1 и NPC2

Задание 33 Пациент - новорожденный, направлен в МГК для обследования в связи с повышением уровня неоФА-3,6мг%, ретест ФА-6,44мг%. Объективно: фенотипически без сигнальной диспластики.

1)Предположительный диагноз: МКБ-10:

2)Методы диагностики:

Эталон ответа:

1) E70 Фенилкетонурия

2) Контроль уровня ФА в крови,ОАК, биохимический анализ крови, АЛТ, АСТ , ЩФ,
определение мутации в гене PАН

Задание 34 Пациентка 37 лет. Жалоб не предъявляет, направлена акушером-гинекологом для оценки риска по результатам пренатального скрининга 1 триместра. Данная бер -5я,

срок 14-15 нед, протекает с угрозой прерывания, получает медикаментозную терапию. Результаты пренатального скрининга 1 триместра: УЗ-исследование - берем 13нед, КТР-67, ЧСС-156, ТВП-3,1, кости носа визуализируются; сывороточные маркеры - уровень PAPP-A-0,54МоМ, β -ХГЧ-0,35МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 21 - 1:50.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) О35.1. Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери.

2) Инвазивная пренатальная диагностика

Задание 35 Пациент - мужчина 23 лет. Жалобы на периодические мучительные боли и жжение в кистях и стопах, повышение температуры до 37,2-37,4, сильную усталость и слабость. При осмотре в области пупка визуализируется ангиокератома. Лабораторно гипохромная микроцитарная анемия.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) E75.2 болезнь Фабри

2) Диагноз верифицируется исследованием активности ферментов лизосом. ДНК-диагностика на наличие мутаций в гене GLA

Задание 36 Пациент – ребенок 6 мес, масса при рождении-4400г, длина 54см. Объективно: микроцефалия, макроглоссия, спленомегалия.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Q87.3 Синдром Беквита-Видемана

2) -ОАК, биохимический анализ крови, анализ крови на глюкозу, инсулин, АФП, кальций, креатинин.

-Генетическая диагностика:-кариотипирование (определение дупликаций или транслокации 11p15) -анализа метилирования (на наличие эпигенетических изменений)- обнаружение однородительской дисомии 11p15 анализом метилирования, либо анализом полиморфизмов повторяющихся последовательностей ДНК.- Мутации гена CDKN1C (p57 KIP2) обнаруживаются секвенированием ДНК Инструментальная диагностика: -ЭХО КГ и ЭКГ -КТ, МРТ, УЗИ, рентгенография

Задание 37 Пациент - ребенок 2х лет. Жалобы на задержку психофизического развития. Объективно: низкий рост, телосложение диспропорциональное с относительно длинными конечностями и коротким туловищем, грубые черты лица -запавшее переносье, густые сросшиеся брови, полные губы, большой язык, гипертрихоз, кифосколиоз, воронкообразная деформация грудной клетки, большой живот, гепатоспленомегалия.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Мукополисахаридоз

2) Лабораторные методы исследования: Определение активности лизосомальных гидролаз Исследование мочи на ГАГ;ДНК- тестирование на специфические мутации

Инструментальная диагностика: -ЭХО КГ и ЭКГ -КТ, МРТ, УЗИ, рентгенография

Задание 38 Пациентка 34 лет. жалоб не предъявляет, направлена акушером гинекологом для оценки риска по результатам пренатального скрининга 1 триместра. Данная бер - 2я, срок 14-15 нед, протекает с угрозой прерывания, получает медикаментозную терапию.

Результаты пренатального скрининга 1 триместра: УЗ-исследование - берем 13нед, КТР-66, ЧСС-162, ТВП-1,7, кости носа визуализируются, кровоток в венозном протоке-норма, регургитации-нет; сывороточные маркеры - уровень PAPP-A-0,16МоМ, β -ХГЧ-0,59МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 18 - 1:132.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики *Эталон ответа:*

1) Биохимические отклонения, выявленные при антенатальном обследовании Матери

2)сывороточные маркёры 2 триместра (АФП,ЭС,ХГЧ), УЗИ плода.

