

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Мошуров Иван Петрович
Должность: Исполняющий обязанности ректора
Дата подписания: 13.02.2026 09:07:21
Уникальный программный ключ:
31a99dba44a8a7fda9b0f7f5aed5410eaa2315

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Факультет подготовки кадров высшей квалификации
Кафедра госпитальной педиатрии

УТВЕРЖДАЮ
Декан ФПКВК
Ю.А. Котова
18.11.2025

ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ

Молекулярно-генетические основы детской эндокринологии

наименование дисциплины

31.08.17 Детская эндокринология

код и наименование специальности

Врач - детский эндокринолог

квалификация выпускника

Фонд оценочных средств дисциплины «Молекулярно-генетические основы детской эндокринологии» подготовлен на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России авторским коллективом:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, ученое звание	Занимаемая должность	Основное место работы
1	Настаушева Татьяна Леонидовна	д.м.н., профессор	зав. кафедрой	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
2	Кондратьева Инна Владиславовна	к.м.н.	доцент	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
3	Кулакова Елена Николаевна	к.м.н., доцент	доцент	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
4	Чичуга Екатерина Михайловна	к.м.н.	доцент	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
5	Волосовец Галина Геннадьевна	к.м.н.	ассистент	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
6	Гурович Ольга Викторовна		ассистент	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Фонд оценочных средств дисциплины обсужден на заседании кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России 6 ноября 2025г., протокол №6.

Фонд оценочных средств дисциплины одобрен на заседании ЦМК по координации подготовки кадров высшей квалификации от 18.11.2025 года, протокол № 2.

Нормативно-правовые основы разработки и реализации рабочей программы дисциплины (модуля)\практики:

- 1) Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 31.08.17 Детская эндокринология (уровень подготовки кадров высшей квалификации), утвержден Приказом Министерства науки и высшего образования РФ от 2 февраля 2022 г. № 107.
- 2) Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29.01.2019 N 49н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – детский эндокринолог».
- 3) Общая характеристика образовательной программы по специальности 31.08.17 Детская эндокринология.
- 4) Учебный план образовательной программы по специальности 31.08.17 Детская эндокринология.
- 5) Устав и локальные нормативные акты Университета.

1. Соответствие компетенций планируемыми результатам обучения по дисциплине:

Код и наименование компетенции	Проверяемые результаты обучения для данной дисциплины	Оценочные средства текущего контроля и промежуточной аттестации
1	2	3
<p>УК-1 Способен критически и системно анализировать, определять возможности и способы применения достижения в области медицины и фармации в профессиональном контексте</p>	<p>Знать:</p> <ul style="list-style-type: none"> теорию системного подхода; методологию системного подхода при анализе достижений в области медицины и фармации; последовательность и требования к осуществлению поисковой и аналитической деятельности для решения поставленных задач. <p>Уметь:</p> <ul style="list-style-type: none"> критически и системно анализировать, а также определять возможности и способы применения достижений в области медицины и фармации в профессиональном контексте определять конечные цели из круга вопросов, требующих решения, проводить анализ условий, в которых функционирует система, а также задавать ограничения, накладываемые на условия функционирования системы. решать задачи, определять возможности и способы применения достижений в медицине, критически анализировать и выбирать информацию, необходимую для решения поставленной задачи; обобщать данные, необходимые для решения проблемы, рассматривать различные варианты решения задачи, оценивая их преимущества и риски; грамотно, логично, аргументировано формулировать собственные суждения и оценки; отличать факты от мнений, интерпретаций, оценок и т.д. в рассуждениях других участников деятельности; выбирать наилучшие пути достижения целей; определять и оценивать практические последствия возможных решений задачи. <p>Владеть:</p> <ul style="list-style-type: none"> методикой системного анализа достижений в области медицины и фармации для их применения в профессиональном контексте; навыками сбора и обобщения информации, поиска в базах данных нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность медицинских и фармацевтических организаций. 	<p>Текущий контроль: Опрос устный (ОУ) Тест (Т) Ситуационная задача (СЗ)</p> <p>Промежуточная аттестация: Собеседование (С) Ситуационная (клиническая) задача (СЗ\КЗ)</p>
<p>ПК-1 Способен к оказанию медицинской помощи детям с заболеваниями и (или) состояниями эндокринной системы</p>	<p>Знать:</p> <ul style="list-style-type: none"> организацию детской эндокринологической службы в амбулаторных условиях, стационаре, дневном стационаре; порядки оказания медицинской помощи по профилям, применяемые в детской эндокринологии, а также на междисциплинарном уровне; сущность методик исследования различных функций у детей, широко используемых в детской эндокринологии, для оценки состояния их здоровья; основные закономерности общей этиологии заболеваний (роль причин, условий и реактивности организма в возникновении заболеваний), закономерности патогенеза и морфогенеза, а также основные аспекты учения о болезни; причины, механизмы развития и проявления типовых патологических процессов, лежащих в основе различных 	<p>Текущий контроль: Опрос устный (ОУ) Тест (Т) Ситуационная задача (СЗ)</p> <p>Промежуточная аттестация: Собеседование (С) Ситуационная (клиническая) задача (СЗ\КЗ)</p>

	<p>заболеваний;</p> <ul style="list-style-type: none"> • этиология, патогенез, патоморфология, клиническая картина, особенности течения, осложнения, исходы наиболее частых заболеваний у детей; • особенности сбора анамнеза при различной патологии; • методику физикального исследования; • особенности осмотра пациентов; • принципы классификации заболеваний; • общие принципы диагностики болезней у детей; • классификацию и основные характеристики лекарственных средств; • порядки оказания и стандарты медицинской помощи, применяемые в детской эндокринологии, а также на междисциплинарном уровне; • фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств; • особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности, лактации • основы педиатрической клинической фармакологии; • показания и противопоказания к назначению лекарственных средств; • побочные эффекты лекарственных средств; • общие принципы оформления рецептурных бланков; • основные характеристики воздействия немедикаментозных методов лечения при заболеваниях; • побочные эффекты медикаментозных методов лечения; • показания и противопоказания к проведению реабилитационных мероприятий при различных заболеваниях и патологических состояниях; • побочные эффекты реабилитационных мероприятий при различных заболеваниях; • определение понятия «здоровье», его структуру и • дифференциация контингентных групп населения по уровню здоровья и виды профилактик; • основные критерии здорового образа жизни и методы его формирования; • социально-гигиенические и медицинские аспекты алкоголизма, наркоманий, токсикоманий, основные принципы их профилактики у детей и подростков; • основные гигиенические мероприятия оздоровительного характера, способствующие укреплению здоровья и профилактике возникновения заболеваний; • система физического воспитания и физиологическое нормирование двигательной активности детей; • теоретические основы рационального питания детей различного возраста; • принципы лечебно-профилактического питания; • роль позитивного медицинского поведения в сохранении и повышении уровня здоровья детей. <p>Уметь:</p> <ul style="list-style-type: none"> • анализировать полученную информацию от пациентов (их родственников/законных представителей); • проводить и интерпретировать результаты физикальных исследований; • интерпретировать результаты осмотра пациентов; • обосновывать необходимость и объём лабораторных исследований; • обосновывать необходимость и объём инструментальных исследований; • обосновывать необходимость направления пациентов на 	
--	--	--

	<p>консультацию к врачам-специалистам;</p> <ul style="list-style-type: none"> • анализировать полученные результаты обследования, при необходимости обосновать и планировать объём дополнительных исследований; • интерпретировать результаты сбора информации от пациентов/законных представителей); • интерпретировать данные лабораторных исследований; • интерпретировать данные инструментальных исследований; • интерпретировать данные консультаций пациентов врачами-специалистами; • интерпретировать данные дополнительных обследований пациентов; • пользоваться необходимой медицинской аппаратурой; • выявлять инфекционную патологию в очаге, устанавливать контактных лиц, проводить медицинскую сортировку в эпидемическом очаге; • осуществлять раннюю диагностику и дифференциальную диагностику пограничных состояний у детей; • организовать и проводить дифференциальную диагностику с привлечением для консультации врача-специалиста на предмет верификации диагноза и определения лечебной тактики при выявлении у пациента клинических признаков заболевания; • осуществлять раннюю диагностику и дифференциальную диагностику по основным клиническим симптомам и синдромам, нозологическим формам • оказывать необходимую лечебную помощь при заболеваниях у новорожденных и детей различного возраста; • осуществлять основные мероприятия по уходу за детьми; • выполнять реанимационные мероприятия; • применять лекарственные препараты для наружного применения, наиболее часто применяемые для лечения кожных болезней и для ухода за кожей детей; • назначать медикаментозную терапию при заболеваниях в соответствии с имеющимися показаниями, учитывая фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств; • анализировать действие лекарственных средств по совокупности их фармакологического воздействия; • оценивать эффективность и безопасность медикаментозных методов лечения; • назначать немедикаментозную терапию в соответствии с показаниями; • анализировать действие немедикаментозных методов лечения по совокупности их свойств; • оценивать эффективность и безопасность немедикаментозных методов лечения • проводить санитарно-гигиеническое просвещение среди населения и медицинского персонала с целью формирования здорового образа жизни; • оценивать физическое развитие и функциональное состояние организма детей; • проводить обучение членов семьи принципам здорового образа жизни и отказа от вредных привычек; • формировать у населения позитивное медицинское поведение, направленное на сохранение и повышение уровня здоровья детского населения <p>Владеть:</p> <ul style="list-style-type: none"> • получением информации от пациентов (их родственников/законных представителей); 	
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • осмотром пациентов в соответствии с действующей методикой; • разработкой алгоритма постановки предварительного диагноза; • интерпретацией результатов сбора информации от пациентов (их родственников/законных представителей); • интерпретацией данных осмотра пациентов; • установлением предварительного диагноза; • направлением пациентов на лабораторные исследования; • направлением пациентов на инструментальные исследования; • направлением пациентов на консультации к врачам-специалистам; • разработкой алгоритма постановки окончательного диагноза; • интерпретацией данных лабораторных исследований; • интерпретацией данных инструментальных исследований; • интерпретацией данных консультаций пациентов врачами-специалистами; • интерпретацией данных дополнительных обследований пациентов; • постановкой окончательного диагноза. • разработкой плана медикаментозного лечения с учетом болезни; • подбором и назначением медикаментозной терапии; • направлением пациентов на консультации к врачам-специалистам для назначения медикаментозной терапии; • направлением пациентов на консультации к врачам-специалистам для назначения немедикаментозной терапии. • выбором оптимального режима для детей в зависимости от нозологии и степени нарушения функционального состояния. • проведение диспансеризации здоровых детей различного возраста; • проведение мероприятий по оздоровлению детей (рекомендации по питанию, двигательной активности, режиму дня); • проведение противоэпидемических мероприятий в случае возникновения очага инфекции; • проведение мероприятий по охране репродуктивного здоровья населения; • организация и проведение иммунопрофилактики инфекционных болезней; • ведение санитарно-гигиенического просвещения среди населения и медицинского персонала с целью формирования здорового образа жизни; • формирование у детей мотивации к ведению здорового образа жизни; • формирование у медицинского персонала позитивного поведения, направленного на сохранение и повышение уровня здоровья детей. 	
--	---	--

2. Оценочные средства освоения учебной дисциплины

2.1. Текущий контроль освоения обучающимися программного материала учебной дисциплины имеет следующие виды:

Опрос устный (ОУ)

Компетенции: УК-1, ПК-1

Раздел 1 «Основы молекулярной генетики детской эндокринологии.»

