

**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 31.08.68 Урология

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

**Универсальные компетенции (УК)/ общекультурных (ОК):**

Код и наименование обще профессиональной компетенции	Индикатор(ы) достижения обще профессиональной компетенции
УК-2	Способен к управлению коллективом, толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия

**Профессиональных (ПК):**

Код и наименование обще профессиональной компетенции	Индикатор(ы) достижения обще профессиональной компетенции
ПК-5	готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем
УК-6	готовность к ведению и лечению пациентов с наследственными заболеваниями

**2. Виды оценочных материалов в соответствии с формируемыми компетенциями**

Наименование компетенции	Виды оценочных материалов	количество заданий на 1 компетенцию
УК-2	Задания закрытого типа	25 с эталонами ответов
	Задания открытого типа: Вопросы для собеседования Ситуационные задачи	75 с эталонами ответов
ПК- 5	Задания закрытого типа	25 с эталонами ответов
	Задания открытого типа: Вопросы для собеседования Ситуационные задачи	75 с эталонами ответов
ПК- 6	Задания закрытого типа	25 с эталонами ответов
	Задания открытого типа: Вопросы для собеседования Ситуационные задачи	75 с эталонами ответов

УК-2

**Задания закрытого типа**

Задание 1. 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 2. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии нейрофиброматоза:

1. врожденный порок сердца и порок развития лучевой кости и ее производных;
2. множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон, сколиоз, глиомы зрительного нерва;
3. себорейные аденомы на щеках, депигментированные пятна, «кофейные» пятна, судороги, умственная отсталость;
4. 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 3. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии фенилкетонурии:

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

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

Задание 4. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии синдрома Марфана:

1. отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация;
2. подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, аномальный рост зубов;
3. умственная отсталость, макроорхидизм, длинное лицо, высокий лоб, массивный подбородок, оттопыренные уши.
4. 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 5. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Диагностические критерии адреногенитального синдрома:

1. гипертелоризм, брахидактилия, крипторхизм, низкий рост, паховые грыжи, умеренная умственная отсталость;
2. гонады представлены яичками, наружные половые органы сформированы по женскому типу, вторичные половые признаки недоразвиты, кариотип 46, XY;
3. прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников;

4. умственная отсталость, макроорхидизм, оттопыренные уши, длинное лицо, массивный подбородок.

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

Задание 6. 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 7. 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 8. 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 9. 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 10. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Симптомокомплекс, включающий микроцефалию, расщелину губы и неба, 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 11. 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 12. 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 13. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Биохимическая диагностика показана при:

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

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

Задание 14. 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 аборты.

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

Задание 15. 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 16. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Пренатальная диагностика синдрома Целлвегера возможна путем определения активности:

1. метилмалонил-КоА-мутаза
2. глутарил-КоА дегидрогеназа
3. пероксисомо-связанной каталазы
4. биотинидазы

*Эталон ответа:* пероксисомо-связанной каталазы

Задание 17. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Повторный риск мультифакториального порока для sibсов пробанда при единичном заболевании в родословной – категория:

1. низкого риска
2. среднего риска
3. высокого риска
4. нет риска

*Эталон ответа:* низкого риска

Задание 18. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Тип наследования гипертонической болезни:

1. аутосомно-рецессивный
2. аутосомно-доминантный
3. сцепленный с X-хромосомой
4. полигенный

*Эталон ответа:* полигенный

Задание 19. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Мультифакториальная природа не характерна при следующих заболеваниях:

1. раке желудка
2. сахарном диабете
3. язвенном колите
4. лучевой болезни

*Эталон ответа:* лучевой болезни

Задание 20. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Для какого заболевания не характерна мультифакториальная природа

1. раке желудка
2. сахарном диабете
3. язвенном колите
4. гриппе

*Эталон ответа:* гриппе

Задание 21. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Для следующих заболеваний не характерна мультифакториальная этиология:

1. гипертоническая болезнь
2. атеросклероз
3. шизофрения
4. лейшманиоз

*Эталон ответа:* лейшманиоз

Задание 22. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Для мультифакториальных заболеваний не характерно:

1. семейное накопление не соответствует ожидаемому при рецессивном или доминантном наследовании
2. частота заболевания среди населения выше, чем при моногенных болезнях
3. количественные отклонения признака свидетельствуют о широком размахе изменчивости среди населения
4. чётко обнаруживается единичная молекулярная аномалия

*Эталон ответа:* чётко обнаруживается единичная молекулярная аномалия

Задание 23. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Кровное родство при мультифакториальном наследовании:

1. существенно увеличивает повторный риск
2. немного увеличивает повторный риск
3. немного снижает повторный риск
4. значительно снижает повторный риск

*Эталон ответа:* немного увеличивает повторный риск

Задание 24. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Существует следующее количественное соотношение генетических и средовых факторов при мультифакториальном наследовании:

1. один ген и один средовой фактор
2. один ген и много средовых факторов
3. много генов и один средовой фактор
4. сочетание множества генетических и средовых факторов

*Эталон ответа:* сочетание множества генетических и средовых факторов

Задание 25. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Наследуемость при мультифакториальных заболеваниях определяется:

1. только по семейной частоте
2. по соотношению популяционной и семейной частот
3. по соотношению фенотипической и генетической корреляции между родственниками
4. по частоте кровнородственных браков

**УК-2**

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 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 8 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 9 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 10 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 11 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 12 Методы преемупационной профилактики

*Эталон ответа* Преконцепционная профилактика – комплекс мероприятий, потенциально способных обеспечить оптимальные условия для созревания яйцеклетки, ее последующего развития, имплантации, и как результат - развития плода.

Комплекс прекоцепционной профилактики включает:

1. Лечение хронических очагов инфекций (если таковые имеются) у будущих родителей.
2. Лечение хронических соматических заболеваний.
3. Оценка спермограммы.
4. Регулирование полового режима, планирование беременности.
5. Диета, обогащенная витаминами и микроэлементами, в том числе фолиевой кислотой (считается, что она способствует уменьшению риска рождения ребенка с пороками ЦНС)

Задание 13 Принципы осуществления программ массового скрининга новорожденных

*Эталон ответа* Принципы осуществления неонатального скрининга:

1. Проведение каждому новорожденному скринингового исследования;
2. Формирование группы высокого риска врожденных и/или наследственных заболеваний;
3. Проведение подтверждающих биохимических и/или молекулярно-генетических исследований новорожденных из группы высокого риска врожденных и/или наследственных заболеваний;
4. Медико-генетическое консультирование пациентов с подтвержденным диагнозом врожденных и/или наследственных заболеваний (членов их семей)

Для проведения НС и расширенного НС на врожденные и/или наследственные заболевания забор крови осуществляют из пятки новорожденного через 3 часа после кормления, в возрасте 24 – 48 часов жизни у доношенного и на 7-е сутки (144 – 168 часов) жизни у недоношенного новорожденного.

Задание 14 Общие показания к пренатальной диагностике

*Эталон ответа* Пренатальная диагностика – комплекс медицинских исследований (биохимических, ультразвуковых), направленных на выявление группы риска по развитию пороков плода во время беременности. [1]

Согласно приказу МЗ РФ от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», такие обследования проводятся всем беременным женщинам.

Существуют показания для инвазивной пренатальной диагностики:

- возраст женщины > 35 лет;
- наличие не менее 2-х самопроизвольных аборт на ранних сроках беременности;
- наличие в семье ребенка или плода в предыдущей беременности с синдромом Дауна или другими хромосомными болезнями;
- применение перед или на ранних сроках беременности противоопухолевых препаратов;
- перенесенные вирусные инфекции (гепатит, краснуха, токсоплазмоз и др.);
- облучение кого-нибудь из супругов до зачатия

Задание 15 Неинвазивные методы (сывороточные маркеры, ультразвуковые маркеры)

*Эталон ответа* Неинвазивные методы предусматривают:

- определение уровня сывороточных маркеров хромосомной патологии плода (РАРР-А и β-ХГЧ)
- выявление эхо-маркеров при проведении УЗ-обследования

- проведение НИПТ – пренатальное скрининговое исследование внеклеточной фетальной ДНК, которая циркулирует в кровотоке матери. Данное исследование возможно выполнить после 10 недели беременности

Ультразвуковые маркеры:

- Увеличение ТВП плода > 2,5 мм
- Учащение или уменьшение ЧСС плода
- Отсутствие носовой кости у плода
- Реверсный кровоток в ductus venosus
- Наличие трикуспидальной регургитации
- Расхождение срока беременности и КТР плода > 2 нед.
- Уменьшение верхнечелюстной кости
- Увеличение мочевого пузыря
- Экзенцефалия – анэнцефалия
- Кистозная гигрома
- Единственная пупочная артерия

Задание 16 Инвазивные методы

*Эталон ответа* Биопсия ворсин хориона: данное исследование проводится в условиях стационара. Полученный при биопсии материал доставляется в генетическую лабораторию для проведения хромосомного анализа и заключения врача-генетика. Сроком для выполнения биопсии ворсин хориона является 9 – 12 недель беременности;

Амниоцентез: это метод инвазивной пренатальной диагностики, который заключается в аспирации 10 – 20 мл околоплодных вод через переднюю брюшную стенку. Из полученной жидкости выделяют клетки плода, культивируют их, а затем проводят хромосомный, биохимический и молекулярный анализ. Выполнение амниоцентеза возможно при сроке беременности > 15 недель

Задание 17 Принципы диагностики. Лечение.

*Эталон ответа* Общие подходы к диагностике должны быть основаны на комплексном анализе результатов клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований. Клиническое обследование должно включать в себя уточнение жалоб пациента, сбор наследственного и семейного анамнеза, фенотипическое и физикальное обследование. Чрезвычайно важной частью комплексного обследования пациента является обследование семьи, позволяющее подтвердить наследственную природу выявленной патологии. Лабораторная диагностика. Перечень лабораторных показателей широк и включает в себя как рутинные обследования (анализы крови, ЭКГ, УЗИ и др.), так и специфические (исследование гликозаминогликанов, фибронектина, фибриллина и др. маркеров соединительной ткани. Подтверждающим методом диагностики служит молекулярно-генетический метод.

Задание 18 Нарушение обмена соединительной ткани. Общая клиническая характеристика.

*Эталон ответа* Общая клиническая характеристика: костные симптомы (деформации грудной клетки, позвоночника и черепа, арахнодактилия, ломкость костей), кожные симптомы (гиперрастяжимость кожи, атрофические стрии, тонкая легко ранимая кожа, келоидные рубцы), мышечные симптомы (гипотония и/или гипотрофия, грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи), суставные симптомы (гипермобильность суставов, плоскостопие, вывихи), глазные симптомы (подвывих хрусталика, миопия, голубые склеры), сердечно-сосудистые симптомы (пролапс

митрального клапана и/или других клапанов, варикозная болезнь, лёгкое образование гематом при незначительных ударах), бронхо-лёгочные симптомы (спонтанный пневмоторакс, апикальные буллы), симптомы со стороны органов брюшной полости и малого таза (птоз органов брюшной полости, почек, диафрагмальные грыжи, недостаточность кардии желудка, дивертикулы пищевода, долихосигма, пролапс гениталий).

Задание 19 Синдромы первичных иммунодефицитов являются генетически предопределёнными иммунодефицитами с иммунными и неиммунными дефектами.

*Эталон ответа:* Неиммунные проявления часто легче распознать, чем сам иммунодефицит. Примерами служат атаксия-телеангиэктазия, гипоплазия хрящей и волос, синдром Ди Джорджи, синдром гипер-IgE и синдром Вискотта – Олдрича. Несмотря на наличие иммунодефицитов, у некоторых пациентов также развиваются аутоиммунные расстройства. Иммунодефициты обычно проявляются рецидивирующими инфекционными процессами. Возраст, в котором начались рецидивирующие инфекции, даёт ключ к пониманию того, какой компонент иммунной системы влияет. Тем не менее, для подтверждения диагноза иммунодефицита необходимо проведение специфических тестов. Лечение и прогноз при первичных иммунодефицитных нарушениях зависит от конкретного расстройства

Задание 20 Кишечные дисахаридозы. Общая характеристика. Принципы диагностики.