Проинформировать пациентку о наличии метода-НИПС.

Задание 39 Пациент - беременная 32 года, жалоб не предъявляет, направлена акушером гинекологом для оценки риска по результатам пренатального скрининга 1 триместра.

Данная беременность 1я, срок 14-15 нед. Результаты пренатального скрининга 1 триместра: УЗ-исследование - берем 12-13нед, КТР-66, ЧСС-155, ТВП=2,0, кости носа визуализируются, кровоток в венозном протоке-норма, регургитации-нет; сывороточные маркеры - уровень PAPP-A-0,23МоМ, β -ХГЧ-0,36МоМ.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Биохимические отклонения, выявленные при антенатальном обследовании Матери

2)сывороточные маркёры 2 триместра (АФП,ЭС,ХГЧ), УЗИ плода.

Проинформировать пациентку о наличии метода-НИПС

Задание 40 Пациент - мужчина 25 лет. Жалобы на слабость в ногах, нарушение походки, трудности при подъеме по лестнице. Объективно - псевдогипертрофии икроножных мышц, выраженный лордоз поясничного отдела, «утиная походка», затруднено поднятие рук. При вставании использует вспомогательные приемы.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) G 71.0 Мышечная дистрофия

2)Лабораторные методы исследования: -ОАК, биохимический анализ крови, КФК, ЛДГ; -Секвенирование генов на наличие мутаций, ответственных за возникновение нервно-мышечных заболеваний; Инструментальная диагностика:-ЭХО КГ и ЭКГ -КТ, МРТ, УЗИ, рентгенография -ЭНМГ, ЭЭГ

Задание 41 Пациент - новорожденная, 14 сутки, направлена в МГК для обследования в связи с повышением уровня неоОПГ- 337,5 нмоль/, ретестОПГ- 609,3 нмоль/л.

Объективно: масса тела 340г, фенотипически без особенностей.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа:

1) E25 Аденогенитальный синдром

2) -На ВГКН проводится неонатальный скрининг-Гормональный маркер дефицита 21-гидроксилазы - уровень 17ОНР в утренних пробах крови- Гормональный маркер дефицита минералокортикоидов при сольтеряющей форме - повышение активности ренина плазмы - «Золотой стандарт» в диагностике неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы и дифференциальной диагностике редких форм ВДКН - проба с синактеном с определением широкого спектра стероидов-Генетическое тестирование - второй этап в сомнительных случаях и в качестве семейного генетического консультирования

Задание 42 Пациент - женщина 45 лет. Жалобы на быструю утомляемость, слабость, ухудшение памяти и внимания, дрожание пальцев рук. Объективно: дизартрия, гиперкинезы, интенционный тремор. Лабораторно: гипоцерулоплазминемия, гипоальбуминемия.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) E 83.0 Болезнь Вильсона-Коновалова

2)-Наличие кольца Кайзера-Флейшера -Содержание «общей» меди в сыворотке крови обычно снижено менее чем на 12 мкг/дл, однако в редких случаях может быть и нормальным -Снижение концентрации церулоплазмينا ниже 20 мг на 100 мл -Повышение экскреции меди с мочой более 100 мкг в сутки -ДНК - диагностика на наличие мутаций гена АТР7В

Задание 43 Пациент – девочка 5 лет. Жалобы на задержку психоречевого развития.

