

ОЦЕНОЧНЫЕ СРЕДСТВА (СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ) ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИТОГОВОЙ АТТЕСТАЦИИ

ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 31.08.30 «ГЕНЕТИКА»

Ситуационная задача 1

На прием к врачу-генетику неврологом направлена девочка, 2-х лет. Девочка от 1-ой беременности, протекавшей на фоне гестоза, срочных родов с применением вакуум-экстракции плода, с весом 2940 г, длиной тела 50 см, по Апгар 7/8 баллов. Выписана сразу. Со слов родителей, до 6 месяцев развивалась по возрасту, в настоящий момент беспокоит задержка психоречевого развития, смех и хлопанье в ладошки, часто вне связи с какой либо причиной, судороги (дебют в 6 месяцев), неловкость при ходьбе. В фенотипе: микроцефалия, уплощенный затылок, гипоплазия верхней челюсти, прогнатия. Слух, зрение в норме, данных за врожденные пороки развития нет.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его.
2. Какие методы обследования используются для подтверждения диагноза? Какой наиболее целесообразен. Объясните результат обследования.

		Количество копий	Анализ метилирования
H19-1 [HhaI]	11-001,975970	0.96	0.45
H19-1 [HhaI]	11-001,976110	0.94	0.5
H19-1 [HhaI]	11-001,976280	1.04	0.53
MEG3-1 [HhaI]	14-100,361810	0.98	0.49
MEG3-1a [Hh]	14-100,362090	1.11	0.45
NESP55-1 [H]	20-056,848340	0.96	0.52
PLAGL1-2 [H]	06-144,370610	1.05	0.46
PLAGL1-2 [H]	06-144,370970	0.99	0.5
GRB10-Intr 1	07-050,818010	1.01	0.5
GRB10-Intr 1	07-050,818250	0.98	0.43
MEST-1 [HhaI]	07-129,918600	0.96	0.52
MEST-1 [HhaI]	07-129,919380	0.89	0.46
KCNQ1OT1-1	11-002,677130	0.97	0.51
KCNQ1OT1-1	11-002,677610	1.02	0.5
MEG8-6 [HhaI]	14-100,440560	1.06	0.52
MEG8-Intr 5	14-100,440680	0.86	0.5
SNRPN-Intr 2	15-022,751230	0.94	8%
SNRPN-Intr 2	15-022,752250	1.01	0.14

3. Какое обследование следует назначить в случае подозрения на однородительскую дисомию по результатам проведенного исследования?
4. Какое происхождение имеет обнаруженное нарушение?
5. Перечислите все известные Вам причины, приводящие к данному синдрому?
6. Какой риск повторного рождения ребенка с данным синдромом в данной семье? Какие мероприятия (исследования) необходимо провести для оценки риска повторного рождения ребенка с данным синдромом в данной семье?
Интерпретируйте запись результата обследования родителей:
Кариотип отца: 45,XY,der(15;15)(q10;q10)
Кариотип матери: 46,XX.
7. Каков риск повторного рождения ребенка с данным синдромом с учётом результатов обследований родителей?
8. С каким диагнозом следует дифференцировать данный синдром?

Ситуационная задача 2

На прием к врачу-генетику неврологом направлен мальчик, 4 месяцев, рожденный от 1 беременности, протекавшей без осложнений, срочных самостоятельных родов, с весом 2830 г, длиной тела 51 см, по Апгар 7/8 баллов. Выписан сразу. Со слов родителей, с рождения наблюдается слабый крик, мышечная слабость, в настоящий момент беспокоит задержка моторного и психического развития, трудности с кормлением, сниженный аппетит. В фенотипе: узкий лоб, миндалевидные глаза, тонкая верхняя губа и опущенный вниз уголки рта, акромикрия. Слух, зрение в норме, данных за врожденные пороки развития нет.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его.
2. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.
3. Объясните результат проведенного обследования.



4. Каково происхождение обнаруженного нарушения?
5. Перечислите все известные Вам причины, приводящие к данному синдрому?
6. Какой риск повторного рождения ребенка с данным синдромом в данной семье? Какие мероприятия (исследования) необходимо провести для оценки риска повторного рождения ребенка с данным синдромом в данной семье? (предлагается результат обследования)?
7. В случае отрицательного результата исследования, назначенного Вами в п.2 какие методы диагностики необходимо рекомендовать с целью установления диагноза?
8. С каким диагнозом следует дифференцировать данный синдром?

Ситуационная задача 3

На приеме девочка, 4 года.

Жалобы: рецидивирующие респираторные инфекции (до 3–4 эпизодов в год), кашель с отхождением вязкой мокроты, неустойчивый стул.

Анамнез заболевания: первый эпизод ОРВИ в возрасте 3 месяцев, сопровождающийся длительным кашлем. В 3 года перенесла первый эпизод пневмонии, которые повторялись и в дальнейшем. Длительность респираторных инфекций в среднем составляет 2–3 недели. С 6 месяцев у ребенка неустойчивый, кашицеобразный стул.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности. Роды самостоятельные, на сроке 39 недель. Вес при рождении 3200 г, длина - 52 см, оценка по шкале Апгар 7/9 б. Данных о неонатальном скрининге нет (возможно не проходила). Семейный анамнез не отягощен, старший брат здоров.

При осмотре: девочка правильного телосложения, низкого питания. Вес - 14 кг, рост - 97 см. Периодически подкашливает, вялая. Кожа бледная, тургор снижен. Живот вздут, при пальпации печень +1,5 см из-под края реберной дуги.