*Эталон ответа:* Кишечные дисахаридозы – неспособность к усвоению отдельных видов углеводов вследствие дефицита одного или более кишечных ферментов. Клинические проявления включают диарею, вздутие живота, повышенное газообразование. Диагноз основывается на клинических данных и результатах водородного дыхательного теста. Лечение заключается в исключении употребления «виновного» дисахарида. В норме дисахариды расщепляются до моносахаридов дисахаридазами (в частности, лактазой, мальтазой), расположенными на щеточной кайме энтероцитов тонкого кишечника. Нерасщепленные дисахариды обладают высокой осмолярностью, привлекающей воду и электролиты в просвет кишечника, что проявляется водянистой диареей. Вследствие переработки углеводов микрофлорой в толстой кишке образуются газы (водород, двуокись углерода, метан), что сопровождается избыточным отхождением газов, вздутием и растяжением живота, появлением боли в животе. Возможно применение молекулярной диагностики для подтверждения диагноза.

Задание 21 Клиника. Диагностика, лечение, профилактика наследственных синдромов с преимущественным нарушением сердечно-сосудистой системы.

*Эталон ответа:* Основным признаком проблем с сердечно-сосудистой системой является боль в области сердца. Она может отдавать в руку, шею, лопатку и быть симптомом стенокардии, инфаркта, ишемии. Часто встречающийся симптом — одышка — является признаком сердечной недостаточности. Учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца — симптомы аритмии. Тяжелая сердечная недостаточность проявляет себя отеками конечностей. Для исследования людей, страдающими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, проводятся визуальный осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация. Обязательны ЭКГ, ЭхоКГ, векторкардиография, исследования гемодинамики и функционального состояния сердца и сосудов, зондирование, рентгенография, лабораторные исследования (мочи, крови). Подтверждающим методом может служить молекулярная диагностика. Лечение проводится в зависимости от выявленного заболевания у кардиолога или терапевта.

Задание 22 Клиника. Диагностика, лечение, профилактика наследственных синдромов с преимущественным нарушением эндокринной системы.

*Эталон ответа:* Наиболее часто среди клинических признаков, развивающихся вследствие нарушения эндокринного баланса, следует назвать *ожирение*. Оно может быть вызвано генетическими дефектами в клетках гипоталамуса: *синдром Прадера–Вилли (syndrome Prader-Willi)* вследствие хромосомных аномалий; *синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля (syndrome Laurence-Moon-Bardet-Biedle)* (наследуется по аутосомно-рецессивному типу); *синдром Альстрема (syndrome Ahlström)*, имеющий подобный тип наследования, сопровождающийся также симптомами сахарного диабета, нефропатии; *синдром Бабинского-Фрелиха (syndrome Babinski-Fröhlich)* из-за наличествующего при этом гипогонадизма иногда называющийся *адипозо-генитальной дистрофией*. Кроме того, у таких пациентов могут возникнуть симптомы несахарного диабета, низкий рост, инфантилизм; вероятной причиной считают мутации в генах, ответственных за синтез прогормонов аденогипофиза. К симптомам ожирения обычно присоединяются и другие. *Синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля (syndrome Laurence-Moon-Bardet-Biedle)* проявляется гипогонадизмом, полидактилией, пигментной дегенерацией сетчатки, вплоть до потери зрения к 20 годам, сниженным интеллектом. Ожирение с возрастом прогрессирует. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Причина, вероятно, генетический дефект образования кортикостероидов. Лечение не разработано. Для многих наследственных болезней эндокринной системы характерен полиморфизм; причём обязательно регистрируется увеличение размеров различных желёз. Диагностика: для проведения уточняющей диагностики наследственных эндокринопатий осуществляют исследование профиля гормонов, проводится ДНК-анализ генов, ассоциированных с эндокринной патологией. Лечение зависит от конкретного заболевания и осуществляется у эндокринолога.

Задание 23 Клиника. Диагностика, лечение, профилактика наследственных синдромов с преимущественным нарушением нервно-мышечной системы.

*Эталон ответа:* Наследственные нервно-мышечные заболевания — большая группа болезней, при которых отмечается поражение мышечной ткани, периферических нервов и нередко передних рогов спинного мозга. Ведущим симптомом при этих заболеваниях являются мышечная слабость, утомляемость, часто сочетающаяся с гипотонией и атрофией мышц, особенно в поздних стадиях развития болезни. Наиболее распространенными нервно-мышечными заболеваниями являются прогрессирующие мышечные дистрофии, спинальные и невральные амиотрофии, реже встречаются миотонии и периодический семейный паралич. Все они этиологически связаны с генными мутациями, локализованными в аутосомах или половой X-хромосоме; нередки повторные случаи заболевания в семье. Диагностика основывается на клинических проявлениях, биопсии мышц и анализах крови для исследования мышечных белков и генетических аномалий. Специфического лечения врожденных мышечных дистрофий не существует. Вопросы, которые касаются ортопедических, сердечных, респираторных, нутритивных и социальных аспектов могут быть рассмотрены соответствующими экспертами по мере возникновения потребностей, а поддерживающее лечение, включая физиотерапию, помогает сохранить функцию. Профилактика: медико-генетическое консультирование, ПГТ, НИПТ.

Задание 24 Основные подходы к лабораторной диагностике нарушений обмена аминокислот и органических кислот

*Эталон ответа* Для определения органических кислот применяют разнообразные хроматографические методы — высокоэффективную жидкостную хроматографию, хромато-масс-спектрометрию, тандемную масс-спектрометрию (ТМС). Более 250 различных органических кислот и глициновых конъюгатов возможно обнаружить в образце мочи. Их концентрация зависит от диеты, приема лекарственных препаратов и некоторых других физиологических причин. Известно около 65 НБО, которые

характеризуются специфичным профилем органических кислот. Относительно небольшое количество органических кислот являются высокоспецифичными, и их наличие в больших концентрациях в моче позволяет точно установить диагноз. Сукцинилациетон при тирозинемии тип 1, N-ацетил-аспартат при болезни Канаван, мевалоновая кислота при мевалоновой ацидурии. Однако в подавляющем большинстве случаев диагноз НБО на основании только анализа органических кислот мочи установить довольно трудно, и требуется проведение дополнительной, подтверждающей диагностики. К методам относится ТМС. Для трех наиболее обширных групп НБО (нарушений обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального В-окисления) ТМС применяется в качестве первого этапа диагностики.

#### Задание 25 Пропионовая ацидурия

*Эталон ответа* Этиология Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующих субъединицы пропионил-КоА-карбоксилазы: ген альфа-субъединицы (PCCA) картирован на 13q32, В-субъединицы (PCCB) на 3q21-q22. Клиническая картина Пропионовая ацидурия (ПА) крайне сходна по своим клиническим проявлениям с ММА. Заболевание начинается в первые дни жизни. Основными симптомами являются анорексия, рвота, повышенная сонливость, мышечная гипотония, общая вялость и эпизоды гипервентиляции. У некоторых пациентов развиваются судороги, в ряде случаев отмечаются гепатомегалия, эритематозная сыпь. Иногда заболевание может манифестировать позднее и протекать волнообразно с эпизодами ацидоза или кетоацидоза. Также описаны случаи некроза базальных ганглиев без метаболического ацидоза и гипераммониемии и единичные случаи поздней манифестации (30-летний мужчина, в клинической картине у которого отмечались хореические гиперкинезы и деменция). У больных ПА часто наблюдаются такие нарушения, как дистонические, хореические гиперкинезы, пирамидные нарушения. Лейкопения. тромбоцитопения возникает из-за угнетения работы костного мозга токсическими метаболитами. Диагностика Анализ органических кислот методом хромато- масс-спектрометрии позволяет выявить повышенную экскрецию с мочой пропионилкарнитина, пропионовой, 3-гидроксипропионовой и метиллимонной кислот При проведении ТМС обнаруживают повышение концентрации пропионилкарнитина (С3).

Задание 26 Пациентка 24 года, жалобы на боли в пояснице, крупное мягкотканное образование на бедре, пятна цвета «кофе с молоком». В 20 лет одно из образований спины достигло крупных размеров, в связи с чем выполнено хирургическое лечение. Гистология – инкапсулированная веретенчатая мезенхимальная опухоль. На МРТ пояснично-крестцового отдела: множественные паравертебральные образования, распространяющиеся от фораминальных каналов, правостороннее объемное образование, распространяющееся в поясничной мышце до ворот правой почки. матери пробанда, 1968 г.р. множественные образования мягких тканей, множественные пятна цвета «кофе с молоком». Дядя пробанда по материнской линии умер в 39 лет от рака прямой кишки. У дедушки пробанда по линии матери проявления нейрофиброматоза.

- 1) Предварительный диагноз
- 2) Методы диагностики

*Эталон ответа* Нейрофиброматоз 1 типа; Высокопроизводительное параллельное секвенирование генов NF1, NF2

Задание 27 Пациент-девочка 2,5 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 лечения
- 3) Методы реабилитации

*Эталон ответа*

- 1) Метилмалоновая ацидурия
- 2) назначение низкобелковой диеты
- 3) С целью компенсации дефицита белка, показано назначение специализированных продуктов лечебного питания не содержащих метионин, валин, изолейцин

Задание 28 Пациент – девочка 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

1) Предположительный диагноз.

- 2) Методы лечения
- 3) Методы реабилитации

*Эталон ответа*

- 1) Метилмалоновая ацидурия
- 2) назначение низкобелковой диеты
- 3) С целью компенсации дефицита белка, показано назначение специализированных продуктов лечебного питания не содержащих метионин, валин, изолейцин

Задание 29 Пациент - мужчина 30 лет. Жалобы на бесплодие. В детстве частые респираторные заболевания, синуситы. Проводились пункции верхнечелюстных пазух. По данным спермограммы – азооспермия

1) Предположительный диагноз.

- 2) Методы реабилитации

*Эталон ответа*

- 1) Муковисцидоз
- 2) Преодоления проблемы бесплодия у данного пациента возможно с помощью биопсии тестисов и последующим проведением искусственного оплодотворения

Задание 30 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 лечения

*Эталон ответа*

- 1) Галактоземия
- 2) Для лечения больных используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина, безлактозные молочные смеси

Задание 31 Пациент - девочка 9 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 реабилитации

*Эталон ответа*

1) Синдром Шерешевского - Тернера

2) Консультация эндокринолога, невролога; назначение симптоматической терапии

Задание 32 Пациент- 1,5 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 лечения

*Эталон ответа*

1) Муковисцидоз

2) Заместительная ферментная терапия пациенту назначается пожизненно; антибактериальная терапия применяется при каждом ОРВИ и при обострении бронхолегочного процесса

Задание 33 На приеме 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 лечения.

3) Методы профилактики

*Эталон ответа*

1) Синдром Ваарденбурга

2) Симптоматическая терапия

3) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 34 Пациент – мальчик 4 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 лечения.

3) Методы профилактики

.

*Эталон ответа*

1) Вульгарный ихтиоз

2) Диагноз ставится на основании клиники

Задание 35 Пациент - ребенок 2 года. Объективно: выраженная задержка психомоторного развития, судороги, мышечный гипертонус, скрученные ломкие волосы.

1) Предположительный диагноз.

2) Методы лечения

*Эталон ответа*

1) Синдром Менкеса

2) Назначение витаминов группы А, Е, В, С и никотиновая кислота. Препараты, обладающие липотропным действием.

Задание 35 Пациент 9 лет. Жалобы на задержку психоречевого развития, приступы немотивированного смеха. Объективно: микробрахичефалия, макростомия, мышечная гипотония, походка по типу «механической куклы»

1) Предположительный диагноз.

2) Методы лечения и профилактика.