Объективно: 104см/16кг, тонкие редкие короткие волосы, длинный грушевидный нос, длинный фильтр, тонкая верхняя губа и большие оттопыренные уши, веретенообразные пальцы рук.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) индром Лангера-Гидиона

2) Связь заболевания с мутацией, одновременно затрагивающей три гена: TRPS1, EHT1 и RAD21

Задание44 Пациент - мальчик 6 лет. Жалобы: на низкий рост. Объективно: 104см/18кг, птоз двусторонний, антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные ушные раковины, низкий рост волос на затылке, крыловидные складки на шее, вальгусная деформация локтевых суставов, правосторонний крипторхизм.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) Q 87.1 Синдром Нунан
- 2) В гормональном статусе — определяется повышенное содержание гонадотропинов в плазме крови, уровень тестостерона снижен. Определение мутации в гене ПТПН1

Задание 44 Пациент – ребенок 1,5 года. Объективно: на коже туловища и подмышечной области пятна цвета «кофе с молоком» (5-40 мм), на радужной оболочке узелки Лиша.

- 1)Предположительный диагноз.
- 2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) МКБ-10: Q85.0 Нейрофиброматоз
- 2) Диагностика основана на клиническом осмотре, данных офтальмологического обследования, нейровизуализации (КТ, МРТ) Молекулярно-генетическая диагностика- поиск делеций NF1

Задание 45 Пациент - новорожденный, направлен в МГК для обследования в связи с повышением уровня неоФА-12,8мг%, ретест ФА-33,4мг%. Объективно: фенотипически без сигнальной диспластики.

- 1)Предположительный диагноз.
- 2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) E70 Фенилкетонурия
- 2) Контроль уровня ФА в крови,ОАК, биохимический анализ крови, АЛТ, АСТ , ЩФ, определение мутации в гене РАН

Задание 46 Пациент - мальчик 3,5 лет. Жалобы на периодическое повышение температуры тела до 40,5, со слов мамы не потеет, в 1,5 и 2,5 года судорожный припадок в летний период. Объективно: большой лоб, редкие волосы, брови и ресницы, кожа тонкая сухая, гиподонтия, зубы конической формы, множественный кариес, тонкие дистрофичные ногти, задержка психического развития.

- 1)Предположительный диагноз.
- 2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) E 75.2 Болезнь Фабри
- 2) МРТ, КТ, УЗИ внутренних органов, ЭКГ, Эхо-КГ, количественное определение лизосфинголипидов методом ТМС, определение активности альфа-галактозидазы в крови.

Задание 47 Пациент - новорожденная девочка. Объективно: лимфатический отек кистей и стоп, птериgium шеи, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, ВПС, подковообразная почка.

- 1)Предположительный диагноз.
- 1) Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) Синдром Шерешевского -Тёрнера
- 2)Методы диагностики: исследование кариотипа

Задание 48 Пациент - мальчик 5 лет. Объективно: 104см/15кг, круглое лицо, клиновидный рост волос на лбу, гипертелоризм, широкая переносица, короткий нос с вывернутыми ноздрями, широкий фильтр, шалевидная мошонка, крипторхизм.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Q 87.1 Синдром Аарскога

2) Генетические тесты для выявления мутации в гене FGD1

Задание 49 Пациент - девочка 5 лет. Жалобы на судороги, снижение интеллекта.

Объективно: на лице в области щек единичные розовые папулы, на теле 3

депигментированных «перистых» пятна.

1) Предположительный диагноз.

2) Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) МКБ-10: Туберозный склероз

2)Методов нейровизуализации: КТ, МРТ, ЭЭГ УЗИ внутренних органов

Молекулярно-генетическая диагностика- поиск делеций TSC1иTSC2

Задание 50 Пациент - мальчик 5 лет, направлен с целью уточнения диагноза. Из анамнеза: нейросенсорная тугоухость III-IV, гематурия, протеинурия. Объективно: психофизическое развитие соответствует возрасту, фенотип без особенностей.

1)Предположительный диагноз.

2) Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) МКБ-10: Q87.8 Синдром Альпорта

2) анализы мочи и крови, УЗИ органов брюшной полости, КТ, МРТ головного мозга.

Поиск мутаций в гене COL4A5 в Xq22 b и COL4A3 и COL4A4 на 2q36-q37

Задание 51 Пациент - мальчик 4х лет. Жалобы на слабость в ногах, нарушение походки.