Педиатр направил ребёнка на консультацию к генетику

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его.
2. Какие лабораторные методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные. Какие инструментальные методы обследования необходимо провести?
3. Объясните результаты проведённого обследования.
4. Какие молекулярно-генетические методы диагностики необходимо использовать для подтверждения диагноза? В каком порядке?
5. Что Вы ожидаете в результате проведения исследования? Существуют ли мажорные мутации в этом гене (при этом заболевании)?
6. Какой тип наследования заболевания? Дайте характеристику этому типу наследования.
7. Какой риск повторного рождения ребенка с данным заболеванием в обследованной семье? Какие мероприятия (исследования) необходимо провести для оценки риска повторного рождения ребенка с данным заболеванием в обследованной семье?
8. С какими состояниями необходимо проводить дифференциальную диагностику этого заболевания?
9. Какие методы терапии этого заболевания Вы знаете? Где ребёнок будет наблюдаться?

Ситуационная задача 4

В медико-генетическую консультацию обратилась девочка 5 лет. Жалобы на отсутствие речи, проблемы в общении и обучении, агрессивное поведение. Генеалогический анамнез: это второй ребенок в семье, старшая сестра и родители здоровы. На момент наступления беременности матери было 33 года. Роды срочные, путем кесарева сечения. Вес при рождении 2840 гр, длина тела 47 см, окружность головы 33 см. Оценка по шкале Апгар 6/8. В роддоме был диагностирован врожденный порок сердца: надклапанный стеноз легочной артерии. Нервно-психическое развитие: самостоятельно ходит с 27 месяцев, первые слова произносит с 42 месяцев. В первые 2 года отмечались трудности при кормлении. В 4 года была оперирована по поводу содружественного косоглазия.

Фенотипические особенности: микроцефалия, периорбитальная полнота тканей, эпикант, “звездчатая” радужка, плоская переносица, вывернутые ноздри, большой рот, полные губы, маленькие зубы, пупочная грыжа (см. рисунок 1).

Физическое развитие: вес 13,5 кг (менее 3 перцентиль), рост 101 см (3 - 10 перцентиль).

Интеллект: выраженное снижение.

Особенности поведения: агрессивность, отмечается аутоагрессия, проблемы в коммуникации, гиперактивность, стереотипии, раздражительность



Рисунок 1. Фенотип ребёнка [Eur J Hum Genet 22, 64–70 (2014). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.101>].

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его.
2. С какими синдромами необходимо проводить клиническую дифференциальную диагностику этого заболевания?
3. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится?
4. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.
5. Интерпретируйте запись результата обследования ребёнка: arr[hg19](7)(q11.23q11.23)(72717345-74133310)x1
6. Если бы у пациента с более мягким фенотипом делеция была бы не обнаружена, какое обследование необходимо рекомендовать? Будет ли это подтверждать диагноз, который Вы поставили (в п.1)?
7. Что включает программа лечения и реабилитации пациента с этим синдромом?
8. Какой повторный риск рождения больного этим заболеванием ребенка в обследованной семье?
9. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребёнка, в том числе с этим заболеванием?

Ситуационная задача 5

В медико-генетическую консультацию обратился мальчик 6 лет. Жалобы на снижение слуха. Генеалогический анамнез: это второй ребенок в семье, старшая сестра и родители здоровы, у бабушки по отцовской линии гетерохромия радужки и белая прядь волос. Роды срочные, естественные. Вес при рождении 3250 гр, длина тела 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9. Нервно-психическое развитие: самостоятельно ходит с 12 месяцев, первые слова произносит с 11,5 месяцев. В 6 месяцев была диагностирована болезнь Гиршпрунга, подтвержденная гистологически, по поводу чего оперирован. В 1,5 года родители стали отмечать снижение слуха, приходилось несколько раз повторять обращение к ребенку. Методом аудиометрии установлена нейросенсорная тугоухость. Из анамнеза также известно, что в младенчестве у ребенка была белая прядь волос над лбом, которая со временем исчезла.

Фенотипические особенности: широкая переносица, светло-голубые глаза, высокое расположение угла правой лопатки (см. рисунок 1).

Физическое развитие: вес 20 кг (25 - 50 перцентиль), рост 116 см (50 - 75 перцентиль).



Рисунок 1. Фенотип пациента [<https://doi.org/10.1016/j.joto.2018.05.005>]

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его (назовите диагностические критерии).
2. Как наследуется данное заболевание? Соответствует ли родословная семьи этому типу наследования? Аргументируйте ответ (необходимо составить родословную)
3. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.
4. Интерпретируйте результат обследования ребёнка:
Проведено экзомное секвенирование: обнаружена патогенная мутация NM:001122659.3(EDNRB):c.828G>T (p.Trp276Cys) (OMIM:*131244.0001) ; *ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*.
5. Что необходимо выполнить для подтверждения значимости и патогенности обнаруженной мутации в развитии заболевания у ребёнка?
6. Какой риск рождения больного ребёнка в данной семье при следующей беременности?
7. Есть ли риск для сибса (сестры) унаследовать эту мутацию? Требуется ли её обследовать?
8. Что включает программа лечения и реабилитации пациента с этим синдромом?
9. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребёнка, в том числе с этим заболеванием?

Ситуационная задача 6

На прием к врачу-генетику обратилась семья с мальчиком 2 месяца по направлению врача педиатра и невропатолога в связи с наличием врождённого порока сердца и судорожным синдромом для исключения наследственного характера патологии или постановки диагноза, а также для уточнения прогноза повторного рождения больного ребенка при следующей беременности.

Ребёнок от II беременности, I родов (длительный безводный промежуток, длительное стояние головки в родовых путях). Вес при рождении – 2850 г., рост – 50 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Первая беременность прервалась на сроке 6 недель на фоне ОРВИ.

Во время беременности мать отказалась от проведения пренатального скрининга и УЗИ плода. С первых суток жизни отмечались тонические судороги. Был выявлен врождённый порок сердца.