*Эталон ответа:*

1) Синдром Ангельмана

2) Симптоматическая терапия

3) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 36 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 лечения.

*Эталон ответа:*

1) Муковисцидоз

2) Заместительная ферментная терапия пациенту назначается пожизненно; антибактериальная терапия применяется при каждом ОРВИ и при обострении бронхолегочного процесса

Задание 36 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 лечения и профилактика .

*Эталон ответа:*

1) Синдром Патау

2) Симптоматическая терапия

3) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 37 Пациент - беременная 40 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 РАРР-А-0,49МоМ, β-ХГЧ-1,11МоМ.

1) Предположительный диагноз.

2) Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) ОЗ5.1. Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери.
- 2) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 38 Пациент - мальчик 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 лечения .

*Эталон ответа:*

- 1)Синдром Элерса-Данлоса
- 2) Элькар, Кудесан, Массаж, ЛФК

Задание 39 Пациент - девочка 7 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) Целиакия
- 2)безглютеновая диета

Задание 40 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) Специальная диета: белковая пища заменяется белковыми гидролизатам, не содержащими валина, изолейцина, лейцина; Кофакторная терапия; терапия левокарнитином

Задание 41 Пациент - мужчина 20 лет. Бесплодный брак - 5 лет. Объективно: 186см/108кг, телосложение по женскому типу, гинекомастия, красные стрии на животе, гипоплазия яичек.

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

*Эталон ответа:*

- 1) Синдром Кляньфельтера

- 2) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 42 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 лечение
- 3) Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) Корнеллия де Ланге
- 2) Симптоматическая терапия
- 3) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 43 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) Синдром Эдварса
- 2) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 44 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) Синдром Лежена (Синдром «кошачьего крика»)
- 2) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 45 Пациент 9 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 лечения.

*Эталон ответа:*

- 1) Синдром Марфана
- 2) Симптоматическая терапия; хирургические вмешательства

Задание 46 Пациент – ребенок 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 лечения

3) Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

1) МКБ-10: Q87.8 Синдром Альпорта

2) симптоматическое, консультация и коррекция состояния врачами-специалистами (нефролог, сурдолог, офтальмолог и т.д)

3) Прогноз потомства в данной семье: консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 47 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 профилактики

*Эталон ответа:*

G 71.0 Мышечная дистрофия

-Симптоматическое, используются физиотерапевтические методы, ортопедическая коррекция. Цель - поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур, деформаций суставов.

Наблюдение врачей - специалистов в соответствии с жалобами и выявленными нарушениями

Задание 48 девочка, 3-х лет, с жалобами на судорожные приступы, задержку психо-речевого развития. Впервые судороги в виде резкого крика, с остановкой дыхания и цианозом, возникли в возрасте 8,5 месяцев после вакцинации. В возрасте 1 года судороги повторились на фоне ОРВИ и гипертермии. Приступы отмечались в виде кратковременной утраты сознания, ознобopodobного тремора, в т.ч. с вовлечением ног, заведения глаз вверх, остановки дыхания и цианоза, продолжительностью до 1 минуты каждый час в течение 2-3 суток, на фоне введения бензодиазепа. В среднем приступы наблюдаются каждые 2 месяца. В настоящий момент - ремиссия.

1) предполагаемый диагноз

2) методы диагностики:

*Эталон ответа* ранняя эпилептическая энцефалопатия ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ-головного мозга, проведение клинического или полного секвенирования экзома методом NGS

Задание 49 Пациентка 46 лет обратилась в медико-генетическую для исключения наследственного характера заболевания. В анамнезе - серозная карцинома левого яичника. У матери (68 лет), в возрасте 40 лет был обнаружен рак молочной железы, у родного брата матери - рак предстательной железы, у родного брата отца в 56 лет - рак легкого.

1) предполагаемый диагноз

2) методы диагностики:

*Эталон ответа* Синдром наследственного BRCA1-ассоциированного рака яичников; Сбор личного и семейного анамнезов, Молекулярно-генетическое тестирование на наличие частых мутаций в генах BRCA1 и BRCA 2, высокопроизводительное параллельное секвенирование панели генов: BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, MRE11A, PALB2B, NBS1, TP53, RAD51C, RAD51D

Задание 50 Девочка, 3 дней жизни с микроцефалией, скошенным лбом, крупным носом, деформированными низко посаженными ушными раковинами, короткой шеей, складчатой кожей на задней поверхности шеи, мышечной гипотонией, единственной ладонной складкой, пороком сердца – ДМЖП, двусторонней расщелиной неба и верхней губы, постаксиальной полидактилией кисти.

- 1) предполагаемый диагноз
- 2) методы диагностики:
- 3) Методы лечения:
- 4) профилактика

*Эталон ответа* Синдром Патау; Исследование кариотипа; Симптоматическое; Пренатальный скрининг беременных

Задание 51 Женщина, 36 лет, при прохождении диспансеризации выявлено повышение уровня общего холестерина до 8,9 ммоль/л, при последующем анализе липидного спектра общий холестерин – 9,1 ммоль/л, ТГ – 1,3 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 1,2 ммоль/л. Активно жалоб не предъявляет.

- 1) предполагаемый диагноз
- 2) методы диагностики:

*Эталон ответа* Семейная гиперхолестеринемия; проведение осмотра и пальпации сухожилий: ахилловых, разгибателей пальцев рук, трицепсов и коленных суставов с целью диагностики наличия сухожильных ксантом, проведение секвенирования генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* методом NGS

Задание 52 Девочка 3 лет 6 месяцев, жалобы на плохую прибавку в весе, задержку психомоторного и речевого развития, на фоне высокой лихорадки – сохранение эпизодов замираний и гиперкинезов. Заболевание манифестировало с рождения. Объективный статус: глазной гипертелоризм, большой нос с высокой спинкой, короткий фильтр, микрогнатия. Задержка психо-речевого развития проявляется в виде скудного словарного запаса (короткие, простые слова), команды понимает, близких знает. Задержка моторного развития: ходит неуверенно, с односторонней поддержкой

- 1) предположительный диагноз:
- 2) методы диагностики

*Эталон ответа* Синдром Вольфа-Хиршхорна МРТ головного мозга, проведение ЭЭГ-видеомониторинга, хромосомный микроматричный анализ

Задание 53 Мальчик 6 месяцев с задержкой физического и психомоторного развития, врожденным пороком сердца и лицевыми дисморфиями (маленькие низко посаженные диспластичные ушные раковины, широкие глазные щели, длинный фильтр, узкое основание крыльев носа, микрогения), частые ОРВИ.

- 1) предположительный диагноз:
- 2) методы диагностики

*Эталон ответа* Синдром Ди Джорджи; УЗИ брюшной полости и почек, ЭХО-КГ, биохимический анализ крови, FISH с уникальными ДНК-зондами на регион микроделеции на метафазных пластинках пациента, MLPA с ДНК-праймерами на последовательности генов в регионе микроделеции с использованием образцов ДНК пациента

Задание 54 Ребенок, 8 месяцев, жалобы на желтуху, плохую прибавку массы. Болен с 6 месяцев, когда появилась желтуха. В ходе обследования выявлен цитоллиз до 19 норм с синдромом холестаза. Повышение альфа-фетопротеина до 25 843 нг/мл (норма до 12 нг/мл). Увеличение печени до +5 см из-под края реберной дуги. Селезенка +2 см из-под края реберной дуги.

1) предположительный диагноз:

2) методы диагностики

*Эталон ответа* Наследственная тирозинемия 1 А типа (острое течение);

Определение содержания аминокислот в крови, определение сукцинилацетона в моче и плазме крови, определение альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке (или плазме) крови, секвенирование гена *FAH*

Задание 55 Мальчик 9 дней жизни, по результатам неонатального скрининга:

фенилаланин 4,46 мг/дл, (норма до 2,0 мг/дл). При ретесте 6,8 мг/дл

1) предположительный диагноз:

2) методы диагностики

*Эталон ответа* Наследственная тирозинемия 1 А типа (острое течение); Анализ птеринов в моче, секвенирование методом NGS по панели, включающей гены: PAH (OMIM:\* 612349 ), PTS (OMIM:\* 612719), QDPR (OMIM:\* 612676), GCH1 (OMIM:\* 600225) и др

Задание 56 У мальчика, 3 месяца, отмечаются микроцефалия, низкий лоб, двусторонний эпикант, птоз, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, микрогения, расщелина язычка, готическое небо, низко расположенные деформированные крупные ушные раковины, короткая шея, постаксиальная полидактилия на левой кисти, двусторонняя 2-3 кожная синдактилия на стопах Y-образной формы (рис. 2). При обследовании гениталий выявляется микропенис, гипоспадия, расщепление мошонки, гипоплазированное яичко слева и отсутствие яичка справа.

1) предположительный диагноз:

2) методы диагностики

*Эталон ответа* Синдром Ди Джорджи УЗИ малого таза, ЭХО-КГ, стандартное цитогенетическое исследование, Биохимический анализ крови (определение уровня общего холестерина и 7-дегидрохолестерола), проведение молекулярно-генетического исследования путем прямого секвенирования гена DHCR7 (ген 7-дегидрохолестеролредуктазы)

Задание 57 Пациент, юноша 17 лет, в анамнезе наличие первично-множественных новообразований: первично-множественная меланома кожи, состояние после хирургического лечения в 13 и 16,6 лет, в 16 лет множественный полипоз желудка, макроцефалия, на коже – множественные меланоцитарные невусы кожи спины, живота, конечностей. В настоящее время поставлен диагноз фолликулярный рак щитовидной железы. У бабушки по материнской линии полипы желудка, многоузловой зоб, у бабушки по линии папы – рак яичника. У матери в анамнезе рак молочной железы в 37 лет

1) предположительный диагноз:

2) методы диагностики

*Эталон ответа* Синдром Коудена; Высокопроизводительное параллельное секвенирование панели генов, связанных с развитием наследственных онкологических синдромов

Задание 58 Девочка, 3 день, короткая шея, кожные складки на шее, деформированная и низко расположенная ушная раковина, лимфатический отек кистей и стоп, порок сердца - ДМЖП

- 1) предварительный диагноз:
- 2) методы диагностики:
- 3) профилактика

*Эталон ответа* Синдром Шерешевского-Тернера Исследование кариотипа  
Пренатальный скрининг беременных

Задание 59 Мальчик 2 лет, жалобы на насильственные гиперкинезы, утрату ранее приобретенных моторных навыков, плохую прибавку в весе. Заболевание манифестировало в возрасте 6 месяцев, на фоне ОРВИ и повышения температуры тела возник генерализованный тонико-клонический эпилептический приступ с потерей сознания. Возникли приступы неукротимой рвоты, мышечный тонус нарастал. Возникли дистонические атаки. Ребенок перестал держать голову, переворачиваться. Голова гидроцефальной формы. Истончение подкожно-жировой клетчатки. Гиперсаливация. Голову самостоятельно не держит, при вертикализации опора слабая. Мышечный тонус повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексы оживлены. Рефлекс Бабинского положительный с двух сторон.

- 1) Предполагаемый диагноз:
- 2) Методы диагностики:

*Эталон ответа* Глутаровая ацидурия тип I; проведение тандемной масс-спектрометрии с определением спектра ацилкарнитинов, аминокислот, анализ мочи на органические кислоты, МРТ головного мозга, поиск мутаций в гене *GCDH*

Задание 60 Мальчик, 4 года, жалобы на судорожные приступы, утрату двигательных и речевых навыков. В 2 года 6 мес. появились первые приступы в виде тонико-клонических судорог и отведением глазных яблок вверх, далее приступы по типу обмякания, иногда с тонико-клоническими судорогами. В 3,5 года ребёнок стал утрачивать ранее приобретённые двигательные (самостоятельно не ходит, атаксия при ходьбе с поддержкой) и речевые навыки (говорит слоги). В настоящее время приступы по типу миоклонии головы до 3-4 раз в сутки на фоне приёма противосудорожных препаратов.