Объективно: псевдогипертрофия икроножных мышц, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, затруднено поднятие рук. При вставании использует вспомогательные приемы.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа:

1) G 71.0 Мышечная дистрофия

2) -ОАК, биохимический анализ крови, КФК, ЛДГ -Секвенирование генов на наличие мутаций, ответственных за возникновение нервно-мышечных заболеваний

Задание 52 Пациент - девочка 4х лет. Из анамнеза: до 1,5 лет развитие соответствовало возрасту, затем регресс психомоторного развития. Объективно: умственная отсталость, стереотипные движения в виде «сжимания и мытья рук»

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа:

- 1)МКБ-10: F 84.2 Синдром Ретта
- 2)Методы диагностики: поиск мутации в гене МЕСР2

Задание 53 Пациент - девочка 5 лет. Жалобы на боли в костях, частые переломы, большой живот. Объективно: 104см/16кг, кожа бледная, большой живот, гепатоспленомегалия, выраженная венозная сеть. ОАК: анемия тромбоцитопения лейкопения.

- 1)Предположительный диагноз.
- 2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) E 83.0 Болезнь Гоше
- 2) ОАК, Биохимия крови, определение активности бета-глюкоцереброзидазы, денситометрия, МРТ костей ДНК- секвенирование экзонов и приэкзонных участков интронов гена GBA

Задание 54 Пациент - мальчик 4 лет. Жалобы на задержку психоречевого развития, уход от общения. Объективно: 118см/22кг, большая голова с высоким и широким лбом, длинное лицо с увеличенным подбородком, уши большие, кисти и стопы широкие, дистальные фаланги пальцев также широкие, гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи. Ребенок не контактный, с признаками аутизма.

- 1)Предположительный диагноз.
- 2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) МКБ-10: Q 99.2 Синдром Мартина - Белла (синдром ломкой X-хромосомы)
- 2) Определяется количество ЦГГ-повторов и их статус метилирования с помощью эндонуклеазной рестрикции и саузерн-блоттинга.

Задание 55 Пациент - мужчина 28 лет. Бесплодный брак - 5 лет. Объективно: 186см/108кг, телосложение по женскому типу, гинекомастия, красные стрии на животе, гипоплазия яичек.

- 1)Предположительный диагноз.
- 2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) Синдром Кляньфельтера
- 2) Исследование кариотипа

Задание 56 Пациент – новорожденная, срочные роды. Объективно: 2600г/48см, микробрахицефалия, синофриз, длинные загнутые ресницы, деформированные ушные раковины; маленький нос, микрогения, тонкая верхняя губа, рот в виде полумесяца, маленькие кисти и стопы, клинодактилия V пальцев кистей.

- 1)Предположительный диагноз.
- 2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

- 1) Корнеллия де Ланге
- 2) Диагноз на основе клинических проявлений (Типичные черты лица являются наиболее широко принятым критерием для постановки диагноза) Определение мутаций NIPBL, SMC1A или SMC3
- 3)

Задание 57 Пациент – новорожденный. Объективно: микроцефалия, скошенный лоб, гипотелоризм, микрофтальмия, расщелина губы и неба, низко посаженные и деформированные ушные раковины, полидактилия постаксиальная, «стопа-качалка», ВПС, микропенис, крипторхизм двусторонний.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Синдром Эдварса

2) Исследование кариотипа

Задание 58 Пациент – новорожденный. Объективно: доношенный, 2800г/48см, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, мышечная гипотония, лунообразное лицо, гипертелоризм, плач ребенка, напоминающий кошачье мяуканье.

1) Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Синдром Лежена (Синдром «кошачьего крика»)

2) Исследование кариотипа

Задание 59 Пациент 4 лет. Жалобы на задержку психоречевого развития. Объективно: светлые волосы, голубые глаза, долихостеномелия, воронкообразная грудная клетка, гипермобильность суставов, арахнодактилия, сублюксация хрусталиков.