Перечень вопросов по разделу «Основы молекулярной генетики детской эндокринологии.»

1. Основы генетики: структура ДНК, хромосомы, ген, аллель.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Структура ДНК. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — молекула, несущая наследственную информацию у всех живых организмов. Химическое строение: ДНК состоит из двух спирально закрученных цепей (двойная спираль, модель Уотсона–Крика). Нуклеотиды — мономеры ДНК, каждый содержит: дезоксирибозу (сахар), фосфатную группу, одно из четырёх азотистых оснований: аденин (А), тимин (Т), гуанин (G), цитозин (С). Принцип комплементарности: А парится с Т (2 водородные связи), G — с С (3 водородные связи). Направленность: цепи антипараллельны ($5' \rightarrow 3'$ и $3' \rightarrow 5'$). Хромосомы — высокоорганизованные структуры, в которые упакована ДНК в ядре клетки. У человека 46 хромосом (23 пары): 22 пары аутосом + 1 пара половых хромосом (XX у девочек, XY у мальчиков). ДНК наматывается на гистоновые белки, образуя нуклеосомы, которые далее компактизируются в хроматин и, в фазе деления клетки, — в видимые хромосомы. Каждая хромосома содержит одну молекулу ДНК, несущую сотни–тысячи генов. Ген — функциональная единица наследственности. Это участок ДНК, который: кодирует белок или функциональную РНК (например, тРНК, миРНК); содержит регуляторные (промотор, энхансеры) и кодирующие последовательности (экзоны и интроны). У человека около 20–25 тысяч генов. Гены определяют признаки организма (например, цвет глаз, уровень гормонов, предрасположенность к заболеваниям). Аллель — вариант одного и того же гена, расположенный в одинаковом локусе (позиции) на гомологичных хромосомах. У каждого человека по два аллеля каждого гена (по одному от матери и отца). Аллели могут быть: идентичными (гомозигота), разными (гетерозигота). Пример: ген MC1R, влияющий на цвет волос, может иметь аллель «рыжие волосы» и аллель «тёмные волосы». Мутации в гене приводят к появлению новых аллелей (в том числе патологических, например, при гипотиреозе)..

2. Центральная догма молекулярной биологии (репликация, транскрипция, трансляция)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Центральная догма молекулярной биологии — это фундаментальный принцип, описывающий направление передачи генетической информации в клетке. Сформулирована Фрэнсисом Криком в 1958 году. Согласно этой догме, генетическая информация передаётся от ДНК → к РНК → к белку, но не в обратном направлении. Основные процессы центральной догмы: репликация, транскрипция, трансляция.

3. Геном человека: кодирующие и некодирующие регионы

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Геном человека — это полный набор наследственной информации, закодированной в ДНК. Он содержит около 3,2 миллиарда пар нуклеотидов и расположен в 23 парах хромосом (в ядре клетки) и небольшой молекуле митохондриальной ДНК.

1. Кодирующие регионы (экзоны)

- Составляют около 1–2% всего генома.

- Входят в состав генов, которые кодируют белки.
- Конкретные участки гена, которые после транскрипции и сплайсинга остаются в зрелой мРНК и определяют аминокислотную последовательность белка, называются экзонами.
- У человека около 20–25 тысяч протеин-кодирующих генов, но из-за альтернативного сплайсинга может образовываться намного больше различных белков.

Пример: ген INS (инсулин) содержит экзоны, кодирующие преинсулин — предшественник гормона инсулина.

2. Некодирующие регионы

Составляют около 98–99% генома. Ранее их называли "мусорной ДНК", но теперь известно, что многие из них выполняют важные регуляторные, структурные и функциональные роли.

Основные типы некодирующих регионов:

а) Интроны

- Некодирующие участки внутри генов, которые транскрибируются в первичную РНК, но удаляются при сплайсинге.
- Составляют значительную часть генов (иногда >90% длины гена).
- Могут содержать регуляторные элементы или гены некодирующих РНК.

б) Регуляторные последовательности

- Промоторы, энхансеры, сайленсеры, инсуляторы — участки ДНК, контролируемые когда, где и в каком количестве будет экспрессироваться ген.
- Располагаются рядом с генами или на расстоянии (иногда в других хромосомах — через петли хроматина).

в) Гены некодирующих РНК (нкРНК)

- Кодируют функциональные РНК, не транслируемые в белки:
 - рРНК, тРНК — участвуют в трансляции;
 - микроРНК (miRNA), длинные некодирующие РНК (lncRNA) — регулируют экспрессию генов;
 - snRNA, snoRNA — участвуют в процессинге РНК.

г) Повторяющиеся последовательности

- Тандемные повторы: сателлиты, мини- и микросателлиты (используются в ДНК-фингерпринтинге).
- Рассеянные повторы:
 - SINE (например, Alu-элементы — ~11% генома),
 - LINE, LTR-ретротранспозоны.
- Могут влиять на экспрессию генов, вызывать мутации или обеспечивать эволюционную пластичность.

д) Псевдогены

- Неработающие копии генов, утратившие способность кодировать белок из-за мутаций.
- Иногда участвуют в регуляции (например, как "губки" для miRNA).

е) Структурные элементы

- Теломеры — концевые участки хромосом, защищающие от деградации;

- Центрометры — участки, к которым крепятся веретено деления.

4. Понятие о генетическом полиморфизме, SNP, CNV

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Генетический полиморфизм — это естественное разнообразие последовательностей ДНК между особями одного вида, при котором наиболее распространённый вариант (аллель) встречается менее чем у 99% населения. Другими словами, если определённый вариант ДНК присутствует у $\geq 1\%$ людей в популяции — это полиморфизм, а не редкая мутация.

Полиморфизмы:

- являются нормальной частью генетической изменчивости;
- могут влиять на внешность, метаболизм, предрасположенность к болезням, реакцию на лекарства;
- не всегда патогенны — большинство нейтральны или имеют слабый эффект.

2. SNP (Single Nucleotide Polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм

- Это замена одного нуклеотида на другой в определённой позиции генома (например, A \rightarrow G).
- Самый распространённый тип полиморфизма: встречается каждые 300–1000 нуклеотидов в геноме человека.
- Всего в геноме человека описано более 700 миллионов SNP (по данным dbSNP).

Примеры значимости SNP:

- В гене FTO — ассоциирован с ожирением;
- В гене VKORC1 — влияет на чувствительность к варфарину;
- В кодирующем регионе:
 - синонимический SNP — не меняет аминокислоту (из-за вырожденности генетического кода);
 - nonsинонимический SNP — заменяет аминокислоту (например, при серповидноклеточной анемии: Glu \rightarrow Val в β -глобине).

SNP широко используются в:

- геномных ассоциативных исследованиях (GWAS);
- фармакогенетике;
- ДНК-идентификации и генеалогии.

3. CNV (Copy Number Variation) — вариация числа копий

- Это структурные изменения ДНК, при которых участки генома длиной от 1 000 пар нуклеотидов (1 kb) до нескольких миллионов присутствуют в разном числе копий у разных людей.
- CNV включают:
 - делеции (потеря копий),
 - дупликации (удвоение/увеличение копий).

Особенности CNV:

- Затрагивают до 10–15% генома человека;
- Могут включать целые гены, регуляторные элементы или некодирующие участки;
- Являются важным источником генетической изменчивости и эволюции.

Клиническое значение CNV:

- Многие наследственные заболевания связаны с CNV:
 - Делеция 22q11.2 → синдром Ди Джорджи;
 - Дупликация гена PMP22 → болезнь Шарко–Мари–Тута;
 - Делеция гена SMN1 → спинальная мышечная атрофия.
- В врождённой гиперплазии надпочечников (ВГКН) CNV в локусе CYP21A2/CYP21A1P (ген и его псевдоген) — частая причина заболевания.

Сравнение SNP и CNB

Характеристика	SNP	CNV
Тип изменения	Замена одного нуклеотида	Изменение числа копий участка ДНК
Размер	1 нуклеотид	≥1 000 нуклеотидов (до нескольких Mb)
Частота в геноме	Очень высокая (~1/300–1000 п.н.)	Значительная (охватывает ~10% генома)
Влияние на гены	Часто нейтральное или слабое	Может удалять/удваивать целые гены
Методы выявления	Секвенирование, микрочипы	aCGH, NGS, MLPA, ПЦР

5. Классификация мутаций: точковые, инсерции/делеции, фреймшифты, сплайс-сайт мутации

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Классификация мутаций:

1. Точковые мутации — замена одного нуклеотида на другой.
 - *Миссенс-мутация*: замена приводит к другой аминокислоте.
 - *Нонсенс-мутация*: замена создаёт стоп-кодон → усечённый белок.
 - *Синонимическая (тихая)*: аминокислота не меняется.
2. Инсерции/делеции (indels) — вставка или потеря одного или нескольких нуклеотидов.
3. Фреймшифт-мутации — инсерция или делеция не кратная трём нуклеотидам, что сдвигает рамку считывания гена. Приводит к полному изменению аминокислотной последовательности и появлению преждевременного стоп-кодона → нефункциональный белок.
4. Сплайс-сайт мутации — изменения в границах интронов и экзонов (обычно в консенсусных последовательностях GT/AG), нарушающие правильный сплайсинг мРНК. Может привести к включению интронов или пропуску экзонов → аномальный белок.

6. Наследственные паттерны: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный, митохондриальный

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

Аутосомно-доминантный:

— Мутация в одном аллеле аутосомного гена (не половой хромосомы) достаточна для проявления болезни.

— Передаётся от одного больного родителя; риск для потомства — 50%.