При осмотре обнаружены микроаномалии развития: короткая шея, короткий нос с узкими носовыми ходами, загнутый завиток левой ушной раковины, длинные тонкие пальцы рук, широкий большой палец кисти.

Результаты клинических анализов крови и мочи в пределах референсных интервалов.

Биохимический анализ крови на 2 сутки жизни: содержание кальция в крови 1,58 ммоль/л (норма для детей до 6 мес. - 2,3-2,5 ммоль/л), остальные показатели в пределах референсных значений.

ЭХО-КГ: множественные дефекты межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, добавочная левая верхняя полая вена, впадающая в коронарный синус

Нейросонография: расширение боковых желудочков.

Семейный анамнез не отягощён наследственными заболеваниями. Брак не родственник. Родители молоды и здоровы. Особенности фенотипа у родителей не обнаружено.

Вопросы:

1. Назовите наиболее вероятный предварительный диагноз, назовите диагностические значимые симптомы для постановки предварительного диагноза в данной клинической ситуации.
2. Что является причиной неонатального судорожного синдрома у ребёнка в данной клинической ситуации? Какие причины неонатального судорожного синдрома наследственной

этиологии Вы знаете? С какими синдромами необходимо проводить клиническую дифференциальную диагностику этого заболевания?

3. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится?

4. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.

5. Интерпретируйте запись результата обследования ребёнка:

arr[hg19] 22q11.21(18645354_21465750)x1

6. Если бы у пациента делеция была бы не обнаружена, какое обследование необходимо рекомендовать? Будет ли это подтверждать диагноз, который Вы поставили (в п.1)?

7. Что включает программа лечения и реабилитации пациента с этим синдромом?

8. Какой повторный риск рождения больного этим заболеванием ребенка в обследованной семье? Какие мероприятия необходимы для уточнения генетического риска?

9. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребёнка, в том числе с этим заболеванием (в зависимости от результатов обследования родителей)?

Ситуационная задача 7

К врачу генетику обратилась семья по поводу уточнения причины задержки психоэмоционального и интеллектуального развития у сына 8 лет и прогноза потомства.

Ребёнок от II беременности, II родов с длительным безводным промежутком. Вес при рождении – 3200 г., рост – 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов

Раннее психомоторное развитие без особенностей. В возрасте до 1 года на фоне температуры при ОРВИ отмечались судороги (однократно, более не повторялись). После 3-х лет обратили внимание на задержку формирования речи, с детьми коммуницирует плохо, гиперактивное поведение, контакт глаза в глаза есть, эхолалия, дизартрия, отмечаются стереотипии (не часто), учится в 1-м коррекционном классе общеобразовательной школы.

При осмотре отмечают дизморфические черты строения: незначительно удлинённое лицо и относительно увеличена нижняя челюсть, ушные раковины крупные, оттопыренные; плоскостопие I-II степени, пролапс митрального клапана.

В клинических и биохимических анализах крови и мочи патологии не обнаружено

ЭЭГ – без особенностей. МРТ – патологии не обнаружено. Родители здоровы. Наследственные заболевания отрицают. Есть здоровая дочь, 18 лет.

По данным семейного анамнеза двоюродный дядя ребёнка (сын родной сестры бабушки по линии матери) страдает лёгкой степенью умственной отсталости. Родной старший брат (57 лет) матери считает себя здоровым, но последний год наблюдается у невролога по поводу тремора пальцев кисти (считает, что на фоне стресса); имеет двух здоровых детей (дочь, 20 лет, и сына, 15 лет).

Вопросы:

1. Назовите наиболее вероятный предварительный диагноз. Ответ обоснуйте.

2. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику, какие результаты обследования и консультации каких специалистов для этого необходимы.

3. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится? Как наследуется?

4. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.

5. Интерпретируйте запись результата обследования ребёнка:

6. Если бы у пациента обследование, назначенное Вами, оказалось нерезультативным, какой следующий шаг необходимо предпринять?

7. Семья планирует продолжить деторождение. Какой повторный риск рождения больного этим заболеванием ребенка в обследованной семье? Какие мероприятия необходимы для уточнения генетического риска?

8. Оцените риски для детей и внуков брата матери.

9. Родная сестра пробанда обратилась к Вам за консультацией спустя пять лет по направлению акушера-гинеколога в связи с бесплодием в браке, низким уровнем АМГ, низким овариальным резервом. Может ли это быть связано с болезнью её брата. Какие пути решения проблемы деторождения Вы можете ей предложить?

Ситуационная задача 8

В медико-генетическую консультацию обратилась мать с мальчиком (16 лет), по направлению педиатра и кардиолога с целью уточнения диагноза, прогноза здоровья, выбора тактики лечения и наблюдения.

Анамнез заболевания: мальчик от 1-го брака, 1-ой беременности, рос и развивался соответственно возрасту. В раннем детстве наблюдался участковым педиатром: изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациента не выявлено, признаков недостаточности кровообращения не было.

У пациента в возрасте 6 лет был выявлен подвывих хрусталика, в 7 лет, по данным эхокардиографии сердца, - пролапс митрального клапана, эксцентричное расположение аортального клапана, трабекула в левом желудочке. С 8 лет периодически стали беспокоить ноющие боли в сердце при физической нагрузке, сердцебиение, что послужило поводом для обследования пациента в условиях стационара.

Фенотип: рост 166 см, вес 36 кг, астенического телосложения, арахнодактилия кистей и стоп, асимметричная килевидная деформация грудной клетки, кифотическая осанка, правосторонний грудной, левосторонний поясничный сколиоз. В области сердца отмечается пульсация во II-IV межреберье (м/р) слева. Аускультативно: I тон на верхушке ослаблен, над всей областью сердца, максимально на верхушке, выслушивается грубый систолический шум, в III м/р - короткий диастолический шум.