1)Предположительный диагноз

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) Синдром Марфана

2) ЭхоКГ, исследование мутаций FBN1

3)

Задание 60 Пациент 5 лет. Жалобы на задержку психоречевого развития, приступы немотивированного смеха. Объективно: микробрахицефалия, макростомия, мышечная гипотония, походка по типу «механической куклы»

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Синдром Ангельмана

2) Исследование кариотипа

Задание 61 Пациент - новорожденный, направлен в МГК для обследования в связи с повышением уровня неоИРТ-90 нг/мл, ретестИРТ-50 нг/мл, хлориды пота-75 ммоль/л

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Муковисцидоз

2) Рентген при рождении затем 1р/год, Спирография 1р/3 мес, контроль микрофлоры 1р/3 мес, определение мутаций гена CFTR

Задание 62 Пациент – новорожденный. Объективно: масса тела 2400г, низко посаженные, деформированные ушные раковины, долихоцефалия, микрогения, короткие глазные щели, микростомия, флексорное положение пальцев рук, паховая грыжа, ВПС. Из анамнеза – беременность протекала с многоводием, отмечалась слабая активность плода, на УЗИ – единственная артерия пуповины, маленькая плацента.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Синдром Патау

2) Исследование кариотипа

Задание 63 Пациент - беременная 42 лет, срок беременности 18 недель, данная беременность 3 (1 и 2 – медикаментозные аборт). Консультируется по результатам пренатального скрининга 1 триместра. Выявлены УЗИ маркеры: водянка плода, ТВП-8мм, уровень PAPP-A-0,49MoM, β-ХГЧ-1,11MoM.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1) O35.1. Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери.

2) Инвазивная пренатальная диагностика

Задание 64 Пациент - мальчика 12 лет. Жалобы на боли в ногах, приступы сердцебиения. Объективно: долихостеномелия, грудной кифосколиоз, гиперэластичность кожи, «папиросные» рубцы на голених и в области коленных суставов, гиперподвижность крупных и мелких суставов, продольное плоскостопие.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Синдром Элерса-Данлоса

ЭхоКГ, Молекулярно-генетическое исследование «Наследственные заболевание соединительной ткани»

Задание 65 Пациент - девочка 5 лет. Жалобы на жидкий зловонный стул, вздутие живота, потерю веса. Из анамнеза: первые симптомы с 11 мес. после расширения питания, со слов жидкий стул возникает после употребления хлеба, печенья. Объективно: 100см/12кг, кожа бледная, мышечная гипотония, большой живот

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Антитела к тканевой трансаминазе, антитела к глиодину, птитела к эндомизию и ретикулину, тест на общий белок, тест на альбумин; HLA типирование DQ2/DQ8

Задание 66 Пациент - новорожденная на 5е сутки отказ от еды, рвота, судороги, на 6е сутки в АРО метаболический кетоацидоз и гипогликемия, на 7е сутки – дегидратации,

прогрессирующая летаргия. Объективно: от пациента исходит специфический сладковатый запах.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа

1)Болезнь «кленового сиропа» (Лейциноз)

2) Газовая хроматография образцов мочи; аминокислоты плазмы (повышение аллоизолейцина) - в разработке; ДНК- диагностика (частые мутации в генах ВСКДНА, ВСКДНВ)

Задание 67 На осмотре ребенок 5 лет - телекант, гетерохромия радужки и волос на голове, нейросенсорная тугоухость III-IV степени. В родословной - у матери седая прядь, у брата тугоухость.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа

1)Синдром Ваарденбурга

2) Диагноз устанавливается на основании клинических данных, изучения семейного анамнеза, молекулярно-генетической диагностики, УЗИ глаза, МРТ, КТ

Задание 68 Пациент – мальчик 1,5 года. Жалобы на сухость и шелушение кожи.