- 1) Предполагаемый диагноз:
- 2) Методы диагностики:

*Эталон ответа* Ранняя эпилептическая энцефалопатия; ЭЭГ-исследование, МРТ-исследование, проведение клинического или полного секвенирования экзона методом NGS

Задание 61 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) Симптоматическое, используются физиотерапевтические методы, ортопедическая коррекция. Цель - поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур, деформаций суставов.

Наблюдение врачей - специалистов в соответствии с жалобами и выявленными нарушениями



Задание 62 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 лечения и профилактика

*Эталон ответа:*

- 1) E25 Аденогенитальный синдром
- 2) - Наблюдение врача – эндокринолога(назначение глюкокортикоидов, замещение дефицита кортизола и подавление избыточной секреции АКТГ)  
Консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 63 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 лечения и реабилитация

*Эталон ответа:*

- 1) E 83.0 Болезнь Вильсона-Коновалова
- 2)- Диета № 5 — с ограничением меди до 1 мг в сутки — исключение шоколада, орехов, сухофруктов, раков, печени, цельной пшеницы. Патогенетическое лечение направлено на выведение меди из организма. Для этого применяются комплексообразующие соединения: тиолы, пеницилламин. При максимально раннем начале терапии прогноз благоприятный, улучшается общее самочувствие, снижаются уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови, уменьшается выраженность гепатита и стеатоза в ткани печени, фиброз практически не прогрессирует. В случае позднего начала терапии прогноз менее благоприятен: Возможны декомпенсация цирроза печени, развитие фульминантной печеночной недостаточности, прогрессирование неврологической симптоматики, летальный исход.

Задание 64 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 лечения и диспансерное наблюдение.

*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 65 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 лечения .

*Эталон ответа:*

1) Талассемия

2) Трансфузионная терапия (переливания эритроцитной массы) по показаниям. Хелаторная терапия (на удаление избытка железа из организма). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Спленэктомия

Задание 66 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) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 67 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 реабилитации и профилактики

*Эталон ответа:*

1)Болезнь Генгтингтона

2) Врачом - неврологом проводится лечение (для коррекции хореи - применение нейролептиков, тетрабеназина или клоназепама; для коррекции дистонии - ЛФК, инъекции ботулиническим токсином; для коррекции раздражительности - нейролептики, ингибиторы обратного захвата серотонина; для коррекции брадикинезии и акинетико-ригидного синдрома- леводопа или амантадин).

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 68 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 профилактики

*Эталон ответа:*

1)Фенилкетонурия

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 69 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,  $\beta$ -ХГЧ-2,87МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 21 - 1:90.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики

*Эталон ответа:*

1) ОЗ5.1. Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери.

2) Инвазивная пренатальная диагностика консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 70 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 профилактики .

*Эталон ответа:*

1) Болезнь Ниманна — Пика

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики -Выявления характерных мутаций в генах SMPD1, NPC1 и NPC2

Задание 71 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 профилактики

*Эталон ответа:*

1) E70 Фенилкетонурия

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 72 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,  $\beta$ -ХГЧ-0,35МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 21 - 1:50.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

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

2) Инвазивная пренатальная диагностика консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 73 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

1) E75.2 болезнь Фабри

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики. ДНК-диагностика на наличие мутаций в гене GLA

Задание 74 Пациент – ребенок 6 мес, масса при рождении-4400г, длина 54см. Объективно: микроцефалия, макроглоссия, спленомегалия.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

1) Q87.3 Синдром Беквита-Видемана

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 75 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) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

## **ОПК-5**

### **Задания закрытого типа**

Задание 1. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Фенотипические признаки синдрома Клайнфельтера включают:

5. низкорослость, крыловидные складки кожи в области шеи, множественные пигментные родинки, лимфостаз, пороки сердца и крупных сосудов
6. высокий рост, гипергонадотропный гипогонадизм, микроорхидизм, бесплодие, гинекомастия, азооспермия
7. микроцефалия, полидактилия, расщелина губы и неба
8. 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

5. Эктродактилия
6. Крипторхизм
7. Аплазия большого пальца
8. Гидроцефалия

*Эталон ответа:* Эктродактилия

Задание 3. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

К клиническим признакам синдрома Беквита-Видемана относят

5. Крыловидные складки на шее, монголоидный разрез глаз
6. Короткую шею с избытком кожи и крыловидными складками
7. Гипертелоризм
8. 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:

5. задержка физического и полового развития, гипогонадизм, гипогенитализм;
6. нарушение пуринового и пиримидинового обмена;
7. приобретенные деформации позвоночника и грудины, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия;
8. прогрессирующая 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 неба, полидактилию и поликистоз почек, наиболее характерен для:

5. синдрома Эдвардса;
6. синдрома Дауна;
7. синдрома Вольфа-Хиршхорна;
8. синдрома Патау.

*Эталон ответа:* синдрома Патау.

Задание 6. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Показания для проведения биохимического исследования не являются:

5. задержка психического развития в сочетании с признаками мочекишечного диатеза;
6. легкая олигофрения, задержка полового созревания;
7. олигофрения в сочетании с общей диспластичностью;
8. 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:

5. умственная отсталость, врожденные пороки развития различных органов и систем;
6. привычное невынашивание;
7. катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии, необычный запах мочи
8. мертворождение в анамнезе

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

Задание 8. Инструкция: Выберите один правильный ответ.

Биохимическая диагностика показана при:

5. сочетании задержки психомоторного развития с гипопигментацией и необычным запахом мочи, прогрессивном утрачивании приобретенных навыков.
6. гипогенитализме, гипогонадизме,
7. бесплодии;
8. 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:

5. повторные случаи хромосомных перестроек в семье;
6. отставание в физическом развитии, гепатоспленомегалия, непереносимость каких-либо пищевых продуктов;
7. множественные врожденные пороки развития;
8. повторные спонтанные аборты.

*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:

5. моногенной патологии с известным первичным биохимическим дефектом;
6. синдромов с множественными врожденными пороками развития;
7. хромосомной патологии;
8. 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:

5. хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы;
6. грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, низкий рост, порок клапанов сердца, умственная отсталость;
7. рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул;
8. 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:

5. врожденный порок сердца и порок развития лучевой кости и ее производных;
6. множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон, сколиоз, глиомы зрительного нерва;
7. себорейные аденомы на щеках, депигментированные пятна, «кофейные» пятна, судороги, умственная отсталость;
8. 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:

5. двойственное строение наружных половых органов, рвота, дегидратация;
6. прогрессирующие бледность и гипотрофия, спленомегалия, выступающие скулы и лобные бугры, «башенный» череп, анемия;
7. множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон;
8. 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:



5. отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация;
6. подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, аномальный рост зубов;
7. умственная отсталость, макроорхидизм, длинное лицо, высокий лоб, массивный подбородок, оттопыренные уши.
8. 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:

5. гипертелоризм, брахидактилия, крипторхизм, низкий рост, паховые грыжи, умеренная умственная отсталость;
6. гонады представлены яичками, наружные половые органы сформированы по женскому типу, вторичные половые признаки недоразвиты, кариотип 46, XY;
7. прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников;
8. 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:

1. 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- 5:

#### **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 пробками 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 tandemных повторов

*Эталон ответа:* Для определения числа tandemных 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 Муковисцидоз Общая характеристика. Принципы диагностики.

*Эталон ответа:* Является наследственным заболеванием желез внешней секреции, проявляется в первую очередь патологией со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы. Повышенная вязкость секрета желез внешней секреции приводит к хроническому воспалительному процессу в легких, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, гепатобилиарной патологии и аномально высокому содержанию электролитов в поте. Диагноз ставят на основании данных исследования пота или идентификации 2 вариантов гена, вызывающих муковисцидоз, у больных с положительным результатом неонатальных скрининг-тестов или характерных клинических признаков. Ответственный ген локализован на длинном плече хромосомы 7. Он кодирует мембраноассоциированный белок, называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (CFTR). Наиболее распространенная вариация гена, F508del, встречается примерно у 85% аллелей; были идентифицированы > 2000 менее распространенных вариантов CFTR.

## 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, XXУ и XYУ. Мозаичные формы составляют примерно 25%

Задание 9 Клинико-цитогенетическая характеристика синдрома Синдром трипло-Х (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-Х 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 хромо-сомы[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 генотип), 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 биохимико-генетической 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 т.д. 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  $\beta$ -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 Гемохроматоз. Общая характеристика заболевания

*Эталон ответа:* Наследственное заболевание, характеризующееся повышенным всасыванием железа в кишечнике и отложением в органах и тканях железосодержащих пигментов (преимущественно в виде гемосидерина) с развитием фиброза. Распространенность 1:200 - 1:300 (в европейской популяции). Гетерозиготное носительство патологического гена отмечается у 10-13% населения. Мужчины болеют предположительно в 10 раз чаще женщин, в возрасте 40-60 лет, а женщины после менопаузы. Патогенез недостаточно изучен. Классический гемохроматоз представляет собой ступенчатый процесс, начинающийся мутацией HFE-гена, нарушением насыщения трансферрина, увеличением сывороточного ферритина и завершающийся депонированием железа в жизненно важных органах, прежде всего в печени, с формированием фиброза и цирроза. Гемохроматоз - полисиндромное заболевание, клинические проявления которого не являются специфичными. Наличие клинических признаков гемохроматоза тесно сопряжено со степенью накопления железа в тканях. Критической является концентрация железа, превышающая норму более чем в 10-20 раз. Чаще это происходит после 30-40 лет.

#### 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, молекулярногенетически 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  $\alpha$ 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; скинтиграфия 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%, лейкоц-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 HBA1, HBA2, HBB

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, непроизвольные 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 Генгтингтона

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 PAH

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) ОЗ5.1. 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 PAH

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) ОЗ5.1. 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 12-13 нед, КТР-66, ЧСС-155, ТВП=2,0, кости носа визуализируются, кровоток в венозном протоке- норма, регургитации-нет; сывороточные маркеры - уровень РАРР-А-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, EXT1 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 PАН

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, птеригиум шеи, эпикант, антимоңголоидный 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 TSC1 и TSC2

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 MECP2

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:*

- 3) Синдром Марфана
- 4) ЭхоКГ, исследование мутаций FBN1

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, ретест ИРТ-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, макростомия, 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-0,49МоМ,  $\beta$ -ХГЧ-1,11МоМ.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы диагностики.

*Эталон ответа:*

1) ОЗ5.1. 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 заболевания 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, пнтитела к эндомиозию 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 BCKDHA, BCKDHB)

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- 1,5мес. 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 PCPB

## **ПК-6**

Задание 1. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Аномалией развития, не нарушающую функцию органа и не требующей лечения, называют

1. Малую аномалию развития

2. Мальформацию
3. Дисплазию
4. Атрезию

*Эталон ответ:* Малую аномалию развития

Задание 2. Инструкция: Выберите один правильный ответ  
Не является показанием для проведения цитогенетического исследования

1. бесплодие
2. выкидыши на ранних сроках беременности
3. наличие хромосомных заболеваний у близких родственников родителей
4. лечение соматических заболеваний матери во время беременности

*Эталон ответа:* лечение соматических заболеваний матери во время беременности

Задание 3. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Недостаточность какого фермента приводит к развитию МПС тип IV:

1. гепаран-N-сульфатаза
2. арилсульфатазы Б
3. N-ацетил-галактозамин-6-сульфатазы
4. недостаточность кислой альфа ГЛЮКОЗИДАЗЫ

*Эталон ответа:* N-ацетил-галактозамин-6-сульфатазы

Задание 4. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Недостаточность какого фермента приводит к развитию МПС тип VI:

1. идуронат-2-сульфатазы
2. арилсульфатазы Б
3. гепаран-N-сульфатаза
4. недостаточность кислой альфа ГЛЮКОЗИДАЗЫ

*Эталон ответа:* арилсульфатазы Б

Задание 5. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Нарушение какого фермента приводит к развитию болезни Вольмана:

1. недостаточность лизосомальной кислой липазы
2. недостаточность глюкозилтрансферазы 1
3. недостаточность бета-глюкуронидазы
4. недостаточность арилсульфатазы Б

*Эталон ответа:* недостаточность лизосомальной кислой липазы

Задание 6. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Диагностические критерии болезни Вольмана:

1. повышение эфиров холестерина, триглицеридов в печени.
2. повышение сывороточного трансферрина
3. снижение активности глюкозилтрансферазы
4. недостаточность арилсульфатазы Б

*Эталон ответа* повышение эфиров холестерина, триглицеридов в печени.