Семейный анамнез: отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям, дедушка по линии отца умер в возрасте 28 лет, причина не установлена. В возрасте около 35 лет умер отец, причина смерти - расслаивающаяся аневризма аорты. У матери в настоящий момент второй брак, от которого есть здоровая дочь (8 лет).

Вопросы:

1. Назовите наиболее вероятный предварительный диагноз. Ответ обоснуйте.

2. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику, какие результаты обследования и консультации каких специалистов для этого необходимы. Подтверждают ли Ваш предварительный диагноз эти обследования?

3. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится? Как наследуется?

4. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.

5. Интерпретируйте запись результата обследования ребёнка: NM_000138.5(FBN1):c.6920G>C (p.Cys2307Ser) [OMIM:*134797.0002, dbSNP:rs137854457]; *(ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных).*

6. Если бы у пациента обследование, назначенное Вами, оказалось нерезультативным, какой следующий шаг необходимо предпринять? Означает ли это, что диагноз исключён?

7. Семья планирует продолжить деторождение. Какой повторный риск рождения больного этим заболеванием ребенка в обследованной семье? Какие мероприятия необходимы для уточнения генетического риска?

8. Оцените риски для детей обследованного мальчика в будущем, какие профилактические меры можно будет рекомендовать при планировании деторождения.

9. Какое лечение показано пациенту, необходимо ли диспансерное наблюдение?

Ситуационная задача 9

К врачу генетику обратилась семья по рекомендации врача неонатолога роддома с вопросом о необходимости обследования новорождённого сына. Родителям по 30 лет, семейный анамнез неотягощён. Есть здоровая дочь 7 лет (от I беременности). II беременность – выкидыш на сроке 7-8 недель.

Ребёнок от III беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, в III триместре – следы белка в моче, умеренные отёки на ногах. Комбинированный пренатальный скрининг I и II триместров не проводился (отказ). Роды III срочные, осложнившиеся слабостью родовой деятельности (I период – 18 часов, II период – 30 мин). Проводилась стимуляция окситоцином. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричал после отсасывания слизи из верхних дыхательных путей и трахеи.

Ребёнок (мальчик) родился с массой тела 2900 г, длиной 48 см. Кожные покровы розовые, выражен акроцианоз. Крик слабый. Брахицефалическая форма черепа. Выражен черепно-лицевой дизморфизм и стигмы дизэмбриогенеза: косой разрез глаз, эпикант. Высокое готическое нёбо, маленькие низко расположенные ушные раковины, недоразвитие костей носа, прогнатизм. Б.Р. – 1,5х1,5 см. Выражена мышечная гипотония, снижение рефлексов спинального автоматизма. Брахидактилия кистей, поперечная ладонная складка на левой ладони. Грудная клетка обычной формы. Дыхание пузрыльное, хрипов нет. Тоны сердца достаточно громкие, систолический шум в III межреберье слева от грудины, диастолический шум. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,0 см. Селезёнка у края подреберья. Наружные половые органы сформированы правильно по мужскому типу. Яички над входом в мошонку (крипторхизм). Анус есть. Стул – меконий.



(учебник «Генетика» под ред. В.И. Иванова)

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится?

2. Что необходимо для подтверждения/исключения данного диагноза: составьте план обследования. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.

3. Вы получили результаты обследования: 46,XX,der(13;21)(q10;q10),+21. Расшифруйте пожалуйста. Подтверждает ли результат обследования Ваш диагноз? Какой механизм возникновения этого нарушения?

4. Какие ещё цитогенетические варианты могут являться причиной данного синдрома?

5. Что включает программа лечения и реабилитации пациента с этим синдромом?

6. Семья планирует дальнейшее деторождение. Какой риск повторного случая рождения ребёнка с этим синдромом у данной супружеской пары? Что необходимо предпринять для уточнения значений генетического риска? Что Вы ожидаете увидеть в результатах обследования супругов.

7. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребёнка?

8. Требуется ли обследование старшей сестры обследованного мальчика? Какой генетический риск для её потомства в будущем, профилактические меры?

9. Какие данные Вы могли бы получить при проведении пренатального скрининга I и II триместров, Ваши действия.

Ситуационная задача 10

Вам поступил звонок из лаборатории неонатального скрининга новорождённых, по поводу девочки А., 12 дней, в связи с обнаружением повышенного содержания фенилаланина в пятне крови. Вы связались с родителями девочки и пригласили их на повторный анализ крови, и консультацию. Родители приехали через 1 неделю после Вашего звонка, ребёнку – 19 дней, жалобы – обильное срыгивание, иногда равноценное рвоте, неприятный специфический запах от памперсов. При осмотре – бледность кожных покровов, светлые радужки и волосы, гипертонус мышц, специфический (мышинный) запах.

Из анамнеза также известно, у родителей брак первый, неродственный, есть старший здоровый сын 5 лет, девочка от II беременности, протекавшей без патологии, II срочных родов.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится?

2. Что необходимо для подтверждения/исключения данного диагноза: составьте план обследования. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза?

3. Вы получили результаты обследования:

а) Результаты неонатального биохимического скрининга: ФА - 15 мг/дл (норма 2 мг/дл), ГТ – 15 мкмЕ/л (норма), ГАЛ – (норма), 17-ОН-прогестерон – 17 нмоль/л (норма), ИРТ – 70 нг/мл (норма);

б) Результаты повторного биохимического обследования (кровь): ФА - 26 мг/дл (норма 2 мг/дл).