— Пример: болезнь Гинденгера (MEN2), неонатальный диабет при мутациях в KCNJ11.

Аутосомно-рецессивный:

— Заболевание проявляется только при двух мутантных аллелях.

— Родители обычно здоровые носители; риск для ребёнка — 25%.

— Пример: врождённая гиперплазия надпочечников (CYP21A2), фенилкетонурия.

Х-сцепленный:

— Ген локализован на Х-хромосоме.

— Рецессивный: мальчики болеют чаще (у них одна Х), девочки — носительницы.

Пример: нефрогенный несахарный диабет (AVPR2).

— Доминантный (редко): болеют и девочки, и мальчики; тяжелее у мальчиков.

Митохондриальный (материнский):

— Мутации в митохондриальной ДНК.

— Передаётся только от матери (сперматозоиды не вносят митохондрии).

— Проявления зависят от доли мутантных мтДНК (гетероплазмия).

— Пример: синдром MELAS, некоторые формы диабета и глухоты.

6. Мозаицизм и химеризм

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Мозаицизм и химеризм — состояния, при которых у одного организма присутствуют клетки с разным генетическим составом.

Мозаицизм:

Возникает у одного индивида в результате соматической мутации после оплодотворения.

→ Организм состоит из двух (или более) клеточных линий с разным генотипом, но одного зиготического происхождения.

Пример: сегментарный нейрофиброматоз, некоторые формы врождённого гипотиреоза.

Химеризм:

Возникает при слиянии двух зигот или обмене клетками между близнецами *in utero* (или после трансплантации/переливания).

→ Организм содержит клетки разного зиготического происхождения (например, с разным полом или группой крови).

Пример: редкие случаи, когда у женщины обнаруживаются Y-хромосомы в части клеток (из-за исчезнувшего близнеца-брата).

7. Пенетрантность, экспрессивность, плейотропия

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

Пенетрантность, экспрессивность, плейотропия — ключевые понятия в генетике, описывающие проявление наследственных признаков:

Пенетрантность — доля носителей патогенного аллеля, у которых признак (заболевание) проявляется фенотипически. Например, при пенетрантности 80% — у 20% людей с мутацией болезнь не развивается.

Экспрессивность — степень выраженности признака у разных носителей одной и той же мутации. Может быть вариабельной: от лёгкой до тяжёлой формы (например, при нейрофиброматозе 1 типа).

Плейотропия — способность одного гена влиять на несколько, внешне не связанных признаков. Пример: мутация в гене FBN1 при синдроме Марфана вызывает поражение глаз, скелета и сердечно-сосудистой системы.

8. Кариотипирование, FISH

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Кариотипирование и FISH — цитогенетические методы анализа хромосом:

Кариотипирование — микроскопический анализ числа и структуры хромосом в метафазе. Позволяет выявить анеуплоидии (например, Синдром Тёрнера (45,X)), крупные делеции, дупликации, транслокации. Результат представляют в виде кариотипа — упорядоченного набора хромосом по парам.

FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) — метод, использующий флуоресцентно меченные ДНК-пробы, комплементарные определённым участкам хромосом. Позволяет обнаружить микроделеции, микродупликации, транслокации, которые не видны при обычном кариотипировании (например, делеция 22q11.2 при синдроме Ди Джорджи).

9. ПЦР, Sanger-секвенирование

ЭТАЛОН ОТВЕТА: ПЦР (полимеразная цепная реакция) — метод многократного копирования (амплификации) определённого участка ДНК. Позволяет получить миллионы копий фрагмента для дальнейшего анализа. Широко используется как первый этап в диагностике (например, для выявления делеций в гене *SRU* или амплификации экзонов гена *CYP21A2* при ВГКН).

Sanger-секвенирование — метод определения точной последовательности нуклеотидов в коротком (до 800–1000 п.н.) участке ДНК. Считается «золотым стандартом» для подтверждения точковых мутаций и небольших инделов. Применяется, например, при диагностике моногенного диабета (мутации в *GSK*, *HNF1A*) или врождённого гипотиреоза.

10. NGS: панельное секвенирование, экзом, геном

ЭТАЛОН ОТВЕТА: NGS (секвенирование следующего поколения) — высокопроизводительный метод параллельного анализа миллионов фрагментов ДНК.

Панельное секвенирование. Анализ заранее заданного набора генов, связанных с определённой группой заболеваний (например, «панель генов детской эндокринопатии»: *PROPI*, *POUIF1*, *HESX1*, *CYP21A2*, *GSK* и др.). Быстро, недорого, удобно для целевой диагностики.

Экзомное секвенирование (WES). Секвенирование всех экзонов (~1–2% генома, но ~85% известных патогенных мутаций). Используется при сложных, атипичных или синдромальных формах эндокринопатий, когда «панель» не даёт ответа.

Геномное секвенирование (WGS). Анализ всего генома, включая экзоны, интроны и регуляторные регионы. Наиболее полный, но дорогостоящий и сложный в интерпретации. Применяется в исследовательских целях или при неудаче WES.

В детской эндокринологии выбор метода зависит от клинической картины: от целевой панели — к экзому/геному при неясном диагнозе.

11. Биоинформатика: интерпретация вариантов (ACMG-критерии)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Биоинформатика: интерпретация вариантов (ACMG-

критерии) — это процесс анализа и классификации выявленных при секвенировании ДНК генетических вариантов по единым международным стандартам, разработанным Американским колледжем медицинской генетики и геномики (ACMG).

Варианты классифицируются на 5 категорий:

1. Патогенные (P)
2. Вероятно патогенные (LP)
3. Неизвестной клинической значимости (VUS)
4. Вероятно доброкачественные (LB)
5. Доброкачественные (B)

Классификация основана на комбинации 28 критериев, сгруппированных в:

- Патогенные признаки (PVS1 — очень сильный, PS1–PS4 — сильные, PM1–PM6 — умеренные, PP1–PP5 — поддерживающие);
- Доброкачественные признаки (BA1, BS1–BS4, BP1–BP7).

Например:

- PVS1 — нонсенс- или фреймшифт-мутация в гене, где основной патогенный механизм — потеря функции;
- PM2 — вариант отсутствует (или очень редок) в популяционных базах (gnomAD);
- PP3 — биоинформатические предикторы (SIFT, PolyPhen) указывают на патогенность.

В детской эндокринологии ACMG-классификация помогает отличить болезнетворные мутации (например, в *PROPI* или *CYP21A2*) от безвредных полиморфизмов и принимать клинические решения.

12. Неинвазивная пренатальная диагностика (НИПТ)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Неинвазивная пренатальная диагностика (НИПТ) — метод скрининга хромосомных аномалий у плода без риска для беременности, основанный на анализе свободно циркулирующей фетальной ДНК (cfDNA) из материнской крови (с 9–10 недели гестации).

- Выявляет риски трисомий: 21 (синдром Дауна), 18 (Эдвардса), 13 (Патау), а также анеуплоидии половых хромосом (например, 45,X — синдром Тёрнера).
- Не заменяет инвазивную диагностику (амниоцентез, биопсия ворсин хориона), но позволяет отобрать группу высокого риска для её проведения.
- В детской эндокринологии особенно важна при выявлении синдрома Тёрнера — частой причины врождённой недостаточности гормона роста и нарушений полового развития.

НИПТ — безопасный, высоко чувствительный (до 99% для трисомии 21) пренатальный скрининг, но остаётся скрининговым, а не диагностическим тестом.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Раздел 2. «Генетика наследственных эндокринопатий у детей.»

Перечень вопросов по разделу «Генетика наследственных эндокринопатий у

детей.»

1. Гены развития гипоталамуса и гипофиза (PROP1, POU1F1, HESX1, LHX4)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Гены PROP1, POU1F1, HESX1, LHX4 — ключевые транскрипционные факторы, управляющие эмбриональным развитием гипоталамо-гипофизарной системы:

- HESX1 — ранний регулятор закладки гипофиза; мутации вызывают септо-оптическую дисплазию.
- LHX4 — необходим для формирования гипофиза и структур задней черепной ямки; мутации — комбинированный гипопитуитаризм с аномалиями мозга.
- PROP1 — контролирует дифференцировку клеток гипофиза; дефекты приводят к дефициту GH, PRL, TSH, LH/FSH (иногда АСТН); наиболее частая генетическая причина наследственного гипопитуитаризма.
- POU1F1 (PIT1) — регулирует развитие соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов; мутации вызывают дефицит GH, PRL, TSH при сохранных гонадотропинах и АСТН.

Мутации в этих генах — причина врождённого гипопитуитаризма у детей; наследование — аутосомно-рецессивное (PROP1) или аутосомно-доминантное (остальные).

2. Наследственные формы гипопитуитаризма

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Наследственные формы гипопитуитаризма — редкие генетические заболевания, приводящие к врождённому дефициту одного или нескольких гормонов передней доли гипофиза.

Основные причины:

- Мутации генов развития гипофиза:
 - PROP1 (аутосомно-рецессивно) — самый частый ген; дефицит GH, PRL, TSH, LH/FSH, иногда АСТН.
 - POU1F1 (PIT1) — дефицит GH, PRL, TSH.
 - HESX1 — ассоциирован с септо-оптической дисплазией.
 - LHX3, LHX4 — комбинированный гипопитуитаризм, часто с аномалиями строения мозга и черепа.

Проявления у детей: задержка роста, гипогликемия, желтуха, микропенис, отсутствие полового созревания.

Диагностика включает гормональное обследование и генетическое тестирование; лечение — заместительная гормональная терапия.

3. Семейный изолированный дефицит гормона роста

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Семейный изолированный дефицит гормона роста — наследственное заболевание, характеризующееся селективным недостатком гормона роста (GH) при нормальной секреции других гормонов гипофиза.

Причины: мутации в генах GH1 (кодирует сам гормон роста) или GHRHR (рецептор гормона роста-рилизинг гормона).

Наследование: аутосомно-рецессивное (чаще при *GHRHR*) или аутосомно-доминантное (при *GH1*).

Проявления: выраженная задержка роста с рождения или с раннего детства, пропорциональное телосложение, «детское» лицо, гипогликемия у младенцев.
Лечение: заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста.
Диагноз подтверждается генетическим тестированием, что важно для прогноза и генетического консультирования семьи.

4. Несахарный диабет: AVP, AVPR2, AQP2

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Несахарный диабет (НД) — нарушение водного обмена из-за дефицита или неэффективности антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина).

Центральный НД: вызван мутациями в гене AVP (кодирует вазопрессин), наследуется аутосомно-доминантно. Приводит к недостаточной секреции гормона гипоталамусом.