Задание 7. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Нарушение какого фермента приводит к развитию болезни Краббе:

1. недостаточность кислой липазы
2. недостаточность глюкозилтрансферазы 1
3. недостаточность галактоцереброзидазы
4. недостаточность арилсульфатазы Б

*Эталон ответа* недостаточность галактоцереброзидазы

Задание 8. Инструкция: Выберите один правильный ответ

На консультацию в МГК обратилась семья по поводу недостаточности кислой глюкозидазы и кислой мальтазы у ребенка. На какое заболевание указывают данные изменения:

1. б. Краббе
2. б. Фабри
3. б. Помпе
4. б. Вольмана

*Эталон ответа:* б. Помпе

Задание 9. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Уровень гетероплазмии – это

1. степень экспрессии мутации мтДНК
2. процентное соотношение мутантной и нормальной мтДНК в клетке или ткани
3. показатель чувствительности ткани к энергодефициту

*Эталон ответа:* процентное соотношение мутантной и нормальной мтДНК в клетке или ткани

Задание 10. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Основной критерий диагностики митохондриальных заболеваний

1. клинический
2. морфологический
3. для установления диагноза используется комплекс критериев
4. Биохимический

*Эталон ответа:* для установления диагноза используется комплекс критериев

Задание 11. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Основные методы лечения митохондриальных заболеваний

1. антибиотикотерапия в сочетании с назначением пребиотиков
2. активация переноса электронов в дыхательной цепи, кофакторная терапия
3. генная терапия
4. ферментзаместительная терапия

*Эталон ответа:* активация переноса электронов в дыхательной цепи, кофакторная терапия

Задание 12. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Сколько длится прием врача-генетика МГК при обследовании одной семьи:

1. 2 часа
2. 1 час 15 мин



3. 15 мин

4. 30 мин

*Эталон ответа:* 1 час 15 мин

Задание 13. Инструкция: Выберите один правильный ответ  
сывороточные маркеры 1 триместра на сроках 11-14 нед:

1. АФП, ХГЧ, Эстриол
2. PAPP-A,  $\beta$ free-ХГЧ
3. АФП, Эстриол
4. PAPP-A, Эстриол

*Эталон ответа:* PAPP-A,  $\beta$ free-ХГЧ

Задание 13. Инструкция: Выберите один правильный ответ  
Для какого заболевания диетотерапия является основным методом лечения:

1. нейрофиброматоз
2. фенилкетонурия
3. умственная отсталость с ломкой X-хромосомой
4. с. Патау

*Эталон ответа* умственная отсталость с ломкой X-хромосомой

Задание 14. Инструкция: Выберите один правильный ответ  
Муковисцидоз относят к наследственным нарушениям:

1. обмена аминокислот
2. обмена металлов
3. функций лизосом
4. системы мембранного транспорта

*Эталон ответа* системы мембранного транспорта

Задание 15. Инструкция: Выберите один правильный ответ  
Тип наследования АГС:

1. аутосомно-доминантный
2. аутосомно-рецессивный
3. X-сцепленный рецессивный
4. аномалия в системе хромосом

*Эталон ответа* аутосомно-рецессивный

Задание 16. Инструкция: Выберите один правильный ответ  
специальными диетами поддается коррекции

1. Муковисцидоз
2. Галактоземия
3. Аденогенитальный с-м
4. Врожденный гипотиреоз

*Эталон ответа* Галактоземия

Задание 17. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Для подтверждения ДНК- диагностики наследственных болезней обмена, включенных в программу неонатального скрининга, необходимое количество ДНК наиболее целесообразно получить из

1. Тканевых биоптатов
2. 10 мл сыворотки крови
3. Пятна крови на фильтровальной бумаге
4. Пунктата костного мозга

*Эталон ответа* Пятна крови на фильтровальной бумаге

Задание 18. Инструкция: Выберите один правильный ответ

В медико-генетической консультации данный метод применяется во всех случаях без исключения:

1. Клинико-генеалогический
2. цитогенетический
3. молекулярно-генетический
4. биохимический

*Эталон ответа:* Клинико-генеалогический

Задание 19. Инструкция: Выберите один правильный ответ

сывороточные маркеры 1 триместра на сроках 11-14 нед:

1. АФП, ХГЧ, Эстриол
2. PAPP-A,  $\beta$ free-ХГЧ
3. АФП, Эстриол
4. PAPP-A, Эстриол

*Эталон ответа:* PAPP-A,  $\beta$ free-ХГЧ

Задание 20. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Сколько длится прием врача-генетика МГК при обследовании одной семьи:

1. 2 часа
2. 1 час 15 мин
3. 15 мин
4. 30 мин

*Эталон ответа:* 1 час 15 мин

Задание 21. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Если в семье планируется рождение детей, то врач:

1. Не должен обсуждать с пациентом эти вопросы

2. Должен сообщить генетическую информацию о пациенте его супругу без его согласия, только если супруг об этом спросит
3. Должен обязательно сообщить генетическую информацию о пациенте его супругу без согласия пациента
4. Должен информировать пациента о его моральном долге сообщить генетическую информацию о себе супругу

*Эталон ответа:* Должен информировать пациента о его моральном долге сообщить генетическую информацию о себе супругу

Задание 22. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Основной задачей скрининга новорожденных на фенилкетонурию является:

1. Пренатальная диагностика заболевания в отягощённых семьях
2. Снижение числа больных в популяции
3. Выявление больных детей и организация их лечения
4. Выявление гетерозиготных мутаций

*Эталон ответа:* Выявление больных детей и организация их лечения

Задание 23. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Одним из основных подходов, используемых для сбора данных для мониторинга врождённых пороков развития, является:

1. Когортный метод
2. Фиксация случайных находок
3. Метод «случай-контроль»
4. Сбор данных по обращаемости

*Эталон ответа:* Когортный метод

Задание 24. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Неинвазивное пренатальное тестирование анеуплоидий основано на анализе

1. копияности фетальной ДНК, циркулирующей в кровотоке беременной женщины, методом массового параллельного секвенирования
2. микродиссекции и метафазном анализе клеток плода, циркулирующих в кровотоке беременной женщины
3. интерфазном FISH-анализе кариотипа фетальных клеток, циркулирующих в кровотоке беременной женщины
4. анализе числа копий фрагментов ДНК плодного происхождения в кровотоке беременной женщины методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах высокого разрешения

*Эталон ответа:* копияности фетальной ДНК, циркулирующей в кровотоке беременной женщины, методом массового параллельного секвенирования

Задание 25. Инструкция: Выберите один правильный ответ

Осуществление контроля качества деятельности медико-генетической службы, включая лабораторные генетические исследования, необходимо для реализации этического принципа

1. автономии личности
2. благодеяния
3. справедливости
4. не причинения вреда

*Эталон ответа:* не причинения вреда

## **ПК-6**

### **Задания открытого типа**

Заданий 1 Принципы лечения наследственных болезней

*Эталон ответа:* При лечении наследственных болезней полностью сохраняется принцип его индивидуальности, ведь врач лечит "не болезнь, а больного". При лечении наследственных болезней надо быть особенно внимательным в соблюдении этических и деонтологических принципов в отношении пациента и членов его семьи. Ведь часто идет речь о тяжелых хронических больных с детского возраста. Сложности этиотропного лечения наследственных болезней очевидны, хотя уже имеются многочисленные возможности для их преодоления, созданные успешным секвенированием генома и новым направлением в теоретической и клинической медицине - геномной терапией. При наследственных болезнях патогенетические методы наиболее обоснованы, хотя они и не противопоставляются симптоматическому лечению. Для патогенетического лечения наследственных болезней в последние годы применяются принципиально новые подходы, основанные на достижениях молекулярной и биохимической генетики.

Задание 2 НБО углеводов. Общая клиническая характеристика.

*Эталон ответа:* Общая клиническая характеристика: трудности вскармливания, нарушение глотания, затянувшаяся желтуха, срыгивания, рвота, диарея, мышечная гипотония, плохая прибавка в весе, гепатомегалия с признаками печеночной недостаточности (гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз), слабость, вялость, спленомегалия, гипогликемия и связанные с ней судороги.

Задание 3 Галактоземия. Клиника. Лечение.

*Эталон ответа:* Вызывается мутацией в гене галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT), накапливается метаболит, являющийся токсичным для печени и почек. Метаболит также повреждает хрусталик глаза, приводя к катаракте. Лечение подразумевает полное исключение молока и молочных продуктов из рациона. 1:20 000.

Задание 4 Фруктоземия Общая клиническая характеристика.

*Эталон ответа:* Вызывается мутацией в гене альдозазы В (ALDOB). У больных отсутствует фермент, необходимый для расщепления фруктозы. В результате в организме накапливается побочный продукт фруктозы, блокируя образование гликогена, а также его преобразование в глюкозу для использования в качестве энергии. Типичные симптомы: снижение уровня сахара в крови, потливость, спутанность сознания и поражение почек. Лечение заключается в исключении фруктозы, сахарозы и сорбита из рациона, купирование гипогликемий глюкозой.

Задание 5 Болезни накопления гликогена Общая клиническая характеристика.

*Эталон ответа:* группа НБО углеводов, которые характеризуются избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях вследствие недостаточности/отсутствия ферментов, участвующих, преимущественно, в процессе его расщепления У типов II, V, VII основным симптомом обычно является слабость (миопатия). Что касается типов I, III и VI, их симптомами являются гипогликемия и выпячивание живота (поскольку избыток аномального гликогена может привести к увеличению печени). Гипогликемия вызывает потливость, спутанность сознания, а иногда судорожные припадки и кому. Другие последствия для детей могут включать задержку роста, частые инфекции и язвы в полости рта и кишечника. Болезни накопления гликогена, как правило, вызывают накопление мочевой кислоты в суставах, что может привести к развитию подагры, и в почках, что может привести к образованию камней. Тип V (болезнь Мар-Ардля), тип VI (болезнь Эра), тип VIII (болезнь Томпсона). Также известно о недавно открытых формах, наследуемых X-сцепленно (тип IX). Диагностика гликогенозов основывается на определении глюкозы, лактата, мочевой кислоты и трансаминаз. «Золотым стандартом» диагностики гликогенозов служит определение активности нужного фермента в ткани органов или в лейкоцитах крови. Подтверждающим методом является молекулярная диагностика. Лечение: диета, богатая углеводами, профилактика снижения уровня сахара в крови с помощью частых или почти непрерывных кормлений, лечение специфических осложнений.

Задание 6 Нарушение обмена соединительной ткани. Общая клиническая характеристика. Лечение.