Расшифруйте. Подтверждает ли результат обследования Ваш диагноз? Какой механизм возникновения этого нарушения?

4. Какова Ваша дальнейшая тактика?

5. Какие ещё методы терапии этой группы заболеваний Вы знаете? Вы получили результат тестирования на частые мутации в гене *PAH*: обнаружена мутация R408W в гомозиготном состоянии. Возможна ли терапия сапроптерином?

6. Семья планирует дальнейшее деторождение. Какой риск повторного случая рождения ребёнка с этим заболеванием у данной супружеской пары? У её сибса?

7. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребёнка?

8. Какие трудности ожидают женщину с фенилкетонурией при достижении детородного возраста?

9. Какие ещё заболевания входят в программу неонатального скрининга.

Ситуационная задача 11

В медико-генетическую консультацию обратилась семья для уточнения диагноза и получения информации о генетическом прогнозе по заболеванию своей младшей дочери. В семье трое детей, двое старших (девочка и мальчик) здоровы. Родители состоят в неродственном браке, считают себя здоровыми.

Девочке 2 года. Родилась от 5-ой беременности, от 3-их преждевременных родов в сроке гестации 37 нед. Вес при рождении 2990 гр, рост 45 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. После рождения ребенок переведен в отделение реанимации в связи с тяжестью состояния, обусловленной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. В первые сутки жизни был диагностирован врожденный порок сердца: общий открытый атриовентрикулярный канал, множественные дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, открытое овальное окно. При осмотре ребенка отмечалась чашеобразная форма ушной раковины справа, с поворотом её кзади. Из-за затруднения кормления девочку попытались перевести на кормление через назогастральный зонд. Однако попытка проведения зонда через носовые ходы оказалась неудачной. По результатам выполненной компьютерной томограммы была диагностирована атрезия хоан. На 3-и сутки жизни ребенку была выполнена хирургическая коррекция врожденного порока сердца. Дальнейшее обследование включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости, обнаружившее порок развития почек: L-образное сращение почек, и офтальмологический осмотр, выявивший колобому диска зрительного нерва и сетчатки левого глаза. В дальнейшем было проведено хирургическое лечение по восстановлению проходимости носовых ходов.

В результате молекулярно-генетического исследования гена *CHD7* методом прямого автоматического секвенирования в экзоне 26 был обнаружен вариант нуклеотидной последовательности с.5418C>G(р.Тур1806Ter) в гетерозиготном состоянии.

В возрасте 2 лет девочка развивается с умеренной задержкой психического и речевого развития. Её рост и масса тела находятся в 5-м процентиле.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его (назовите диагностические критерии).
2. Интерпретируйте результат генетического обследования ребёнка, объясните запись (*ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*)
3. Как наследуется данное заболевание?
4. Что необходимо выполнить, чтобы определить происхождение выявленной мутации в гене *CHD7*?
5. Какой риск рождения больного ребёнка в данной семье при следующей беременности, если оба родителя отрицательны по этой мутации?
6. Изменится ли риск, если следующий ребенок в семье тоже окажется больным?
7. Что включает программа оказания помощи детям с этим синдромом?
8. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребенка, в том числе с этим заболеванием?
9. Объясните различие между ассоциацией и синдромом.

Ситуационная задача 12

Вы врач генетик областного перинатального центра. Вас пригласили в отделение патологии новорождённых. Ребенок от первой беременности, родился в срок с массой 1800 г, длина 47 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов, закричал после отсасывания слизи из верхних дыхательных путей и трахеи. При осмотре: сквозная расщелина губы, альвеолярного отростка и неба, систолический и диастолический шум, аплазия кожи на скальпе, крипторхизм, постаксиальная

полисиндактилия пальцев стоп. Осмотр офтальмолога: микрофтальм, катаракта. ЭХО-КГ – ДМЖП, ДМПП; УЗИ органов брюшной полости и почек: гипоплазия почек.



Из анамнеза известно, что на первом пренатальном скрининге на сроке 13 недель было обнаружено омфалоцеле, но семья отказалась от консультации генетика и дальнейшего обследования по конфессиональным убеждениям, также женщина отказалась от дальнейшего наблюдения в женской консультации. Семейный анамнез супругов неотягощён наследственными заболеваниями и врождёнными пороками развития. У родных сибсов супругов есть по одному здоровому ребёнку.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится?
2. Что необходимо для подтверждения/исключения данного диагноза: составьте план обследования. Какие методы обследования необходимы для подтверждения диагноза? Перечислите наиболее целесообразные.
3. Вы получили результаты обследования: 46,XX,der(13;13)(q10;q10),+13. Расшифруйте пожалуйста. Подтверждает ли результат обследования Ваш диагноз? Какой механизм возникновения этого нарушения?
4. Какие ещё цитогенетические варианты могут являться причиной данного синдрома?
5. Что включает программа лечения и реабилитации пациента с этим синдромом? Какова продолжительность жизни пациентов с этим синдромом?
6. Семья планирует дальнейшее деторождение. Какой риск повторного случая рождения ребёнка с этим синдромом у данной супружеской пары? Что необходимо предпринять для уточнения значений генетического риска? Что Вы ожидаете увидеть в результатах обследования супругов. Запишите кариотип носителя хромосомной перестройки.
7. Какие методы профилактики возможны в данной семье? Какие пути решения проблемы деторождения?
8. Требуется ли обследование родственников носителя хромосомной перестройки?
9. Если бы женщина не отказалась от дальнейшего наблюдения в женской консультации, какие шаги должны были быть предприняты?

Ситуационная задача 13

В медико-генетическую консультацию обратилась семья для уточнения диагноза и получения информации о прогнозе здоровья и возможности лечения ребёнка, а также для оценки генетического риска в случае следующей беременности.