Нефрогенный НД: почки не отвечают на вазопрессин из-за мутаций в: AVPR2 (рецептор вазопрессина в почках) — X-сцепленный (90% случаев); AQP2 (водный канал аквапорин-2) — аутосомно-рецессивный или доминантный.

Клиника: полидипсия, полиурия, гипернатриемия. Лечение зависит от формы: десмопрессин эффективен только при центральном НД.

5. Врождённый гипотиреоз: дисгенезия vs дисгормоногенез

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Врождённый гипотиреоз — состояние, вызванное недостаточной выработкой тиреоидных гормонов с рождения. Различают две основные формы:

Дисгенезия щитовидной железы (85–90% случаев):

— аномалии развития железы — агенезия (полное отсутствие), гипоплазия (недоразвитие) или эктопия (неправильное расположение, например, у корня языка).

— чаще спорадическая, но может быть связана с мутациями генов NKX2-1, PAX8, FOXE1, TSHR.

Дисгормоногенез (10–15%):

— железа развита нормально, но нарушены этапы синтеза тиреоидных гормонов (йодирование, связывание йода, протеолиз тиреоглобулина и др.).

— наследуется аутосомно-рецессивно; мутации в генах TG, TPO, SLC5A5 (NIS), DUOX2, IYD и др.

Дифференциация важна для прогноза: дисгенезия — обычно пожизненный гипотиреоз; дисгормоногенез — может быть частично компенсирован.

6. Гены: TSHR, PAX8, NKX2-1, FOXE1, TG, TPO, DUOX2, SLC5A5

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Эти гены играют ключевую роль в развитии и функции щитовидной железы; их мутации вызывают врождённый гипотиреоз:

- TSHR — рецептор тиреотропного гормона; мутации → резистентность к ТТГ (дисгенезия или гипоплазия).
- PAX8, NKX2-1, FOXE1 — транскрипционные факторы эмбриогенеза щитовидной железы; дефекты → дисгенезия (агенезия, эктопия).

- *NKX2-1* — также связан с неврологическими нарушениями и лёгочными аномалиями (синдром «мозг–лёгкие–щитовидная железа»).
- TG (тиреоглобулин), TPO (тиреопероксидаза), DUOX2 (генерация H₂ O₂), SLC5A5 (натрий-йодидный симпортер, NIS) — участвуют в синтезе гормонов; мутации → дисгормоногенез (аутосомно-рецессивный).

Выявление мутаций позволяет уточнить форму гипотиреоза, прогноз и провести генетическое консультирование.

7. Синдромы с тиреоидной дисплазией (например, синдром «мозг–щитовидная железа» при мутациях *NKX2-1*)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдромы с тиреоидной дисплазией — врождённые нарушения, при которых аномалии развития щитовидной железы сочетаются с пороками других органов.

Наиболее известен синдром «мозг–щитовидная железа–лёгкие» (также называемый синдромом Бенке–Штайнберг–Гриффитса), вызванный мутациями в гене *NKX2-1* (аутосомно-доминантное наследование):

- Гипотиреоз из-за гипоплазии или эктопии щитовидной железы;
- Неврологические нарушения: атетоз, дистония, задержка моторного развития;
- Лёгочные аномалии: рецидивирующие инфекции, респираторный дистресс у новорождённых.

Другие синдромы:

- При мутациях *FOXE1* — синдром Бамби–Карьера (тиреоидная агенезия + расщелина нёба + атрезия заднего прохода).

Эти состояния подчёркивают роль транскрипционных факторов в совместном эмбриональном развитии щитовидной железы и других систем.

8. Семейный медуллярный рак щитовидной железы (RET)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Семейный медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) — наследственная форма опухоли, исходящей из парафолликулярных (С-) клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин.

Обусловлен аутосомно-доминантными мутациями в гене *RET* (рецептор тирозинкиназы).

Является компонентом синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2 (MEN2): MEN2A: МРЦЖ + феохромоцитома + гиперплазия паращитовидных желёз; MEN2B: МРЦЖ + феохромоцитома + марфаноидное телосложение, нейромы слизистых.

Проницаемость по МРЦЖ — почти 100%; риск и агрессивность опухоли зависят от конкретного экзона гена *RET* (например, мутации в экзоне 16 — высокий риск).

Профилактика: профилактическая тиреоидэктомия в раннем детстве у носителей мутации (в зависимости от уровня риска по классификации АТА).

Генетическое тестирование на *RET* обязательно у всех пациентов с МРЦЖ и их

родственников.

9. Врождённая гиперплазия коры надпочечников (ВДКН): CYP21A2 (21-гидроксилаза) — молекулярные механизмы, геномная организация, псевдогены
ЭТАЛОН ОТВЕТА: Врождённая гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы — наиболее частая форма (90–95% случаев), вызванная мутациями в гене CYP21A2.

Молекулярный механизм: Дефект фермента 21-гидроксилазы → нарушение синтеза кортизола и альдостерона → накопление предшественников → избыток андрогенов → вирилизация, солевой криз (в классической форме).

Геномная организация: Ген CYP21A2 расположен в локусе 6p21.3 в составе RCCX-модуля, который содержит также: CYP21A1P — нефункциональный псевдоген (98% гомологии с CYP21A2); гены TNXB, TNXA, RP1, RP2.

Псевдогены и патогенез: Из-за высокой гомологии между CYP21A2 и CYP21A1P часто происходят неравный кроссинговер и генная конверсия → передача мутаций из псевдогена в функциональный ген.

Более 95% патогенных вариантов в CYP21A2 происходят именно из CYP21A1P. Это усложняет молекулярную диагностику и требует методов, учитывающих геномную структуру (MLPA, долгосеквенсинг).

10. Редкие формы ВДКН: CYP11B1, HSD3B2, STAR, CYP17A1

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Редкие формы врождённой гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) вызваны дефектами других ферментов стероидогенеза:

CYP11B1 (11β-гидроксилаза): дефицит кортизола, избыток 11-дезоксикортикостерона → артериальная гипертензия + вирилизация. Наследование — аутосомно-рецессивное.

HSD3B2 (3β-гидроксистероиддегидрогеназа): блок синтеза всех стероидов (кортизол, альдостерон, половые гормоны); у мальчиков — недостаточная вирилизация (микропенис, гипоспадия); у девочек — лёгкая вирилизация (из-за периферического действия дегидроэпиандростерона). Может сопровождаться солевым кризом.

STAR (стероидогенный острорегуляторный белок): нарушение транспорта холестерина в митохондрии → липидоз надпочечников (болезнь Люшпига); тяжёлая надпочечниковая недостаточность у новорождённых обоих полов + нарушение полового развития у мальчиков.

CYP17A1 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза): дефицит кортизола и половых гормонов, избыток минералокортикоидов; артериальная гипертензия, гипокалиемия; у 46,XY — женский фенотип (из-за отсутствия андрогенов); у 46,XX — задержка полового развития.

Все формы — аутосомно-рецессивные; требуют специфической гормональной и генетической диагностики.

11. Синдромы с множественной эндокринной недостаточностью и надпочечниковой недостаточностью (MC2R, MRAP)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдромы с множественной эндокринной

недостаточностью и надпочечниковой недостаточностью, связанные с MC2R и MRAP, относятся к врождённой изолированной недостаточности АСТН-рецептора:

- MC2R — ген, кодирующий рецептор АКТГ на клетках коры надпочечников.
- MRAP (Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein) — белок, необходимый для транспорта и функционирования MC2R.

Мутации в MC2R (аутосомно-рецессивные) или MRAP вызывают резистентность к АКТГ → нарушение стимуляции коры надпочечников → вторичная (центральная по фенотипу) надпочечниковая недостаточность, несмотря на высокий уровень АКТГ.

Клиника (проявляется в младенчестве): гипогликемия, желтуха, гипотония, гиперпигментация кожи (из-за высокого АКТГ), сохранена функция половых желёз и щитовидной железы (в отличие от гипопитуитаризма).

Диагноз подтверждается генетически; лечение — заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.

12. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young): GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B
ЭТАЛОН ОТВЕТА: MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) — группа моногенных форм сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием, дебютом в детстве/юности и сохранённой секрецией инсулина.

Основные гены и особенности:

GCK-MODY (MODY 2):

— мутация глюкокиназы → «повышенный порог» глюкозы для секреции инсулина;

— лёгкая стабильная гипергликемия с рождения, часто не требует лечения.

HNF1A-MODY (MODY 3):

— прогрессирующий дефицит инсулина;

— высокая чувствительность к сульфонилмочевинам;

— гликозурия при нормальной гликемии.

HNF4A-MODY (MODY 1):

— макросомия при рождении, неонатальная гипогликемия;

— позже — прогрессирующий диабет, также хорошо отвечает на сульфонилмочевины.

HNF1B-MODY (MODY 5):

— экстрапанкреатические проявления: почечные кисты, аномалии мочеполовой системы, панкреатическая недостаточность;

— диабет часто требует инсулина.

Генетическая диагностика MODY критична для выбора терапии и прогноза.

13. Неонатальный диабет: KCNJ11, ABCC8, INS

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Неонатальный диабет — редкая форма сахарного диабета, развивающаяся в первые 6 месяцев жизни. Часто имеет моногенную природу:

- KCNJ11 и ABCC8: Кодируют субъединицы АТФ-чувствительного калиевого канала (КАТР) β-клеток поджелудочной железы. Мутации →

канал остаётся закрытым → нарушение секреции инсулина. Лечение: большинство пациентов успешно переводятся с инсулина на сульфонилмочевины (стимулируют закрытие канала).

- INS: Мутации в гене инсулина → нарушение синтеза или сворачивания проинсулина → эндоплазматический стресс и гибель β -клеток. Лечение: требует инсулинотерапии.

Неонатальный диабет может быть транзиторным или постоянным; генетическое тестирование обязательно для выбора терапии и прогноза

14. Синдромы с диабетом: синдром Вольфрама (WFS1), синдром IPEX (FOXP3)
ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдромы с диабетом — наследственные заболевания, при которых сахарный диабет является одним из компонентов мультиорганный поражения:

Синдром Вольфрама (DIDMOAD):

- Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене WFS1.
- Клиника: диабет 1 типа (в детстве), атрофия зрительного нерва, несахарный диабет, глухота, нейродегенерация.
- Диабет обусловлен потерей β -клеток из-за эндоплазматического стресса.

Синдром IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked):
— X-сцепленное заболевание, вызванное мутациями в гене FOXP3, критичном для функции регуляторных T-клеток.