Объективно: кожа сухая с большими темными чешуйками и выраженным гиперкератозом в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа

1)Вульгарный ихтиоз

2)Диагноз ставится на основании клиники

Задание 69 Пациент - ребенок 1 года. Объективно: выраженная задержка психомоторного развития, судороги, мышечный гипертонус, скрученные ломкие волосы.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа

1)Синдром Менкеса

2)КТ, МРТ, ЭЭГ Молекулярно-генетическое исследование поиск мутаций АТР7А

Задание 70 Пациент - девочка 6 лет. Жалобы: на низкий рост. Объективно: 104см/18кг, птоз двусторонний, антимонголоидный разрез глаз, крыловидные складки на шее, вальгусная деформация локтевых суставов.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

Эталон ответа

1) Синдром Шерешевского -Тернера

2) Исследование кариотипа

Задание 71 Пациент- 1,5м мес. Жалобы: плохая прибавка в весе, сниженный аппетит, срыгивание. Родился с клинической врожденной кишечной непроходимостью . Наложена илеостома. По стоме определяется водянистое кишечное содержимое с жирным блеском. В течение последней недели отмечается кашель, температура нормальная. Со слов мамы кожа ребенка имеет выраженный соленый вкус

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа

1)Муковисцидоз

2) Определение уровня хлоридов пота, копрограмма, анализ кала на панкреатическую эластазу, исследование частых мутаций в гене CFTR

Задание 72 Пациент - мужчина 23 года. Жалобы на бесплодие. В детстве частые респираторные заболевания, синуситы. Проводились пункции верхнечелюстных пазух. По данным спермограммы – азооспермия

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа

1)Муковисцидоз

2) исследование частых мутаций в гене CFTR

Задание 73 На прием обратилась мать ребенка с результатами неонатального скрининга. Мальчик 8 дней жизни. Жалобы на желтушность кожных покровов, срыгивание, жидкий стул. По результатам неонатального скрининга: общая галактоза крови 27 мг/дл

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа

1)Галактоземия

2) анализ активности фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ), ДНК-диагностика (гена GALT)

Задание 74 Пациент-девочка 1,5 лет. С 3 дня жизни рецидивирующие эпизоды рвоты, спутанности сознания. Наблюдается неврологом в связи с задержкой развития. В крови отмечается метаболический ацидоз. ТМС крови: С3 повышен, аминокислоты в моче – повышение метилмалоновой кислоты

)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа

1)Метилмалоновая ацидурия

2) Молекулярно-генетическое исследование

Задание 75 Пациент 20 дней жизни. Находится в АРО с клиникой полиорганной недостаточности. В возрасте 5 суток жизни состояние ребенка резко ухудшилось за счет нарастания неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС,

генерализованных судорог В крови отмечается метаболический лактат-ацидоз. В моче пациента повышена концентрация 3-гидроксипропионовая кислота

)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики

Эталон ответа

1)Пропионовая ацидурия

2) ТМС, проведение секвенирования методом NGS, включающиеся в себя гены PCSA и PCSSB

КРИТЕРИИ оценивания компетенций и шкалы оценки

Оценка «неудовлетворительно» (не зачтено) или отсутствие сформированности компетенции	Оценка «удовлетворительно» (зачтено) или удовлетворительный (пороговый) уровень освоения компетенции	Оценка «хорошо» (зачтено) или достаточный уровень освоения компетенции	Оценка «отлично» (зачтено) или высокий уровень освоения компетенции
Неспособность обучающегося самостоятельно продемонстрировать знания при решении заданий, отсутствие самостоятельности в применении умений. Отсутствие подтверждения наличия сформированности компетенции свидетельствует об отрицательных результатах освоения учебной дисциплины	Обучающийся демонстрирует самостоятельность в применении знаний, умений и навыков к решению учебных заданий в полном соответствии с образцом, данным преподавателем, по заданиям, решение которых было показано преподавателем, следует считать, что компетенция сформирована на удовлетворительном уровне.	Обучающийся демонстрирует самостоятельное применение знаний, умений и навыков при решении заданий, аналогичных образцам, что подтверждает наличие сформированной компетенции на более высоком уровне. Наличие такой компетенции на достаточном уровне свидетельствует об устойчиво закрепленном практическом навыке	Обучающийся демонстрирует способность к полной самостоятельности в выборе способа решения нестандартных заданий в рамках дисциплины с использованием знаний, умений и навыков, полученных как в ходе освоения данной дисциплины, так и смежных дисциплин, следует считать компетенцию сформированной на высоком уровне.