Ребёнок родился у женщины 37 лет от 1-ой беременности. Пренатально по УЗИ плода в 26 нед. гестации выявлена макроцефалия и укорочение проксимальных сегментов конечностей. Семейный анамнез неотягощён по наследственным заболеваниям, проявляющимися скелетными дисплазиями. Родители ребенка здоровы. У отца 45 лет есть трое здоровых детей от предыдущего брака.

Роды произошли в 40 нед.

После рождения у ребенка обнаружены макроцефалия, высокий лоб, гипоплазия средней трети лица, ризомелическое укорочение конечностей, кисти в форме трезубца, изодактилия, брахидактилия и диффузная мышечная гипотония.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его (назовите диагностические критерии).

2. Какова этиология заболевания, как наследуется данное заболевание?

3. Что необходимо назначить для подтверждения диагноза?

Интерпретируйте результат генетического обследования ребёнка (результат предоставляется, если ординатор называет необходимое исследование; *ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*).

4. Что необходимо выполнить, чтобы оценить генетический риск при последующих беременностях?

5. Какой риск рождения больного ребёнка в данной семье при следующей беременности?

6. Может ли поздний репродуктивный возраст родителей быть причиной возникновения мутации в гене *FGFR3* и рождения больного ребенка?

7. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребенка, в том числе с этим заболеванием?

8. Какие методы лечения возможно порекомендовать детям с данным заболеванием?

9. Какие схожие по клинической картине заболевания могут вызывать мутации в гене *FGFR3*?

Ситуационная задача 14

К Вам обратилась семья по поводу прогноза здоровья сына 3-х лет по направлению педиатра. У мальчика на коже возникают странные пятна. Со слов матери первые пятна появились в возрасте 2 месяцев, однако в течение последующих 2-х лет их количество заметно возросло, кроме того, они стали видны более отчетливо. Поначалу педиатр принял их за «родимые пятна», однако мать ребёнка настояла на дополнительном обследовании и была направлена к генетику. При осмотре у мальчика обнаружили 10 пятен цвета кофе с молоком размером от 5 мм до 2 см. Физикальное обследование не выявило заметных отклонений, образований на коже и прочих очагов, однако значение окружности головы находилось на уровне 95 перцентилей (увеличенная, но в пределах нормы).



На повторном приёме через год, в возрасте 4-х лет у мальчика появились веснушки в подмышечных и паховых складках, при офтальмологическом обследовании патологии не выявлено. От молекулярно-генетического обследования ребёнка родители отказались в связи с финансовой ситуацией.

К возрасту 5-6 лет родители стали отмечать, что мальчик испытывает трудности при обучении и в общении со сверстниками. Также родители задумались о рождении второго ребёнка, и хотят более точный прогноз здоровья сына и оценку генетического риска при последующих беременностях.

При обследовании в 14 лет у мальчика выявлены множественные нейрофибромы.

Семейный анамнез не отягощён, при осмотре родителей симптомы, имеющиеся у мальчика не обнаружены.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, аргументируйте свой ответ.

2. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится? Снижает ли отсутствие признаков патологии в семейном анамнезе вашу уверенность в диагнозе?

3. Какие методы обследования могут быть предложены для подтверждения диагноза на молекулярном уровне? Интерпретируйте результат (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование; *ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*).

Что необходимо предпринять, если бы мутация не была обнаружена?

4. В случае если мутация у ребёнка не была бы обнаружена, исключает ли это предполагаемый Вами диагноз?

5. Если бы была выявлена неописанная миссенс мутация, что необходимо предпринять, чтобы удостовериться, что данная мутация участвует в патогенезе заболевания?

6. Какие действия необходимы для оценки генетического риска при последующих беременностях? Какой риск повторного случая рождения ребёнка с этим заболеванием в данной семье? Какой риск рождения больного ребёнка у обследуемого мальчика в будущем?

7. Какие методы профилактики возможны в данной семье (для родителей пациента и для него в будущем)?

8. Опишите механизм возникновения нейрофибром.

9. Какой прогноз здоровья и какая тактика наблюдения и лечения при ведении пациентов с нейрофиброматозом тип 1?

Ситуационная задача 15

К Вам обратилась семья по поводу прогноза здоровья сына 4-х лет по направлению педиатра. Родители мальчика обеспокоены тем, что их сын быстро устаёт при пеших прогулках, с возрастом становится всё более и более неуклюжим, испытывает затруднения при различных движениях, особенно при вставании на ноги, подъёме по лестнице, беге, предпочитает малоподвижные игры, но любит кататься на велосипеде.

Мальчик от IV беременности, протекавшей без особенностей, IV родов в срок. Две старшие сестры (18 лет и 12 лет) и старший брат (8 лет) – здоровы. У матери ребёнка был брат, который в возрасте 15 лет перестал ходить и умер в 18 лет (причина не известна), младшая сестра матери имеет здоровую дочь 11 лет и в настоящий момент ждёт ребёнка (беременность 8 недель).

При осмотре вы видите внешне здорового мальчика, без признаков дизморфий, который не может встать на ноги без помощи рук. Обращают на себя внимание выступающие икры, присутствует умеренная слабость бедренного сгибателя. Рефлексы вызываются.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, аргументируйте свой ответ. Составьте родословную, определите тип наследования, соответствует ли он Вашему предполагаемому диагнозу?

2. Какова этиология этого заболевания? К какой группе наследственных болезней относится? Опишите патогенез заболевания.

3. Какие методы лабораторного и инструментального обследования следует запросить у родителей ребёнка? Что Вы ожидаете увидеть в этих результатах, что подтвердило бы Ваш предварительный диагноз?