- Клиника: аутоиммунный диабет (в младенчестве), тяжёлая диарея (энтеропатия), экзема, другие аутоиммунные поражения (щитовидная железа, кровь).

— Требуется иммуносупрессии или трансплантации костного мозга.

Оба синдрома подчёркивают важность генетической диагностики при раннем начале диабета с нетипичными особенностями.

15. Подходы к терапии MODY диабета на основе генотипа

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Подходы к терапии MODY на основе генотипа:

GCK-MODY (MODY 2):

- Лёгкая стабильная гипергликемия, не требует медикаментозной терапии; лечение инсулином/пероральными препаратами нецелесообразно.

HNF1A-/HNF4A-MODY (MODY 3 и 1):

- Высокая чувствительность к сульфонилмочевинам (например, глибенкламид);

— Часто позволяют отказаться от инсулина даже при длительном течении.

HNF1B-MODY (MODY 5):

- Часто сопровождается экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и почечными аномалиями;

— Диабет обычно требует инсулинотерапии.

Генотипирование при подозрении на MODY позволяет выбрать персонализированную, эффективную и безопасную терапию, избегая необоснованного назначения инсулина.

16. Гены дифференцировки пола: SRY, NR5A1, WT1, DHH, SOX9

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Гены дифференцировки пола участвуют в развитии гонад и формировании мужского или женского фенотипа:

- SRY (Y-хромосома) — «главный переключатель» мужского развития; инициирует дифференцировку гонад в яички. Мутации → 46,XY DSD (женский/амбигуозный фенотип).
- SOX9 — ключевой ген, активируемый SRY; необходим для формирования яичек. Дупликации → 46,XX мужской фенотип; делеции → 46,XY DSD.
- NR5A1 (SF1) — регулятор развития гонад и надпочечников; мутации → 46,XY DSD с гипоплазией яичек, иногда надпочечниковая недостаточность.
- WT1 — важен для развития почек и гонад; мутации вызывают синдромы Денис-Драша и Фрейзера (46,XY DSD, нефробластома, аномалии почек).
- DHH (Desert hedgehog) — участвует в дифференцировке клеток Сертоли и формировании мужских половых путей; мутации → 46,XY DSD с периферической дисгенезией.

Мутации в этих генах — частые причины нарушений полового развития (DSD) у детей.

17. Андрогенитальный синдром, синдром неполной/полной андрогенной резистентности (AR)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Андрогенитальный синдром — устаревшее название врождённой гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) с дефицитом 21-гидроксилазы у девочек (46,XX), приводящей к вирилизации наружных половых органов при нормальных яичниках и матке.

Синдром андрогенной резистентности — нарушение действия андрогенов у мальчиков (46,XY) из-за мутаций в гене AR (рецептор андрогенов), наследуется X-сцепленно:

Полная андрогенная резистентность (PAIS): Фенотип — женский, первичная аменорея, отсутствие матки, яички в брюшной полости/паху; высокий уровень тестостерона и ЛГ.

Неполная андрогенная резистентность (IAIS): Амбигуозные или недоразвитые мужские наружные половые органы (микропенис, гипоспадия, бифидный мошонка).

Диагноз подтверждается генетически; лечение — гормональное и хирургическое, с учётом гендерной идентичности.

18. Гипогонадотропный гипогонадизм: KAL1, GNRHR, PROKR2

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

Гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ) — состояние, при котором недостаточная секреция гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) приводит к нарушению полового развития и функции гонад.

Основные гены:

- KAL1 — кодирует белок анозмин-1; мутации вызывают синдром Каллмана (ГГ + анозмия); наследование X-сцепленное.
- GNRHR — рецептор гонадотропин-рилизинг гормона; мутации →

изолированный ГГ без аносмии; аутосомно-рецессивное наследование.

- PROKR2 — участвует в миграции нейронов GnRH из обонятельной луковицы; мутации ассоциированы с синдромом Каллмана или изолированным ГГ; наследование аутосомно-доминантное или рецессивное, часто с неполной пенетрантностью.

Клиника: задержка/отсутствие полового созревания, инфантильные наружные половые органы, низкие уровни тестостерона/эстрадиола и ЛГ/ФСГ. Лечение — заместительная гормональная терапия или пульс-терапия GnRH.

19. Множественная эндокринная неоплазия (MEN1, MEN2, MEN4)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) — наследственные синдромы, характеризующиеся опухолями/гиперплазией нескольких эндокринных желёз.

MEN1 (аутосомно-доминантный, ген MEN1):

— «Триада»: опухоли паращитовидных желёз (гиперпаратиреоз), поджелудочной железы (гастринома, инсулинома), гипофиза (пролактинома).

— Также: опухоли надпочечников, карциноиды.

MEN2 (аутосомно-доминантный, ген RET):

— MEN2A: медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитома, гиперплазия паращитовидных желёз.

— MEN2B: МРЩЖ (агрессивный), феохромоцитома, нейромы слизистых, марфаноидное телосложение.

— Профилактическая тиреоидэктомия у носителей мутаций RET.

MEN4 (аутосомно-доминантный, ген CDKN1B):

— Фенотип схож с MEN1, но обычно менее выраженный; поражение паращитовидных желёз, гипофиза, редко — поджелудочной железы.

Генетическое тестирование обязательно для диагностики и скрининга у родственников

20. Синдром Пейтц–Егерса (STK11)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдром Пейтц–Егерса — редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызванное мутациями в гене STK11 (LKB1), который является супрессором опухолей.

Основные признаки:

- Пигментация слизистых оболочек (тёмные пятна на губах, щеках, пальцах);
- Гамартоматозные полипы в ЖКТ (чаще в тонкой кишке), склонные к инвагинации и кровотечению;
- Повышенный риск злокачественных опухолей:
 - ЖКТ (колоректальный, желудочный, панкреатический рак),
 - Эндокринные опухоли: особенно панкреатические нейроэндокринные опухоли (инсулиномы, гастриномы),
 - Рак молочной железы, яичников, шейки матки, яичек (Sertoli-клеточные опухоли).

Синдром требует пожизненного онкоэндокринологического наблюдения и

скрининга. Генетическое тестирование на STK11 подтверждает диагноз и позволяет проводить превентивное обследование у членов семьи.

21. Синдром МакКьюна–Олбрайта (GNAS)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдром МакКьюна–Олбрайта — редкое спорадическое заболевание, вызванное соматическим мозаичным активирующим мутациям в гене GNAS (кодирует α -субъединицу стимулирующего G-белка, Gs α).

Классическая триада:

1. Кофейно-молочные пятна (гиперпигментация с «зазубренными» краями);
2. Полиостотическая фиброзная дисплазия (замещение костной ткани фиброзной);
3. Эндокринные гиперфункции — чаще преждевременное половое созревание у девочек (из-за автономной активации яичников), также: гипертиреоз, акромегалия, гиперкортицизм.

Заболевание не наследуется (мутация возникает постзиготически), тяжесть зависит от степени мозаицизма. Лечение — симптоматическое, с учётом поражённых систем.

22. Синдром РАСопатий (например, нейрофиброматоз — NF1)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдромы РАСопатий — группа наследственных заболеваний, вызванных мутациями в генах компонентов сигнального пути RAS/MAPK, регулирующего рост и дифференцировку клеток.

Пример — нейрофиброматоз 1 типа (NF1):

Ген NF1 кодирует нейрофибромин — белок, ингибирующий активность RAS.

Мутации → гиперактивация пути RAS → избыточный рост тканей.

Проявления: «Кофейные» пятна, нейрофибромы, опухоли ЦНС (глиомы зрительного нерва), эндокринные нарушения: переходящая гиперплазия надпочечников, редко — феохромоцитома, задержка полового развития.

Наследование — аутосомно-доминантное.

Другие РАСопатии: синдром Нунан, синдром LEOPARD, синдром Костелло — также могут сопровождаться задержкой роста, гипогонадизмом и другими эндокринными особенностями.

23. Генная терапия и редактирование генома (CRISPR): текущее состояние и этика

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Генная терапия и редактирование генома (CRISPR) — передовые методы коррекции генетических дефектов.

Текущее состояние:

— Генная терапия (введение функциональной копии гена, например, с помощью вирусных векторов) уже применяется при некоторых заболеваниях (спинальная мышечная атрофия, врождённая амаврозия Лебера, гемофилия В).

— CRISPR/Cas9 позволяет точно «редактировать» ДНК; успешно используется *in vitro* и в клинических испытаниях (например, при серповидноклеточной анемии, β -талассемии).

— Применение у детей с моногенными эндокринопатиями (например, ВГКН,

неонатальный диабет) пока экспериментальное.

Этические аспекты:

— Соматическая терапия (влияет только на пациента) считается этичной при соблюдении безопасности.

— Редактирование герmlinной клетки или эмбрионов запрещено в большинстве стран — из-за рисков непредсказуемых последствий и возможности «дизайнерских детей».

— Ключевые принципы: информированное согласие, прозрачность, запрет на эвгенику.

Таким образом, технологии перспективны, но требуют строгого регулирования и междисциплинарного этического контроля.

Порядок проведения устного опроса:

Опрос (устный) проводится на каждом практическом занятии. Предусматривает разбор материала занятия согласно его тематике, позволяет автоматизировать процедуру оценки уровня знаний и умений обучающегося при выполнении самостоятельной работы. Главным является определение проблемных мест в усвоении материала и фиксирование внимания обучающихся на сложных понятиях, явлениях, процессах.

Критерии оценивания устного опроса:

«Отлично» – всестороннее, систематическое и глубокое знание учебного материала, основной и дополнительной литературы, взаимосвязи основных понятий дисциплины в их значении для приобретаемой профессии. Проявление творческих способностей в понимании, изложении и использовании учебно-программного материала.

«Хорошо» – полное знание учебного материала, основной рекомендованной к занятию. Обучающийся показывает системный характер знаний по дисциплине и способен к самостоятельному пополнению и обновлению в ходе дальнейшей учебной работы и профессиональной деятельности.

«Удовлетворительно» – знание учебного материала в объеме, необходимом для дальнейшего освоения дисциплины, знаком с основной литературой, рекомендованной к занятию. Обучающийся допускает погрешности, но обладает необходимым знаниями для их устранения под руководством преподавателя.

«Неудовлетворительно» – обнаруживаются существенные пробелы в знаниях основного учебного материала, допускаются принципиальные ошибки при ответе на вопросы.

Тест

Раздел 1 «Основы молекулярной генетики детской эндокринологии»

Выберите один правильный вариант ответа.