Критерии оценивания тестового контроля:

процент правильных ответов	Отметки
91-100	отлично
81-90	хорошо
70-80	удовлетворительно
Менее 70	неудовлетворительно

При оценивании заданий с выбором нескольких правильных ответов допускается одна ошибка.

Критерии оценивания собеседования:

Отметка	Дескрипторы		
	прочность знаний	умение объяснять (представлять) сущность явлений, процессов, делать выводы	логичность и последовательность ответа
отлично	прочность знаний, знание основных процессов изучаемой предметной области, ответ отличается глубиной и полнотой раскрытия темы; владением терминологическим аппаратом; логичностью и последовательностью ответа	высокое умение объяснять сущность, явлений, процессов, событий, делать выводы и обобщения, давать аргументированные ответы, приводить примеры	высокая логичность и последовательность ответа
хорошо	прочные знания основных процессов изучаемой предметной области, отличается глубиной и полнотой раскрытия темы; владение терминологическим аппаратом; свободное владение монологической речью, однако допускается одна - две неточности в ответе	умение объяснять сущность, явлений, процессов, событий, делать выводы и обобщения, давать аргументированные ответы, приводить примеры; однако допускается одна - две неточности в ответе	логичность и последовательность ответа
удовлетворительно	удовлетворительные знания процессов изучаемой предметной области, ответ, отличающийся недостаточной глубиной и полнотой раскрытия темы; знанием основных вопросов теории. Допускается несколько ошибок в содержании ответа	удовлетворительное умение давать аргументированные ответы и приводить примеры; удовлетворительно сформированные навыки анализа явлений, процессов. Допускается несколько ошибок в содержании ответа	удовлетворительная логичность и последовательность ответа
неудовлетворительно	слабое знание изучаемой предметной области, неглубокое раскрытие	неумение давать аргументированные ответы	отсутствие логичности и

	темы; слабое знание основных вопросов теории, слабые навыки анализа явлений, процессов. Допускаются серьезные ошибки в содержании ответа		последовательности ответа
--	--	--	---------------------------

Критерии оценивания ситуационных задач:

Отметка	Дескрипторы			
	понимание проблемы	анализ ситуации	навыки решения ситуации	профессиональное мышление
отлично	полное понимание проблемы. Все требования, предъявляемые к заданию, выполнены	высокая способность анализировать ситуацию, делать выводы	высокая способность выбрать метод решения проблемы, уверенные навыки решения ситуации	высокий уровень профессионального мышления
хорошо	полное понимание проблемы. Все требования, предъявляемые к заданию, выполнены	способность анализировать ситуацию, делать выводы	способность выбрать метод решения проблемы, уверенные навыки решения ситуации	достаточный уровень профессионального мышления. Допускается одна-две неточности в ответе
удовлетворительно	частичное понимание проблемы. Большинство требований, предъявляемых к заданию, выполнены	удовлетворительная способность анализировать ситуацию, делать выводы	удовлетворительные навыки решения ситуации, сложности с выбором метода решения задачи	достаточный уровень профессионального мышления. Допускается более двух неточностей в ответе либо ошибка в последовательности решения
неудовлетворительно	непонимание проблемы. Многие требования, предъявляемые к заданию, не выполнены. Нет ответа. Не было попытки решить задачу	низкая способность анализировать ситуацию	недостаточные навыки решения ситуации	отсутствует