*Эталон ответа:* Общая клиническая характеристика: костные симптомы (деформации грудной клетки, позвоночника и черепа, арахнодактилия, ломкость костей), кожные симптомы (гиперрастяжимость кожи, атрофические стрии, тонкая легко ранимая кожа, келоидные рубцы), мышечные симптомы (гипотония и/или гипотрофия, грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи), суставные симптомы (гипермобильность суставов, плоскостопие, вывихи), глазные симптомы (подвывих хрусталика, миопия, голубые склеры), сердечно-сосудистые симптомы (пролапс митрального клапана и/или других клапанов, варикозная болезнь, лёгкое образование гематом при незначительных ударах), бронхо-лёгочные симптомы (спонтанный пневмоторакс, апикальные буллы), симптомы со стороны органов брюшной полости и малого таза (птоз органов брюшной полости, почек, диафрагмальные грыжи, недостаточность кардии желудка, дивертикулы пищевода, долихосигма, пролапс гениталий). Рекомендовано проведение курсового лечения следующими препаратами: Стимуляторы коллагенообразования – витамин С (аскорбиновая кислота), L-карнитин, солкосерил в сочетании с витаминами группы В (В1, В2, фолиевая кислота, В6) и микроэлементными добавками, содержащими ионы  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и др.; Корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов – хондроитинсульфат, ДОНА (глюкозаминосульфат); Стабилизаторы минерального обмена – витамин Д-3, кальций; Корректоры биоэнергетического состояния организма – милдронат, лецитин, кофермент Q10

Задание 7 Диагностика, лечение, наследственных синдромов с преимущественным нарушением пищеварительной системы

*Эталон ответа :* Диагностика: общеклинические методы (осмотр, объективное обследование, сбор жалоб и анамнеза, рутинные анализы крови, мочи и инструментальные исследования), специфическая биохимическая диагностика (например,

определение активности глюкоцереброзидазы при болезни Гоше, определение количества хлоридов пота при муковисцидозе) и молекулярно-генетические методы (секвенирование). Лечение: этиотропное (на данный момент представлено не широко, но потенциально может заключаться в редактировании генов, ответственных за болезнь), патогенетическое (в основном ЗФТ: например, препарат «Оркамби» для лечения муковисцидоза, имиглюцераза для лечения болезни Гоше) и симптоматическое.

Задание 8 Лизосомные болезни. Общая клиническая характеристика. Принципы диагностики. Лечение.

*Эталон ответа* : ЛБН – группа наследственных заболеваний, вызываемых генетически обусловленным дефектом лизосомных гидролитических ферментов, клеточных транспортеров и белков, входящих в состав мембран. В конечном счете это приводит к накоплению макромолекул и метаболитов в клетках, а как следствие к повреждению отдельных тканей, органов и систем организма.

Большинство LSD наследуются аутосомно-рецессивно, за исключением заболеваний, которые наследуются сцеплено с X хромосомой. К ним относятся мукополисахаридоз Хантера (МПС II) и болезнь Фабри, являющиеся рецессивными X-сцепленными заболеваниями, а также синдром Данона, являющийся доминантным X-сцепленным заболеванием. Диагностика: ферментная диагностика – определение активности ферментов лизосом является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ЛБН. Современные технологии позволяют определять активность ферментов лизосом в лейкоцитах крови, культуре кожных фибробластов, ворсинах хориона и пятнах высушенной крови. Лечение: ФЗТ

Задание 9 Болезнь Рефсума.

*Эталон ответа* : При этой болезни в тканях накапливается фитановая кислота, которая является продуктом метаболизма жиров. Накопление фитановой кислоты приводит к повреждению нервов и сетчатки, потере слуха, обоняния, спастическим движениям и изменениям в костях и коже. Симптомы обычно появляются на третьем десятилетии жизни, но могут начаться и позже. Диагностируют болезнь Рефсума на основе повышения уровня фитановой кислоты. Лечение предполагает избегание пищи, содержащей фитановую кислоту, включая молочные продукты, говядину и баранину, жирную рыбу. Может быть полезен плазмаферез, при котором из крови удаляется фитановая кислота.

Задание 10 Синдром Цельвегера.

*Эталон ответа* : Возникает в младенчестве, симптомы включают характерные черты лица, дефекты ЦНС, демиелинизацию, судорожные припадки (у новорожденных), мышечную гипотонию. У детей может быть увеличение печени и кисты в почках, короткие конечности, специфическая аномалия костей, называемая эпифизарной точечной хондродисплазией (которая влияет на рост длинных костей), катаракта, ретинопатия, потеря слуха, слабость, онемение и боль в кистях рук и стопах. Наиболее значимые биохимические изменения при всех пероксисомных заболеваниях, и в частности при синдроме Цельвегера, включают  $\beta$ -окисление очень длинноцепочечных жирных кислот. Первый шаг в диагностике пероксисомных болезней включает определение уровня VLCFA в плазме натоцак. Рекомендовано определение C26:0 и C26:1 жирных кислот и соотношений C24:0/C22:0, а также C26:0/C22:0, повышение которых является индикатором дефекта в  $\beta$ -окислении жирных кислот с очень длинными цепями

Задание 11 X-сцепленная адренолейкодистрофия.

*Эталон ответа:* Характеризуется разрушением миелина ЦНС и повреждением коры надпочечников, что приводит к надпочечниковой недостаточности. На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости нарастания неврологических симптомов заболевание подразделяется на 7 фенотипов у мужчин (детская, юношеская и взрослая церебральные, аденомиелоневропатия, оливопонтотомозжечковая, изолированная надпочечниковая недостаточность, асимптомная) и 5 фенотипов у женщин (бессимптомная, легкая миелопатия, от умеренной до тяжелой миелонейропатия с вовлечением надпочечников или с церебральным участием).

Задание 12 Прогрессирующие мышечные дистрофии. Диагностика. Лечение.

*Эталон ответа:* Диагностика основана на данных анамнеза, клиники и дополнительных исследованиях. О миопатии свидетельствует анамнез - случаи заболевания в семье пробанда. Кроме того, у кровных родственников больных миопатией обнаруживаются признаки дисплазии: нерезко выраженные атрофии мышц, гипорефлексия, укорочение или уплотнение отдельных мышц, широкое стояние лопаток, шестипалость, аномалии костного скелета. Типично начало заболевания в детском или юношеском возрасте, проксимальный тип распределения атрофии, данные биохимических исследований. Повышена активность ряда ферментов - креатинфосфокиназы, аминотрансфераз и альдолазы. В крови и мышцах увеличивается содержание пировиноградной и молочной кислоты, уменьшен уровень лимонной кислот в крови. Эти показатели рассматриваются как весьма характерные биохимические особенности, свойственные всем формам миопатии. Важны также данные электромиографического исследования - констатируется снижение амплитуды биопотенциалов, полифазность и укорочение длительности одиночного потенциала.

Задание 13 Факоматозы. Общая характеристика. Диагностика. Лечение

*Эталон ответа:* Пигментные пятна выявляются уже при рождении. Они обычно обнаруживаются на скрытых поверхностях тела. Опухоли кожи могут проявляться в виде местной слоновости, множественных узловатых образований или массивных пигментированных кожных разрастаний. При узловатой форме нейрофиброматоза узлов на теле может быть от нескольких до нескольких тысяч. Опухоли нервов могут быть разной локализации, чаще поражаются нервы конечностей. По ходу нервных стволов отмечаются единичные или множественные утолщения или диффузные утолщения периферических нервов. Эти узлы болезненны, если исходят из чувствительных волокон, и безболезненны, если исходят из двигательных волокон. Нейрофиброматоз нередко сочетается с другими опухолями — арахноидендотелиомами, эпендимомы, астроцитомами, спонгио-бластомами и др. В развитии нейрофиброматозных тканей принимают участие как собственные нервные волокна, так и соединительнотканые элементы эндо- и периневрия. При центральном нейрофиброматозе нередко в коре большого мозга, а также в белом веществе находят скопления узелков диспластических гигантских глиозных клеток. Наличие этих атипий сближает болезнь Реклингхаузена с туберозным склерозом Бурневилля. Лечение больных хирургическое при небольшом количестве узлов, а также в случаях сдавливания опухолью жизненно важных образований.

Задание 14 Диагностика, лечение, наследственных синдромов с преимущественным нарушением органа зрения

*Эталон ответа:* Диагностика наследственной атрофии зрительного нерва Лебера и доминантной атрофии зрительного нерва основывается на клинических наблюдениях. Молекулярный генетический анализ может выявить множество мутаций, характерных для обоих заболеваний. Однако высок риск ложноотрицательного результата, поскольку на сегодняшний день могут существовать мутации, для которых молекулярная диагностика

еще не разработана. Если у больного подозревается наследственная атрофия зрительного нерва Лебера, ему рекомендуется также провести электрокардиографию (ЭКГ) для выявления сопутствующего нарушения проводимости сердца. У пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера, кортикостероиды, витамины и антиоксиданты не показали эффективности в борьбе с болезнью. Некоторую эффективность показало применение идебенона на ранней стадии заболевания. Целесообразность исключения факторов, которые могут негативно сказываться на продукции митохондриями энергии (например, табак, алкоголь, особенно в больших количествах), не доказана, но теоретически оправдана. Больные с патологиями сердечной и нервной систем должны быть направлены к специалистам

Задание 15 Диагностика, лечение, профилактика наследственных синдромов с преимущественным нарушением кожи, волос, подкожной клетчатки, ногтей

*Эталон ответа:* К данной группе можно отнести прогероидные синдромы: Прогерия вызывается спорадической мутацией *LMNA*-гена, который кодирует белок (ламин А), обеспечивающий молекулярную поддержку клеточных ядер. Дефект белка приводит к нестабильности ядра при делении клеток и ранней гибели всех клеток тела.

Средний возраст наступления смерти – 14,6 лет; причина, как правило, – заболевания коронарных артерий и сосудов головного мозга. Могут развиваться резистентность к инсулину и атеросклероз. Следует отметить, что другие проблемы, связанные с нормальным старением (например, увеличение риска развития рака, дегенеративный артрит), отсутствуют.

Задание 16 Атаксия Фридрейха

*Эталон ответа:* возникает в результате мутации гена, вызывающей аномальное повторение в ДНК последовательности GAA в гене *FXN* на длинном плече 9-й хромосомы; ген *FXN* кодирует митохондриальный белок фратаксин. Количество GAA-повторов в гене *FXN* у лиц, не страдающих атаксией Фридрейха, находится в диапазоне от 5 до 38 раз; тем не менее у лиц с этим заболеванием последовательность GAA может повторяться от 70 до > 1000 раз. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Пониженный уровень фратаксина приводит к чрезмерному накоплению железа в митохондриях и нарушению их функционирования. При атаксии Фридрейха неустойчивость при ходьбе начинает проявляться в возрасте 5–15 лет, к которой затем присоединяются атаксия в верхних конечностях, дизартрия и парезы (преимущественно в ногах). Часто страдает интеллект. Тремор, если и имеется, то выражен незначительно. Отмечаются также угнетение глубоких рефлексов и выпадение вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Часто выявляются эквиноварусная деформация стопы (косолапость), сколиоз и прогрессирующая кардиомиопатия. К 30 годам пациенты могут оказаться прикованы к инвалидной коляске. Причиной смерти, обычно в среднем возрасте, часто оказываются аритмии и сердечная недостаточность.

Задание 17 Спинаocerebellарные атаксии

*Эталон ответа:* (СЦА) составляют большую часть доминантных атаксий. Классификация этих атаксий неоднократно пересматривалась по мере получения новых знаний относительно их генетических характеристик. К настоящему времени идентифицировано как минимум 44 различных локуса, около 10 из них содержат повторяющиеся последовательности расширенной ДНК. При некоторых формах СЦА наблюдается увеличение числа CAG-повторов (как и при болезни Гентингтона), кодирующих аминокислоту глутамин. Клинические проявления СЦА разнообразны. При некоторых формах наиболее распространенных СЦА наблюдается множественное



поражение различных отделов центральной и периферической нервной системы с развитием полинейропатии, пирамидной симптоматики синдрома беспокойных ног и, безусловно, атаксии. При некоторых СЦА имеет место только мозжечковая атаксия. СЦА 3 типа, известная также как болезнь Мачадо–Джозеф, возможно, является самым распространенным вариантом аутосомно-доминантной СЦА в мировом масштабе. Ее симптомы включают в себя атаксию, паркинсонизм, дистонию (иногда), подергивания мышц лица, офтальмоплегию, характерные «выпученные» глаза.

Задание 18 Наследственные спастические параплегии. Общая характеристика. Лечение.