Компетенции: УК-1,

1. ПРОЦЕСС СИНТЕЗА МРНК НА МАТРИЦЕ ДНК НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) репликация
- 2) трансляция
- 3) транскрипция
- 4) сплайсинг
- 5) репарация

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

2. КОДИРУЮЩИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА, ВХОДЯЩИЕ В ЗРЕЛУЮ МРНК, НАЗЫВАЮТСЯ

- 1) интроны
- 2) промоторы
- 3) экзоны
- 4) энхансеры
- 5) терминаторы

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

3. ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ (SNP) ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ

- 1) делецию участка днк длиной более 1000 пар нуклеотидов
- 2) замену одного нуклеотида на другой в определённой позиции генома
- 3) дубликацию целого гена
- 4) инверсию хромосомного сегмента
- 5) транслокацию между хромосомами

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1,

4. ФРЕЙМШИФТ-МУТАЦИЯ ВОЗНИКАЕТ ПРИ

- 1) замене одного нуклеотида на другой
- 2) делеции трёх нуклеотидов
- 3) инсерции одного нуклеотида
- 4) мутации в промоторе гена
- 5) сплайсинге экзона

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

5. ПРИ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОМ НАСЛЕДОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПРОЯВЛЯЕТСЯ

- 1) у всех детей больного родителя
- 2) только у мальчиков
- 3) только при наличии двух мутантных аллелей
- 4) у 50 % потомков гетерозиготного родителя

5) у всех носителей одного мутантного аллеля
ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

6. МОЗАИЦИЗМ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ХИМЕРИЗМА ТЕМ, ЧТО
- 1) возникает только у однояйцевых близнецов
 - 2) связан с наследованием мтднк от отца
 - 3) обусловлен мутацией в одной зиготе после оплодотворения
 - 4) всегда приводит к летальному исходу
 - 5) затрагивает только половые хромосомы

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

7. ВЫСОКАЯ ПЕНЕТРАНТНОСТЬ ГЕНА ОЗНАЧАЕТ, ЧТО
- 1) признак проявляется с разной степенью тяжести у разных носителей
 - 2) у большинства носителей мутации наблюдается клиническое проявление
 - 3) ген влияет на несколько фенотипических признаков
 - 4) мутация локализована в некодирующей области
 - 5) заболевание передаётся только по мужской линии

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1,

8. КАРИОТИПИРОВАНИЕ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ
- 1) однонуклеотидные замены
 - 2) уровень экспрессии гена
 - 3) хромосомные анеуплоидии и крупные структурные перестройки
 - 4) метилирование днк
 - 5) микроделеции размером менее 1000 пар нуклеотидов

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

9. МЕТОД ПЦР ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ
- 1) определения последовательности нуклеотидов
 - 2) визуализации хромосом
 - 3) амплификации специфического участка днк
 - 4) анализа экспрессии белков
 - 5) изучения митохондриальной функции

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

10. ЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ПОЗВОЛЯЕТ АНАЛИЗИРОВАТЬ
- 1) всю митохондриальную днк
 - 2) только регуляторные элементы генома
 - 3) все экзоны протеин-кодирующих генов
 - 4) только хромосомы 1–22

5) только гены, связанные с эндокринными заболеваниями
ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

11. НЕИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (НИПТ)
ОСНОВАНА НА АНАЛИЗЕ

- 1) амниотической жидкости
- 2) хориональной ткани
- 3) свободно циркулирующей фетальной днк в крови матери
- 4) клеток пуповинной крови
- 5) ультразвуковых маркеров плода

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

12. ПЛЕЙОТРОПИЯ — ЭТО СПОСОБНОСТЬ ОДНОГО ГЕНА

- 1) подавлять экспрессию других генов
- 2) кодировать несколько белков за счёт альтернативного сплайсинга
- 3) влиять на несколько фенотипических признаков
- 4) мутировать чаще других генов
- 5) наследоваться по нестандартному паттерну

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1,

13. ФИШ (FISH) ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ

- 1) точковые мутации в гене инсулина
- 2) уровень мрнк в клетке
- 3) микроделеции или дубликации в конкретном хромосомном локусе
- 4) последовательность нуклеотидов в экзоне
- 5) активность ферментов в надпочечниках

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Установите соответствие. Оформите ответ в виде А-1, Б-2, В-3.

Компетенции: УК-1,

14. ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между процессом центральной догмы молекулярной биологии и его характеристикой.

Процесс	Характеристика
А) Репликация	1) Синтез белка на рибосоме с участием мРНК и тРНК
Б) Транскрипция	2) Копирование ДНК перед делением клетки
В) Трансляция	3) Синтез мРНК на матрице ДНК

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 2, Б – 3, В – 1

Компетенции: УК-1,

15. ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между методом генетического анализа и его возможностями.

Метод	Возможности
А) Кариотипирование	1) Выявление микроделеций размером 50–200 т.п.н. (например, 22q11.2)
Б) FISH	2) Анализ всех экзонов (~20 000 генов)
В) Экзомное секвенирование	3) Определение числа хромосом и крупных структурных аномалий (>5 Мб)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 3, Б – 1, В – 2

Компетенции: УК-1,

16.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между термином и его определением.

Термин	Определение
А) Аллель	1) Способность одного гена влиять на несколько признаков
Б) Плейотропия	2) Разные варианты одного и того же гена
В) Экспрессивность	3) Степень выраженности признака у разных носителей одной мутации

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 2, Б – 1, В – 3

Компетенции: УК-1,

17.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между типом генетического варианта и его описанием.

Тип варианта	Описание
А) SNP	1) Вставка или удаление участка ДНК длиной ≥ 1000 пар нуклеотидов
Б) CNV	2) Замена одного нуклеотида на другой
В) Фреймшифт	3) Инсерция или делеция нуклеотидов, не кратная трём, сдвигающая рамку считывания

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 2, Б – 1, В – 3

Раздел 2 «Генетика наследственных эндокринопатий у детей и подростков.»

Выберите один правильный вариант ответа.

Компетенции: УК-1, ПК-1

1. МУТАЦИИ В ГЕНЕ PROP1 ЯВЛЯЮТСЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ

- 1) изолированного дефицита адренокортикотропного гормона
- 2) семейного изолированного дефицита гормона роста
- 3) комбинированного наследственного гипопитуитаризма
- 4) несахарного диабета центрального типа
- 5) гиперплазии гипофиза без гормональной недостаточности

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

2. НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ, СВЯЗАННЫЙ С МУТАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРА ВАЗОПРЕССИНА, ОБУСЛОВЛЕН ПОРАЖЕНИЕМ ГЕНА

- 1) AVP
- 2) AQP2
- 3) AVPR2
- 4) PIT1
- 5) HNF1A

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

3. ДИСТЕНЕЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВРОЖДЁННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО СВЯЗАНА С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) TPO
- 2) TG
- 3) PAX8
- 4) DUOX2
- 5) SLC5A5

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

4. СИНДРОМ «МОЗГ–ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА–ЛЁГКИЕ» ВЫЗВАН МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) FOXE1
- 2) NKX2-1
- 3) TSHR
- 4) HHEX
- 5) PAX8

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

5. СЕМЕЙНЫЙ МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ

- 1) синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2
- 2) синдрома Вольфрама
- 3) синдрома Пейтц–Егерса
- 4) нейрофиброматоза 1 типа
- 5) синдрома Тёрнера

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 1

Компетенции: УК-1, ПК-1

6. В РАЗВИТИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВГКН ОСНОВНУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ МУТАЦИИ В ГЕНЕ

- 1) CYP11B1

- 2) HSD3B2
- 3) STAR
- 4) CYP21A2
- 5) CYP17A1

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенции: УК-1, ПК-1

7. РЕДКАЯ ФОРМА ВГКН, ПРИ КОТОРОЙ У 46,XY МАЛЬЧИКОВ ОТМЕЧАЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНАЯ ВИРИЛИЗАЦИЯ, А У ДЕВОЧЕК — ЛЁГКАЯ ГИПЕРТРИХОЗ, ВЫЗВАНА МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) CYP21A2
- 2) CYP11B1
- 3) HSD3B2
- 4) STAR
- 5) CYP17A1

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

8. МУТАЦИИ В ГЕНАХ MC2R ИЛИ MRAP ПРИВОДЯТ К

- 1) первичной надпочечниковой недостаточности с гиперпигментацией
- 2) изолированной кортизолрезистентности
- 3) резистентности к актг с вторичной надпочечниковой недостаточностью
- 4) феохромоцитоме
- 5) гиперальдостеронизму

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

9. МОДИ-ДИАБЕТ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙСЯ ЛЁГКОЙ СТАБИЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ С РОЖДЕНИЯ И НЕ ТРЕБУЮЩИЙ ЛЕЧЕНИЯ, СВЯЗАН С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) HNF1A
- 2) HNF4A
- 3) GSK
- 4) HNF1B
- 5) INS

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

10. НЕОНАТАЛЬНЫЙ ДИАБЕТ, ПОДДАЮЩИЙСЯ ЛЕЧЕНИЮ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНАМИ, ЧАЩЕ ВСЕГО ОБУСЛОВЛЕН МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) INS
- 2) GSK
- 3) WFS1
- 4) KCNJ11

5) FOXР3
ЭТАЛОН ОТВЕТА: 4

Компетенции: УК-1, ПК-1

11.СИНДРОМ ВОЛЬФРАМА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ СОЧЕТАНИЕМ ДИАБЕТА, АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И

- 1) гиперпаратиреоза
- 2) несахарного диабета
- 3) феохромоцитомы
- 4) надпочечниковой недостаточности
- 5) гипотиреоза

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

12.СИНДРОМ ИРЕХ ВЫЗВАН МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ FOXР3 И ПРОЯВЛЯЕТСЯ

- 1) моногенным диабетом без иммунных нарушений
- 2) аутоиммунным диабетом, энтеропатией и экземой
- 3) транзиторным неонатальным диабетом
- 4) полной андрогенной резистентностью
- 5) гипогонадотропным гипогонадизмом

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

13.ПРИ GSK-MODY ТЕРАПИЯ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНАМИ

- 1) показана с момента диагностики
- 2) применяется только в пубертате
- 3) не требуется
- 4) комбинируется с инсулином
- 5) назначается при гликозурии

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

14.НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ (DSD) ПРИ 46,XY КАРИОТИПЕ МОГУТ БЫТЬ ВЫЗВАНЫ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) GH1
- 2) SRY
- 3) AVP
- 4) TG
- 5) MEN1