Интерпретируйте результат (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование): Анализ уровня КФК в крови – 25 000 Ед/л (норма — 170 Ед/л).

4. Какие методы диагностики необходимо назначить для подтверждения диагноза на молекулярном уровне? Интерпретируйте результат (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование): в результате проведённого молекулярно-генетического исследования обнаружена делеция захватывающая 44-47 экзоны.

Что необходимо предпринять, если бы мутация не была обнаружена?

5. Какой прогноз для здоровья и жизни пациента? Существует ли лечение?

6. Какие действия необходимы для оценки генетического риска при последующих беременностях?

Какой риск повторного случая рождения ребёнка с этим заболеванием в данной семье?

7. Кому из родственников мальчика необходимо медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое обследование?

8. Какие методы профилактики возможны в данной семье?

9. В чём различия мышечной дистрофии форм Дюшенна и Беккера? Могут ли болеть этими заболеваниями женщины?

Ситуационная задача 16

Мужчина (40 лет) обратился к врачу за консультацией касательно рака молочной железы. Он беспокоится не за себя, а за своих двух дочерей соответственно 10 и 12 лет. У его сестры, 36 лет, был диагностирован рак правой молочной железы и проведена односторонняя мастэктомия с последующей маммопластикой. Его мать умерла от этого заболевания в возрасте 40 лет; у неё по материнской линии есть две тётки: одна из них здорова, а вторая (65 лет) лечится от рака яичников. Одна из дочерей этой тётки (двоюродная сестра матери) также перенесла мастэктомию в возрасте 40 лет. Родной брат матери умер в 63 года от рака поджелудочной железы.

Вопросы:

1. Составьте родословную, как расценить случаи неоплазий в данной семье

2. Перечислите основные критерии наследственного рака молочной железы

3. Составьте план обследования, объясните порядок обследования.

4. Интерпретируйте результат (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование; *ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*).

5. Как наследуется *BRCA1*-ассоциированный рак молочной железы и яичников

6. Какова вероятность рака молочной железы у дочерей обратившегося мужчины?

7. Есть ли риск развития онкологического процесса у обратившегося мужчины?

8. Что вы посоветуете касательно диагностики его дочерям?

9. Что включает план профилактических мероприятий для дочерей обратившегося мужчины, при обнаружении мутации, и его сестры

Ситуационная задача 17

В медико-генетическую консультацию обратился мужчина, 41 год, после обследования у нефролога и невропатолога с целью верификации диагноза, уточнения возможности лечения и прогноза для детей. Примерно с 32-х лет у него внезапно появились слабость в левых конечностях и диплопия (двоение в глазах), при этом у него был диагностирован микроинсульт. Кроме того, у него также отмечали умеренную протеинурию. На протяжении нескольких последующих лет пациент замечал, что он не потеет и что в жаркую погоду страдает от перегревания. Это заставило его снижать физическую активность в жаркие дни. В осенне-зимний период беспокоят покалывающие боли в кистях и стопах, особенно на морозе. Время от времени возникает сильное сердцебиение, однако боли в груди он никогда не замечал. Каждые 6-8 недель у него возникают

приступы рвоты и диареи, которые проходят на следующий день. Кроме того, в последнее время беспокоит боль и онемение в пальцах ног и рук.

Консультируемый женат, у него двое детей: дочь, 15 лет, и сын, 13 лет. У консультируемого есть родная сестра (38 лет) и брат (28 лет, от второго брака матери), у сестры – два сына в возрасте 12 и 10 лет, брат не женат - со слов консультируемого все здоровы, но сестра иногда жалуется на покалывания, «мурашки» в кистях в холодную погоду. Матери консультируемого мужчины 65 лет, жалуется на головные боли, иногда беспокоит аритмия, небольшие проблемы со слухом, но слуховым аппаратом не пользуется. Его отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 58 лет, брат отца и его дети (дочь и сын) здоровы. У матери консультируемого мужчины был родной брат (умер от инсульта в возрасте 51 года) и две сестры без особых проблем со здоровьем, у брата – сын, у сестёр – по две дочери, со слов консультируемого здоровы. Также известно, что ваша бабушка со стороны матери жаловалась на боли в суставах, лечили артрит, но умерла от почечной недостаточности в возрасте 57 лет. Дедушка по материнской линии и родители отца консультируемого умерли примерно в 85-87 лет.

Вопросы:

1. Назовите Ваш предполагаемый диагноз.
2. Составьте родословную, можно ли сделать вывод о типе наследования заболевания по составленной родословной? Как наследуется заболевание?
3. Какие симптомы Вы ожидаете обнаружить при осмотре? Результаты каких методов клинической инструментальной диагностики следует запросить у пациента? Опишите патофизиологический механизм данных нарушений.
4. Какие методы обследования необходимы для подтверждения Вашего диагноза?
5. Получен результат биохимического обследования (предоставляется, если ординатор правильно называет необходимое исследование). Достаточен ли он для подтверждения или исключения предполагаемого диагноза?
6. Следует ли проводить молекулярно-генетическое исследование? Если да, то с какой целью. Каким методом? Интерпретируйте результат (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование; *ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*).
7. Оцените генетические риски для детей пробанда, для родных и двоюродных сибсов, что необходимо рекомендовать (назначить).
8. Какое лечение требуется назначить обследуемому мужчине? Как фермент, вводимый внутривенно, попадает в клетки? Кому ещё в этой семье необходимо назначить лечение?
9. Назовите другие заболевания из группы лизосомных болезней накопления, которые в настоящий момент лечат при помощи фермент-заместительной терапии.

Ситуационная задача 18

В медико-генетическую консультацию обратилась семья по направлению невропатолога и педиатра для уточнения диагноза у дочери 10 месяцев в связи с задержкой моторного развития и снижением мышечного тонуса. Также родители хотят уточнить прогноз потомства при последующих деторождениях.