*Эталон ответа:*Наследственная спастическая параплегия включает в себя группу редких наследственных заболеваний, которые характеризуются прогрессирующим спинальным несегментарным спастическим парезом ног, иногда сочетающимся с умственной отсталостью, судорожным синдромом и другими симптомами. Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений и иногда с помощью генетического исследования. Лечение симптоматическое, в том числе препараты для уменьшения спастичности. Лечение всех форм наследственной спастической параплегии симптоматическое. С целью уменьшения спастичности применяют баклофен в дозе 10 мг перорально 2 раза в сутки с возможным повышением дозировки до 40 мг перорально 2 раза в сутки при необходимости. К альтернативным препаратам относят диазепам, клоназепам, дантролен, ботулотоксин (ботулотоксин типа А или типа В) и тизанидин. Физиотерапия и физические упражнения могут помочь поддерживать подвижность и мышечную силу, улучшить диапазон движения и выносливость, уменьшить утомляемость и предотвратить спазмы. Некоторым пациентам пригибаются шины, трости или костыли.

Задание 19 Диагностика, лечение, наследственных синдромов с преимущественным нарушением костно-суставной системы

*Эталон ответа:*Остеохондродисплазия включает аномальный рост костей или хряща, что приводит к недоразвитию скелета, часто коротким конечностям и карликовости. Диагноз ставят на основании данных медицинского осмотра, рентгенографии и, в некоторых случаях, генетического тестирования. Лечение хирургическое. Основные генетические дефекты были выявлены при большинстве остеохондродисплазий. Мутации обычно вызывают изменение функций белков, участвующих в росте и развитии соединительной ткани, костей или хрящевой ткани. Карликовость – заметно низкий рост (у взрослого < 4 футов 10 дюймов [1,2 м 25 см]), часто связанный с непропорциональной длиной туловища и конечностей. Ахондроплазия является наиболее распространенным и известным типом карликовости с короткими конечностями, но существует и много других типов, обусловленных иными генетическими причинами, с другим течением и прогнозом. Летальная карликовость с укорочением конечностей (танатофорная дисплазия, вызванная мутациями того же гена, что и при ахондроплазии) вызывает тяжелые деформации грудной стенки и дыхательную недостаточность у новорожденных, что приводит к смерти. Лечение: в некоторых случаях рекомендовано хирургическое удлинение конечности, хирургическая коррекция деформации или протезирование сустава.

Задание 20 Клиника. Диагностика, лечение, профилактика наследственных синдромов с преимущественным нарушением мочеполовой системы

*Эталон ответа:*Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Частота ВДКН в РФ составляет, по разным данным, от 1:5000 до 1:12000 новорожденных. Положительным результатом НС на ВДКН является превышение

пороговых значений 17-гидроксипрогестерона, которые определены для каждой лаборатории. НС на ВДКН позволяет диагностировать классические формы дефицита 21-гидроксилазы, которые встречаются более чем в 90% случаев. Основное лечение пациентов с классической формой ВДКН, выявляемых при проведении НС, заключается в пожизненном применении глюкокортикостероидов с целью замещения дефицита эндогенного кортизола и подавления избыточного синтеза андрогенов в надпочечниках.

Задание 21 Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты (НМФК).

*Эталон ответа:* Заболевание характеризуется дефицитом фолиевой кислоты из-за нарушения всасывания фолатов в кишечнике и нарушения транспорта фолиевой кислоты в центральную нервную систему. Симптомы включают задержку развития, анемию; возможны лейкопения и тромбоцитопения, диарея, гипоиммуноглобулинемия и другие иммунологические дисфункции, приводящие к инфекциям, чаще всего пневмоцистной пневмонии. Неврологические проявления включают задержку развития, когнитивные и двигательные расстройства, расстройства поведения и судороги. Диагноз НМФК подозревается у пробанда с мегалобластной анемией, низкой концентрацией фолиевой кислоты в спинномозговой жидкости (даже после коррекции концентрации фолиевой кислоты в сыворотке); подтверждающим методом диагностики является молекулярно-генетическое исследование, выявляющее патогенные варианты в гене *SLC46A1*, продукт которого отвечает за всасывание фолиевой кислоты.

Задание 22 Синдром Грисбека-Имерслунда.

*Эталон ответа:* Это редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефицитом витамина В12, обусловленное селективным нарушением его всасывания в кишечнике. Нарушение всасывания витамина В12 в подвздошной кишке обусловлено мутацией в одном из двух генов – кубилине (*cubilin* – *CUBN*) на 10 хромосоме или амнионлессе (*amniionless* - *AMN*). Белки, закодированные *CUBN* и *AMN* формируют клеточный рецептор *cubam*, который обнаруживается на энтероцитах в подвздошной кишке, эпителии проксимальных почечных канальцев и на клетках желточного мешка. *Cubam* участвует в связывании витамина В12 в кишечнике. Заболевание обычно диагностируется в возрасте от нескольких месяцев до четырнадцати лет. Клинические проявления могут быть неспецифическими в виде бледности, усталости, дефицита массы тела, частых респираторных и желудочно-кишечных инфекций. При обследовании выявляется макроцитарная анемия и протеинурия. Неврологическая симптоматика встречается редко. Диагноз базируется на выявлении у ребенка макроцитарной, гиперхромной, мегалобластной анемии, дефицита витамина В12 и исключения дефицита фолиевой кислоты лабораторным методом. До настоящего времени диагноз ИГС устанавливается путем исключения других причин дефицита цианкобаламина. Диагноз можно верифицировать на основании данных молекулярно-генетического исследования.

Задание 23 Витамин D-зависимый рахит. 1-й тип

*Эталон ответа:* витамин D-зависимого рахита обусловлен имеющимся почечным дефицитом 25-оксихолекальциферола-1-гидроксилазы с недостаточным образованием 1,25-диоксихолекальциферола. Дефицит 1-альфа-гидроксилазы почек закономерно приводит к недостаточному синтезу 1,25(ОН)-D<sub>3</sub>, сопровождающемуся нарушениями всасывания кальция в кишечнике (гипокальциемия), что является причиной вторичного гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Результатом перечисленных изменений являются рахитоподобные деформации скелета. Развитие 2-го типа витамин D-зависимого рахита является следствием имеющейся нечувствительности органов-мишеней (кожи, почек, ЖКТ, скелетной системы) к 1,25-диоксихолекальциферолу (при отсутствии нарушений синтеза этого важнейшего

метаболита). Поскольку образование метаболитов витамина D не нарушено, содержание 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> оказывается в пределах возрастной нормы.

- Диагностика: 1) биохимическое определение уровня содержания в крови (общего и ионизированного) Са (отмечается снижение уровня общего Са до 1,7–2,0 ммоль/л, неорганических фосфатов — умеренное снижение до 0,8–0,9 ммоль/л в сыворотке крови); 2) определение уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) крови (не повышается или отмечается лишь незначительное повышение); 3) определение уровня экскреции кальция с мочой (снижение выделения Са до 0,3 ммоль/24 часа); 4) исследование уровня (суточной) экскреции аминокислот с мочой (гипераминоацидурия, достигающая 1,0–1,5 г за 24 часа); 5) содержание 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в крови (N = 12–56 нг/мл); 6) определение уровня 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> в крови 7) рентгенография

Задание 24 Дислипидемии. Диагностика. Лечение.

*Эталон ответа:* Клиническая картина часто включает:

Раннюю гиперхолестеринемию, которая при этом не поддается терапии статинами Ксантомы и ксантелазмы, возникающие уже в детстве и/или необычных местах (пятки, колени, локти, ягодицы)

Раннее начало атеросклероза и ИБС

Подтверждающей диагностикой является молекулярно-генетический анализ.

Лечение: согласно рекомендациям по ведению дислипидемий (гиполипидемические средства, диета)

Задание 25 Болезнь Вильсона-Коновалова

*Эталон ответа:* Врожденное нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелым наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь обусловлена наследственным дефектом одной из медь-транспортирующих АТФаз Р-типа. Следствием генетического дефекта является нарушение функции внутриклеточного транспорта меди. Это ведет к снижению экскреции меди с желчью и накоплению ее в гепатоцитах. С пищей в сутки поступает 2-5 мг меди, которая всасывается в кишечнике и поступает в печень, где связывается с синтезируемым печенью церулоплазмином и экскретируется с желчью. В норме экскреция меди с желчью 2 мг в сутки, при болезни Вильсона-Коновалова – только 0,2-0,4 мг, что приводит к повышенному накоплению меди в организме. При болезни Вильсона-Коновалова страдают все этапы обмена меди. Увеличена абсорбция меди в кишечнике, нарушается процесс её включения в церулоплазмин снижена экскреция с желчью. Из-за недостаточного использования меди происходит ее депонирование в печени, мозге, почках, роговице. Депонированная в печени медь вторично ингибирует синтез церулоплазмина. Медь оказывает токсическое действие на организм. Её накопление ведет к повышенной продукции свободных гидроксильных радикалов. Мишенями действия оксидантов являются митохондрии печени. Свободная медь блокирует SH-группы ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Это приводит к энергетическому голоданию, к которому наиболее чувствительна ЦНС.

Задание 27 Пациент-девочка 2,5 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 лечения

3) Методы реабилитации

*Эталон ответа*

1) Метилмалоновая ацидурия

2) назначение низкобелковой диеты

3) С целью компенсации дефицита белка, показано назначение специализированных продуктов лечебного питания не содержащих метионин, валин, изолейцин

Задание 28 Пациент – девочка 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 лактатацидоз. В моче пациента повышена концентрация 3-гидроксипропионовая кислота

1)Предположительный диагноз.

2) Методы лечения

3) Методы реабилитации

*Эталон ответа*

1) Метилмалоновая ацидурия

2) назначение низкобелковой диеты

3) С целью компенсации дефицита белка, показано назначение специализированных продуктов лечебного питания не содержащих метионин, валин, изолейцин

Задание 29 Пациент - мужчина 30 лет. Жалобы на бесплодие. В детстве частые респираторные заболевания, синуситы. Проводились пункции верхнечелюстных пазух. По данным спермограммы – азооспермия

1)Предположительный диагноз.

2) Методы реабилитации

*Эталон ответа*

1)Муковисцидоз

2) Преодоления проблемы бесплодия у данного пациента возможно с помощью биопсии тестисов и последующим проведением искусственного оплодотворения

Задание 30 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 лечения

*Эталон ответа*

1)Галактоземия

2) Для лечения больных используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина, безлактозные молочные смеси

Задание 31 Пациент - девочка 9 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 реабилитации

*Эталон ответа*

3) Синдром Шерешевского -Тернера

4) Консультация эндокринолога, невролога; назначение симптоматической терапии

Задание 32 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 лечения

*Эталон ответа*

1)Муковисцидоз

2) Заместительная ферментная терапия пациенту назначается пожизненно; антибактериальная терапия применяется при каждом ОРВИ и при обострении бронхолегочного процесса

Задание 33 На приеме 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 лечения.

3) Методы профилактики

*Эталон ответа*

1)Синдром Ваарденбурга

2) Симптоматическая терапия

3) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 34 Пациент – мальчик 4 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 лечения.

3) Методы профилактики

.

*Эталон ответа*

1)Вульгарный ихтиоз

2)Диагноз ставится на основании клиники

Задание 35 Пациент - ребенок 2 года. Объективно: выраженная задержка психомоторного развития, судороги, мышечный гипертонус, скрученные ломкие волосы.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы лечения

*Эталон ответа*

1) Синдром Менкеса

2) Назначение витаминов группы А, Е, В, С и никотиновая кислота. Препараты, обладающие липотропным действием.

Задание 35 Пациент 9 лет. Жалобы на задержку психоречевого развития, приступы немотивированного смеха. Объективно: микробрахицефалия, макростомия, мышечная гипотония, походка по типу «механической куклы»

1) Предположительный диагноз.

2) Методы лечения и профилактика.