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

15.ПОЛНАЯ АНДРОГЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВЫЗВАНА МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) STAR
- 2) AR
- 3) NR5A1
- 4) WT1
- 5) DHH

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

16.ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ В СОЧЕТАНИИ С АНОСМИЕЙ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ СИНДРОМА

- 1) Пейтц–Егерса
- 2) Каллмана
- 3) Вольфрама
- 4) Маккьюна–Олбрайта
- 5) Тёрнера

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

17.СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ ТИПА 1 ВКЛЮЧАЕТ ПОРАЖЕНИЕ

- 1) щитовидной железы, надпочечников и гипофиза
- 2) паращитовидных желёз, поджелудочной железы и гипофиза
- 3) яичек, почек и надпочечников
- 4) гипоталамуса, лёгких и поджелудочной железы
- 5) мозгового вещества надпочечников и яичников

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

18.СИНДРОМ ПЕЙТЦ–ЕГЕРСА СВЯЗАН С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ

- 1) медуллярного рака щитовидной железы
- 2) панкреатических нейроэндокринных опухолей
- 3) аденом гипофиза
- 4) феохромоцитом
- 5) карцином коры надпочечников

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

19.СИНДРОМ МАККЬЮНА–ОЛБРАЙТА ОБУСЛОВЛЕН СОМАТИЧЕСКИМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ

- 1) NF1
- 2) RET
- 3) GNAS
- 4) STK11
- 5) MEN1

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

20. НЕЙРОФИБРОМАТОЗ 1 ТИПА ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ

- 1) синдромов множественной эндокринной неоплазии
- 2) *ras*-опатий
- 3) нарушений стероидогенеза
- 4) генетических форм несахарного диабета
- 5) первичных иммунодефицитов

ЭТАЛОН ОТВЕТА: 2

Установите соответствие. Оформите ответ в виде А-1, Б-2, В-3.

Компетенции: УК-1, ПК-1

21. ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между геном и его ролью в развитии гипоталамо-гипофизарной системы.

Ген	Роль
А) <i>HESX1</i>	1) Ранний транскрипционный фактор; мутации приводят к септо-оптической дисплазии
Б) <i>PROP1</i>	2) Необходим для дифференцировки соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов
В) <i>POU1F1</i>	3) Регулирует развитие клеток передней доли гипофиза; дефицит → комбинированный гипопитуитаризм

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 3, В – 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

22. ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между формой врождённого гипотиреоза и характерными генетическими причинами.

Форма гипотиреоза	Гены
А) Дисгенезия	1) <i>PAX8</i> , <i>NKX2-1</i> , <i>FOXE1</i> , <i>TSHR</i>
Б) Дисгормоногенез	2) <i>TG</i> , <i>TPO</i> , <i>DUOX2</i> , <i>SLC5A5</i>

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2

Компетенции: УК-1, ПК-1

23. ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между типом несахарного диабета и повреждённым геном.

Тип несахарного диабета	Ген
А) Центральный	1) <i>AVP</i>
Б) Нефрогенный (X-сцепл.)	2) <i>AVPR2</i>
В) Нефрогенный (аутосомный)	3) <i>AQP2</i>

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

24. ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между формой ВГКН и дефектным

ферментом/геном.

Клиническая форма ВГКН	Ген
А) Классическая солетеряющая форма	1) CYP21A2
Б) Гипертензивная форма	2) CYP11B1
В) Липоидная форма (болезнь Люшпига)	3) STAR

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

25.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между типом MODY и ключевой особенностью клиники.

Тип MODY	Особенность клиники
А) GCK-MODY	1) Лёгкая стабильная гипергликемия с рождения, лечение не требуется
Б) HNF1A-MODY	2) Высокая чувствительность к сульфонилмочевинам
В) HNF1B-MODY	3) Почечные кисты, аномалии мочеполовой системы

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

26.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между синдромом и геном, в котором происходят мутации.

Синдром	Ген
А) Синдром Вольфрама	1) WFS1
Б) Синдром IPЕХ	2) FOXP3
В) Синдром Пейтц–Егерса	3) STK11
Г) MEN2	4) RET

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3, Г – 4

Компетенции: УК-1, ПК-1

27.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между нарушением полового развития (DSD) и соответствующим геном.

Тип DSD	Ген
А) 46,XY DSD — отсутствие яичек	1) SRY
Б) 46,XY DSD — дисгенезия яичек	2) NR5A1
В) Полная андрогенная резистентность	3) AR
Г) Синдром Денис-Драша	4) WT1

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3, Г – 4

Компетенции: УК-1, ПК-1

28.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между формой гипогонадотропного гипогонадизма и геном.

Форма	Ген
А) Синдром Каллмана	1) KAL1

Б) Изолированный ГГ без аносмии	2) GNRHR
В) ГГ с нарушением миграции нейронов GnRH	3) PROKR2

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

29.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между синдромом множественной эндокринной неоплазии и основными поражёнными органами.

Синдром	Основные проявления
А) MEN1	1) Паращитовидные железы, поджелудочная железа, гипофиз
Б) MEN2А	2) Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, гиперплазия паращитовидных желёз
В) MEN4	3) Фенотип, схожий с MEN1, но менее выражен

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3

Компетенции: УК-1, ПК-1

30.ЗАДАНИЕ. Установите соответствие между генетическим синдромом и характерной внепочечной/внеэндокринной особенностью.

Синдром	Характерная особенность
А) Синдром МакКьюна–Олбрайта	1) Кофейно-молочные пятна, фиброзная дисплазия костей
Б) Нейрофиброматоз 1 типа	2) «Кофейные» пятна, нейрофибромы, глиомы зрительного нерва
В) Синдром «мозг–щитовидка–лёгкие»	3) Атетоз, респираторные нарушения, гипотиреоз

ЭТАЛОН ОТВЕТА: А – 1, Б – 2, В – 3

Критерии оценки тестирования

ОТЛИЧНО	ХОРОШО	УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО	НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО
Количество положительных ответов 91% и более максимального балла теста	Количество положительных ответов от 81% до 90% максимального балла теста	Количество положительных ответов от 70% до 80% максимального балла теста	Количество положительных ответов менее 69% максимального балла теста

Перечень ситуационных (клинических) задач

Раздел 1 «Основы молекулярной генетики детской эндокринологии»

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 1.

У новорождённого мальчика от 2-й беременности (1-й ребёнок здоров) на 3-и сутки жизни выявлена стойкая гипогликемия, желтуха, микропенис. При обследовании — низкие уровни гормона роста, ТТГ, пролактина, кортизола. МРТ головного мозга: гипоплазия гипофиза. В семье случаев подобных нарушений нет. Врач направил на генетическое обследование. Было проведено NGS-панельное секвенирование генов гипопитуитаризма, выявившее

гомозиготную нонсенс-мутацию в гене PROP1 (с.301C>T, p.Arg101*). У обоих родителей — гетерозиготное носительство.

Задание.

1. Какой гормональный дефицит у этого ребёнка указывает на поражение именно передней доли гипофиза?
2. Почему у ребёнка с мутацией в гене PROP1 развивается комбинированный гипопитуитаризм?
3. Какой тип мутации выявлен (с.301C>T, p.Arg101*), и к каким последствиям он приводит на уровне белка?
4. Почему у обоих родителей отсутствуют клинические проявления, несмотря на наличие мутации?
5. Какой метод генетической диагностики был наиболее целесообразен в данном случае и почему?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Дефицит гормона роста, ТТГ, пролактина и кортизола (АСТН-зависимого) свидетельствует о недостаточности аденогипофиза (передней доли гипофиза).
2. Ген PROP1 кодирует транскрипционный фактор, необходимый для дифференцировки клеток-предшественников передней доли гипофиза в соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы и гонадотрофы; его дефект нарушает развитие нескольких линий гормон-продуцирующих клеток.
3. Это нонсенс-мутация — замена кодона аргинина на стоп-кодон, что приводит к преждевременному прекращению трансляции и образованию усечённого, нефункционального белка.
4. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу; родители являются гетерозиготными носителями одного мутантного аллеля, что недостаточно для проявления болезни (рецессивный паттерн).
5. Панельное NGS-секвенирование генов гипопитуитаризма — целенаправленный, быстрый и экономически эффективный метод при наличии чёткой клинической картины, позволяющий выявить точковые мутации и небольшие indels в известных генах.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 2.

У новорождённой девочки на 10-е сутки жизни развился солевой криз (гипонатриемия, гиперкалиемия, рвота, обезвоживание), а также выраженная вирилизация наружных половых органов. Уровень 17-ОН-прогестерона резко повышен. Родители — двоюродные сибсы. Проведено молекулярное исследование: методом MLPA и Sanger-секвенирования выявлена гомозиготная делеция экзонов 3–5 гена CYP21A2, обусловленная неравным кроссинговером между функциональным геном и его псевдогеном CYP21A1P.

Задание.

1. Почему при врождённой гиперплазии коры надпочечников по классическому типу развивается вирилизация у девочек?
2. Что такое псевдоген CYP21A1P, и как он участвует в патогенезе ВГКН?

3. Почему в данном случае использовали не только Sanger-секвенирование, но и MLPA?
4. Какой тип наследования у ВГКН, и почему наличие брака между двоюродными сибсами повышает риск?
5. Какой фрагмент генома человека (кодирующий или некодирующий) затронут при делеции экзонов 3–5 гена CYP21A2?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Из-за блока синтеза кортизола и альдостерона происходит накопление стероидных предшественников, которые перенаправляются в путь синтеза андрогенов, вызывая избыточную андрогенную стимуляцию у плода женского пола.
2. CYP21A1P — нефункциональный псевдоген, расположенный в том же хромосомном локусе, что и CYP21A2, с высокой последовательной гомологией; из-за этого происходят неравный кроссинговер или генная конверсия, передающие патогенные варианты из псевдогена в функциональный ген.
3. Потому что Sanger-секвенирование выявляет точковые мутации, но не крупные делеции/дупликации, тогда как MLPA позволяет обнаружить CNV — вариации числа копий, такие как делеция целых экзонов.
4. Аутомно-рецессивный тип наследования; при родстве родителей увеличивается вероятность, что оба являются носителями одной и той же редкой мутации, что повышает риск рождения больного ребёнка до 25%.
5. Затронут кодирующий регион, так как экзоны содержат последовательности, включаемые в зрелую мРНК и определяющие аминокислотную структуру белка 21-гидроксилазы.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 3.

Беременной женщине (32 года) на 12 неделе гестации проведён скрининг I триместра: повышенный PAPP-A, низкий β -hCG. По результатам неинвазивной пренатальной диагностики (НИПТ) выявлен высокий риск моносомии X. Для подтверждения диагноза выполнено кариотипирование из амниотической жидкости.