Девочка - единственный ребенок в семье. Родилась от молодых, здоровых родителей, не состоящих в кровном родстве. Беременность первая, протекавшая без патологии. Роды на 38 неделе, самостоятельные. Вес при рождении составлял 3200, длина 51 см, оценка по Апгар 8/8 баллов. До 6 мес росла и развивалась по возрасту: голову держала с 2 мес, переворачивалась с 4 мес со спины на живот. Первые признаки заболевания появились в возрасте 2-3 мес в виде периодически возникающего тремора подбородка и пальцев кисти, усиливающегося при эмоциональном возбуждении ребенка и плаче. Невропатолог расценил это как возможные

последствия гипоксии мозга в перинатальном периоде. В возрасте 7 мес ребенок перестал переворачиваться и самостоятельно садиться. При осмотре: ребенок лежит в специфической позе с разогнутыми в тазобедренных суставах и согнутыми в коленях ногами (в «позе лягушки»), руки вытянуты вдоль туловища, деформация грудной клетки по типу седловидной, дыхание с втяжением уступчивых мест, диффузная мышечная гипотония, больше выраженная в проксимальных отделах конечностей, сухожильные рефлексы с рук и ног не вызываются. Доречевое развитие не страдает – ребенок гулит, улыбается интересуется игрушками, знает родителей, произносит несколько слогов.

Семейный анамнез со стороны отца ребёнка не отягощён наследственной и врождённой патологией (у каждого из родителей есть сибс, у которого двое здоровых детей (мальчик и девочка), все здоровы; у матери ребёнка у двоюродной сестры по линии отца (у дочери родной сестры отца) трое детей (старшие мальчик и девочка – здоровы; младшая девочка – 5 лет, слабенькая, плохо ходит, не играет в подвижные игры).

Вопросы:

1. Назовите Ваш предполагаемый диагноз.
2. Составьте родословную, можно ли сделать вывод о типе наследования заболевания по составленной родословной? Как наследуется заболевание? Можно ли предполагать, что заболевание у двоюродной племянницы и у дочери консультируемой одно и то же?
3. Результаты каких методов клинической лабораторной и инструментальной диагностики следует назначить ребёнку или запросить? Что Вы ожидаете?
4. Какие методы обследования необходимы для подтверждения Вашего диагноза?
5. Получен результат (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование). Достаточен ли он для подтверждения или исключения предполагаемого диагноза? Какой следующий шаг? Интерпретируйте полученный результат (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование) (*ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*).
6. Интерпретируйте результат обследования родителей ребёнка: (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование).
7. Какой прогноз здоровья ребёнка? Какое следует назначить лечение? Как изменилась бы ситуация, если бы диагноз был поставлен в возрасте 1 месяц.
8. Каков механизм действия препаратов для лечения этого заболевания? Как проводится патогенетическое лечение?
9. Какой риск повторного случая рождения больного ребёнка в данной семье? Что включает план профилактических мероприятий в данной семье?

Ситуационная задача 19

Девочка 8 лет направлена педиатром на консультацию генетика по поводу гепатоспленомегалии неуточненного генеза. При опросе матери выяснилось, что около 3 мес назад родители стали отмечать у девочки увеличение живота, повышенную утомляемость.

Девочка родилась у здоровых родителей, состоящих в неродственном браке. В семье есть младший ребенок – здоровый мальчик 5 лет. Период раннего развития не отмечен какими-либо особенностями.

При осмотре ребенка выявлена гепатоспленомегалия. Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски, в области живота и бедер отмечается расширенная сосудистая сеть. Результаты биохимического анализа крови показали повышение активности аминотрансфераз: ALT - 80 Ед/л, AST - 50 Ед/л; повышение холестерина до 8,4 ммоль/л (норма 0,98 - 5,04); дислипидемию: повышение показателей ЛПНП до 6,31 ммоль/л (норма 0-2,6) и снижение показателей ЛПВП до 0,41 ммоль/л (норма 1,04-1,55); повышение триглицеридов 4,81 ммоль/л

(норма 0,21-1,97); остальные биохимические показатели (общий билирубин, фракции билирубина, глюкоза) в пределах нормы. Девочка консультирована инфекционистом: исключены инфекционные заболевания, в том числе вирусные гепатиты А, В и С. Дальнейшее обследование включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости, обнаружившее гепатоспленомегалию, ЭХО – признаки диффузных изменений паренхимы печени. По данным офтальмологического осмотра патологических изменений не выявлено.

В дальнейшем ребенок был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии детской клинической больницы. Обследование включало проведение биопсии печени, которая показала гистологические признаки микровезикулярного стеатоза гепатоцитов.

Вопросы:

1. Установите предварительный диагноз, обоснуйте его (назовите диагностические критерии).
2. Какие диагностические методы исследования необходимо провести для подтверждения диагноза?
3. Интерпретируйте результат обследования ребёнка: (предоставляется если обучающийся называет необходимое исследование) (*ординатор должен продемонстрировать умение пользоваться ссылками на базы данных*).
4. Как наследуется данное заболевание? Есть ли риск для сибса (брата) унаследовать это заболевание? Требуется ли его обследовать, если требуется, то какие методы диагностики Вы порекомендуете?
5. Какое патогенетическое лечение необходимо порекомендовать ребенку?
6. Что включает программа сопровождения пациентов с данным заболеванием?
7. Какие осложнения могут возникнуть у пациента при отсутствии патогенетического лечения?
8. Какие методы профилактики необходимо применить в данной семье с целью предотвращения рождения больного ребенка, в том числе с этим заболеванием?