*Эталон ответа:*

1) Синдром Ангельмана

2) Симптоматическая терапия

3) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 36 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 лечения.

*Эталон ответа:*

1) Муковисцидоз

2) Заместительная ферментная терапия пациенту назначается пожизненно; антибактериальная терапия применяется при каждом ОРВИ и при обострении бронхолегочного процесса

Задание 36 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 лечения и профилактика .

*Эталон ответа:*

1) Синдром Патау

2) Симптоматическая терапия

3) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 37 Пациент - беременная 40 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 РАРР-А-0,49МоМ, β-ХГЧ-1,11МоМ.

1) Предположительный диагноз.

2) Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) ОЗ5.1. Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери.
- 2) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 38 Пациент - мальчик 12 лет. Жалобы на боли в ногах, приступы сердцебиения. Объективно: долихостеномелия, грудной кифосколиоз, гиперэластичность кожи, «папирозные» рубцы на голених и в области коленных суставов, гиперподвижность крупных и мелких суставов, продольное плоскостопие.

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

*Эталон ответа:*

- 1)Синдром Элерса-Данлоса
- 2) Элькар, Кудесан, Массаж, ЛФК

Задание 39 Пациент - девочка 7 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) Целиакия
- 2)безглютеновая диета

Задание 40 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) Специальная диета: белковая пища заменяется белковыми гидролизатам, не содержащими валина, изолейцина, лейцина; Кофакторная терапия; терапия левокарнитином

Задание 41 Пациент - мужчина 20 лет. Бесплодный брак - 5 лет. Объективно: 186см/108кг, телосложение по женскому типу, гинекомастия, красные стрии на животе, гипоплазия яичек.

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

*Эталон ответа:*

- 3) Синдром Кляньфельтера

- 4) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 42 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 лечение

3) Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

4) Корнеллия де Ланге

5) Симптоматическая терапия

6) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 43 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

1) Синдром Эдварса

2) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 44 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

1) Синдром Лежена (Синдром «кошачьего крика»)

2) Профилактика только в рамках медико-генетического консультирования родителей перед зачатием ребенка

Задание 45 Пациент 9 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 лечения.

*Эталон ответа:*

5) Синдром Марфана

6) Симптоматическая терапия; хирургические вмешательства



Задание 46 Пациент – ребенок 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 лечения

3) Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

1) МКБ-10: Q87.8 Синдром Альпорта

2) симптоматическое, консультация и коррекция состояния врачами-специалистами (нефролог, сурдолог, офтальмолог и т.д)

3) Прогноз потомства в данной семье: консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 47 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 профилактики

*Эталон ответа:*

1) G 71.0 Мышечная дистрофия

2) -Симптоматическое, используются физиотерапевтические методы, ортопедическая коррекция. Цель - поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур, деформаций суставов.

Наблюдение врачей - специалистов в соответствии с жалобами и выявленными нарушениями

Задание 48 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 профилактики

*Эталон ответа:*

1)МКБ-10: F 84.2 Синдром Ретта

2) Это генетическое заболевание, состоящее из четырёх этапов, требующее реабилитации и ежедневной работы со специалистом по сохранению и приобретению новых навыков как моторных (ходьба), так и социопсихических..

Задание 49 Пациент - девочка 4 года. 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) E 83.0 Болезнь Гоше
- 2) Ферментзаместительная терапия; консультации узких специалистов

Задание 50 Пациент - мальчик 3 года. 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) Специфических методов лечения нет. Коррекция симптомов с помощью когнитивно-поведенческой терапии, специфического обучения, медикаментов (применение психостимуляторов, ноотропов – лечение и коррекцию состояния проводят невропатологи и психиатры), ЛФК; и методы реабилитации: зависит от эффективности коррекции состояния, т.к специфических методов лечения нет. Наблюдение невропатолога и психиатра для коррекции состояния.

Задание 51 Пациент – Ребенок 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 реабилитации .

*Эталон ответа:*

- 1) Синдром Лангера-Гидиона
- 2) методы реабилитации: зависит от эффективности коррекции состояния, т.к специфических методов лечения нет. Наблюдение невропатолога и психиатра для коррекции состояния.

Задание 52 На приеме в МГЦ 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) Q 87.1 Синдром Нунан
- 2) Наблюдение врачей- специалистов. При необходимости проводится заместительная терапия андрогенами. При крипторхизме показано низведение яичка

Задание 53 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

- 1) МКБ-10: Q85.0 Нейрофиброматоз
- 2) При НФ-I симптоматическое: оперативное лечение опухолей, противоэпилептическая терапия в случае появления эпилептических приступов, корректоры поведения, ноотропные препараты в случаях задержки развития, лечение костных деформаций, улучшение минерализации костной ткани.

Задание 54 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 лечения и профилактика .

*Эталон ответа:*

- 1) E70 Фенилкетонурия
- 2) Специализированная диетотерапия без фенилаланина: консультация узких специалистов; контроль уровня ФА

Задание 55 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 лечения и профилактика.

*Эталон ответа:*

- 1) E 75.2 Болезнь Фабри
- 2) заместительная терапия, симптоматическое лечение (снижение болевого синдрома, стабилизация состояния ССС и нефрологических осложнений); Консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики. Повторный риск рождения больного сына у женщины-носительницы мутантного аллеля X- сцепленного рецессивного заболевания составляет 50%., риск рождения девочки- носительницы- 50%.

Задание 56 Пациент - новорожденная девочка. Объективно: лимфатический отек кистей и стоп, птериgium шеи, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, ВПС, подковообразная почка.

- 1)Предположительный диагноз.
- 1) Методы лечения и профилактика.

*Эталон ответа:*

- 1) Синдром Шерешевского -Тёрнера
- 2) стимуляции роста тела анаболическими стероидам -эстрогенизация (назначение женских половых гормонов); консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 57 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 лечения.

*Эталон ответа:*

1) Q 87.1 Синдром Аарскога

2) Симптоматическое лечение (хирургическая, ортодонтическая коррекция, применение терапии гормоном роста) Консультация узких специалистов

Задание 58 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 лечения и реабилитация.

*Эталон ответа:*

1) МКБ-10: Туберозный склероз

2) Специфического лечения не существует, симптоматическая терапия, коррекция состояния врачами-специалистами (антиэпилептическая терапия, гормональная терапия

Задание 59 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,  $\beta$ -ХГЧ-0,59МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 18 - 1:132.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики

*Эталон ответа:*

1) Биохимические отклонения, выявленные при антенатальном обследовании Матери

2)Консультация врача-генетика в МГК; Проинформировать пациентку о наличии метода-НИПС.

Задание 60 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,  $\beta$ -ХГЧ-0,36МоМ.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики

*Эталон ответа:*

1) Биохимические отклонения, выявленные при антенатальном обследовании Матери

2) Консультация врача-генетика в МГК; Проинформировать пациентку о наличии метода-НИПС

Задание 61 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) Симптоматическое, используются физиотерапевтические методы, ортопедическая коррекция. Цель - поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур, деформаций суставов.

Наблюдение врачей - специалистов в соответствии с жалобами и выявленными нарушениями

Задание 62 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 лечения и профилактика

*Эталон ответа:*

1) E25 Аденогенитальный синдром

2) - Наблюдение врача – эндокринолога (назначение глюкокортикоидов, замещение дефицита кортизола и подавление избыточной секреции АКТГ)

Консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 63 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 лечения и реабилитация

*Эталон ответа:*

1) E 83.0 Болезнь Вильсона-Коновалова

2) - Диета № 5 — с ограничением меди до 1 мг в сутки — исключение шоколада, орехов, сухофруктов, раков, печени, цельной пшеницы. Патогенетическое лечение направлено на выведение меди из организма. Для этого применяются комплексообразующие соединения: тиолы, пеницилламин. При максимально раннем начале терапии прогноз благоприятный, улучшается общее самочувствие, снижаются уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови, уменьшается выраженность гепатита и стеатоза в ткани печени, фиброз практически не прогрессирует. В случае позднего начала терапии прогноз менее благоприятен: Возможны декомпенсация цирроза печени, развитие фульминантной печеночной недостаточности, прогрессирование неврологической симптоматики, летальный исход.

Задание 64 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 лечения и диспансерное наблюдение.

Эталон ответа:

3) Врожденный первичный гипотиреоз

4) 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 65 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%, лейкоц-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 лечения .

Эталон ответа:

5. Талассемия

6. Трансфузионная терапия (переливания эритроцитной массы) по показаниям. Хелаторная терапия (на удаление избытка железа из организма). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Спленэктомия

Задание 66 Пациент - новорожденная девочка. Объективно: гипертелоризм, клювовидный нос, асимметрия черепа, низко расположенные деформированные ушные раковины с преартикулярными складами, задержка психомоторного развития. На УЗИ - гипоплазия почки.

1)Предположительный диагноз.

2) Методы диагностики.

Эталон ответа:

1)Синдром Вольфа-Хиршхорна

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 67 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 реабилитации и профилактика

Эталон ответа:

1)Болезнь Генгтингтона

2) Врачом - неврологом проводится лечение (для коррекции хорей - применение нейролептиков, тетрабеназина или клоназепам; для коррекции дистонии - ЛФК, инъекции ботулиническим токсином; для коррекции раздражительности - нейролептики, ингибиторы обратного захвата серотонина; для коррекции брадикинезии и акинетико-ригидного синдрома - леводопа или амантадин).

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 68 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 профилактики

*Эталон ответа:*

1)Фенилкетонурия

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 69 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,  $\beta$ -ХГЧ-2,87МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 21 - 1:90.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики

*Эталон ответа:*

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

2) Инвазивная пренатальная диагностика консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 70 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 профилактики .

*Эталон ответа:*

1) Болезнь Ниманна — Пика

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики -Выявления характерных мутаций в генах SMPD1, NPC1 и NPC2

Задание 71 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 профилактики

*Эталон ответа:*

1) E70 Фенилкетонурия

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 72 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,  $\beta$ -ХГЧ-0,35МоМ, итоговый индивидуальный риск по трисомии 21 - 1:50.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

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

2) Инвазивная пренатальная диагностика консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

Задание 73 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 профилактики.

*Эталон ответа:*

1) E75.2 болезнь Фабри

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики. ДНК-диагностика на наличие мутаций в гене GLA

Задание 74 Пациент – ребенок 6 мес, масса при рождении-4400г, длина 54см. Объективно: микроцефалия, макроглоссия, спленомегалия.

1)Предположительный диагноз.

2)Методы профилактики.

*Эталон ответа:*

1) Q87.3 Синдром Беквита-Видемана

2) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики



Задание 75 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) консультация врача-генетика с целью расчета генетического риска в семье, анализа родословной и обсуждения возможностей пренатальной диагностики

### КРИТЕРИИ оценивания компетенций и шкалы оценки

<b>Оценка «неудовлетворительно» (не зачтено) или отсутствие сформированности компетенции</b>	<b>Оценка «удовлетворительно» (зачтено) или удовлетворительный (пороговый) уровень освоения компетенции</b>	<b>Оценка «хорошо» (зачтено) или достаточный уровень освоения компетенции</b>	<b>Оценка «отлично» (зачтено) или высокий уровень освоения компетенции</b>
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	удовлетворительное умение давать аргументированные ответы и приводить примеры; удовлетворительно сформированные навыки анализа явлений, процессов.	удовлетворительная логичность и последовательность ответа

	ошибок в содержании ответа	Допускается несколько ошибок в содержании ответа	
неудовлетворительно	слабое знание изучаемой предметной области, неглубокое раскрытие темы; слабое знание основных вопросов теории, слабые навыки анализа явлений, процессов. Допускаются серьезные ошибки в содержании ответа	неумение давать аргументированные ответы	отсутствие логичности и 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,	низкая способность анализировать ситуацию	недостаточные навыки решения ситуации	отсутствует

	предъявляемые к заданию, не выполнены. Нет ответа. Не было попытки решить задачу			
--	---	--	--	--