Задание.

1. Что представляет собой свободно циркулирующая фетальная ДНК, используемая в НИПТ?
2. Почему НИПТ считается скрининговым, а не диагностическим методом?
3. Какой кариотип характерен для классического синдрома Тёрнера?
4. Какие эндокринные нарушения могут развиваться у девочки с синдромом Тёрнера в детском и подростковом возрасте?
5. Почему кариотипирование остаётся «золотым стандартом» при подозрении на хромосомные аномалии, несмотря на развитие NGS-технологий?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Это фрагменты ДНК плода, высвобождаемые в кровь матери при апоптозе

трофобластических клеток плаценты; она составляет ~10% от общей внеклеточной ДНК в материнской плазме.

2. Потому что НИПТ может давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты из-за низкой фетальной доли, мозаицизма плаценты или материнских хромосомных аномалий; окончательный диагноз требует подтверждения инвазивными методами (амниоцентез, биопсия хориона).

3. 45,X — моносомия по X-хромосоме.

4. Задержка роста (дефицит гормона роста), первичная аменорея и бесплодие (из-за аплазии яичников и гипогонадизма), возможен врождённый гипотиреоз (чаще при аутоиммунном тиреоидите).

5. Потому что кариотипирование позволяет визуализировать все хромосомы, выявить числовые аномалии, балансированные транслокации, крупные делеции/инверсии, которые могут быть пропущены при целевых NGS-методах, ориентированных на экзоны или конкретные локусы.

Раздел 2 «Генетика наследственных эндокринопатий у детей и подростков.»

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 1.

У мальчика 2 лет отмечаются выраженная задержка роста ($-3,5$ SD), гипогликемические эпизоды, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита. Родился доношенным, вес при рождении 2800 г. В анамнезе — смерть старшего брата в возрасте 1 года от гипогликемической комы без установленного диагноза. При МРТ гипофиза — гипоплазия передней доли, тонкий ствол гипофиза. Уровни ИФР-1, ГР, пролактина снижены. ТТГ, кортизол, Т4 в норме.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите план молекулярно-генетического обследования.
3. Составьте план лечения.
4. Дайте прогноз.
5. Объясните, почему мутации в гене *PROPI* могут приводить к прогрессирующей форме гипопитуитаризма.

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Семейный комбинированный гипопитуитаризм, обусловленный мутацией в гене *PROPI*.
2. План обследования:
 - Секвенирование экзонов и фланкирующих участков генов *PROPI*, *POU1F1*, *HESX1*, *LHX4*;
 - Молекулярно-генетическое тестирование родителей и других членов семьи;
 - Динамическое тестирование функции гипофиза (ГР-стимуляционный тест, АСТН-стимуляция);
 - Повторная МРТ гипоталамо-гипофизарной области.
3. Лечение:

- Заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста;
 - При развитии вторичного гипотиреоза/надпочечниковой недостаточности — тироксин и гидрокортизон;
 - Пролактин не требует заместительной терапии;
 - Регулярный мониторинг роста, глюкозы, гормонов.
4. Прогноз: Хроническое прогрессирующее заболевание; при своевременной ЗТТ — нормальный рост и развитие, но возможен риск надпочечниковой недостаточности в стрессовых ситуациях.
5. Ген *PROPI* кодирует транскрипционный фактор, необходимый для дифференцировки соматотрофов, лактотрофов, тиротрофов и кортикотрофов. Мутации приводят к нарушению дифференцировки клеток передней доли гипофиза, что проявляется сначала дефицитом ГР и пролактина, а затем — прогрессирующим дефицитом других гормонов гипофиза (ТТГ, АКТГ, ЛГ/ФСГ).

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 2.

У девочки 14 лет — полиурия (до 6 л/сут), полидипсия, ночные энурезы, раздражительность. Начало симптомов — после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в 10 лет. При осмотре — сухость кожи, снижение тургора. Уровень натрия в сыворотке — 152 ммоль/л, осмоляльность плазмы — 310 мОсм/кг, осмоляльность мочи — 120 мОсм/кг. При водной депривации — отсутствие концентрации мочи. МРТ гипоталамо-гипофизарной области — отсутствие сигнала от задней доли гипофиза, утолщение ствола.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите дополнительные исследования для уточнения этиологии.
3. Составьте план лечения.
4. Дайте прогноз.
5. Чем отличается наследственный несахарный диабет, связанный с мутациями *AVPR2*, от *AQP2*-ассоциированного?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Центральный несахарный диабет (последствие ЧМТ).
2. Дополнительные исследования:
 - Секвенирование генов *AVP*, *AVPR2*, *AQP2* (если семейный анамнез или раннее начало);
 - Оценка функции других гормонов гипофиза;
 - Повторная МРТ для исключения опухолевого процесса (например, герминомы).
3. Лечение: Десмопрессин (внутриназально или перорально) по потребности. Обучение пациента/родителей распознаванию обезвоживания.
4. Прогноз: При стабильном повреждении — хронический НСД, не прогрессирующий. При опухолевой природе — необходим динамический контроль.

5.

- Мутации *AVPR2* (X-сцепленные) нарушают рецептор вазопрессина в собирательных трубочках → нечувствительность к АДГ.
- Мутации *AQP2* (аутосомно-рецессивные или доминантные) нарушают формирование аквапориновых каналов → нарушение реабсорбции воды даже при нормальном АДГ. Оба — формы нефрогенного НСД, в отличие от центрального (дефицит AVP из-за поражения гипоталамуса/гипофиза).

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 3.

У доношенного мальчика при неонатальном скрининге — повышенный ТТГ (50 мЕд/л), низкий Т4. При повторном анализе — ТТГ 48 мЕд/л, Т4 — 40 нмоль/л. При УЗИ — отсутствие щитовидной железы. Радиоизотопное сканирование — "холодная" область в шее. Родители здоровы, но у матери в анамнезе — врождённый гипотиреоз у брата.

Задания:

1. Поставьте диагноз и уточните форму (дисгенезия или дисгормоногенез).
2. Какие гены следует исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каков прогноз при своевременной терапии?
5. Что такое синдром «мозг–щитовидная железа» и с каким геном он связан?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Первичный врождённый гипотиреоз вследствие атиреоза (форма дисгенезии).
2. Гены для анализа: *PAX8*, *NKX2-1*, *FOXE1*, *TSHR*.
3. Лечение: Немедленный старт с L-тироксина (10–15 мкг/кг/сут), контроль ТТГ и Т4 каждые 1–2 месяца до нормализации.
4. Прогноз: При начале лечения в первые 2 недели жизни — нормальное нейрокогнитивное развитие. Задержка терапии >4–6 недель — риск умственной отсталости.
5. Синдром «мозг–щитовидная железа» (brain–thyroid syndrome) — редкое состояние, вызванное мутациями *NKX2-1* (TTF-1), характеризуется триадой: врождённый гипотиреоз (атиреоз или гипоплазия), хореоатетоз и респираторные нарушения («respiratory distress syndrome of term newborns»). Обусловлен нарушением эмбриогенеза как щитовидной железы, так и базальных ганглиев.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 4.

У новорождённой девочки — вирилизация наружных половых органов (клиторомегалия, сращение больших половых губ), гипонатриемия (Na^+ 120 ммоль/л), гиперкалиемия (K^+ 7,2 ммоль/л), рвота, вялость. При анализе крови — 17-ОН-прогестерон >600 нмоль/л. Родители — двоюродные сибсы. У

старшего брата — постнатальный рост волос, ускорение роста.

Задания:

1. Поставьте диагноз и укажите форму.
2. Какие молекулярно-генетические исследования необходимы?
3. Составьте неотложный план лечения.
4. Какие риски в дальнейшем?
5. Почему при дефиците 21-гидроксилазы возможны ложноположительные результаты ПЦР-диагностики?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Врождённая гиперплазия КНН по солтеряющей форме, дефицит 21-гидроксилазы (классическая форма).
2. Генетическое обследование: Секвенирование *CYP21A2*, MLPA для выявления делеций/конверсий с *CYP21A1P* (псевдогеном).
3. Неотложное лечение:
 - В/в гидрокортизон,
 - Коррекция электролитов (NaCl, глюкоза + инсулин при гиперкалиемии),
 - Минералокортикоиды (флудрокортизон) после стабилизации.
4. Риски: Адреналовый кризис при инфекциях, недостаточность терапии, нарушение репродуктивной функции, чрезмерная андрогенизация при неконтролируемой ВГКН.
5. Ген *CYP21A2* расположен в тесной связи с псевдогеном *CYP21A1P* на бр21.3. Высокая гомология (~98%) приводит к некорректной амплификации псевдогена вместо функционального гена при ПЦР, что вызывает ложные мутации. Для точной диагностики требуется длиннорядная ПЦР или NGS с фазированием.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 5.

У мальчика 8 лет, направленного на осмотр по поводу узлового зоба, выявлено повышение кальцитонина (250 пг/мл). В анамнезе — смерть деда в 45 лет от «рака щитовидки». При УЗИ — множественные гипоэхогенные узлы в щитовидной железе, лимфоузлы в зоне VI уровня увеличены. Метастазов в лёгких/печени нет.

Задания:

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения при подтверждённой мутации?
4. Дайте прогноз.
5. Какие синдромы могут сопровождать мутации *RET*?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Подозрение на медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), вероятно, наследственной формы (семейный/синдромальный).

2. Ген: *RET* — обязательное секвенирование.
3. Тактика:
 - При выявлении патогенной мутации *RET* — тотальная тиреоидэктомия в ближайшее время (особенно при мутациях высокого риска: M918T и др.);
 - Скрининг на феохромоцитому (метанефрины в плазме) и гиперпаратиреоз (кальций, ПТГ);
 - Генетическое консультирование и тестирование родственников.
4. Прогноз: При профилактической тиреоидэктомии до развития опухоли — отличный. При уже развившемся МРЦЖ — зависит от стадии, наличия метастазов.
5. Мутации *RET* ассоциированы с:
 - Семейным МРЦЖ (FMTC),
 - Синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2А (МЭН2А: МРЦЖ + феохромоцитома + гиперпаратиреоз),
 - МЭН2В (МРЦЖ + феохромоцитома + марфаноидное телосложение, нейромы слизистых).

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 6.

У девочки 15 лет случайно выявлено повышение глюкозы натощак до 7,2 ммоль/л. Жалоб нет. Рост и вес соответствуют возрасту. В анамнезе: отец и бабушка по отцовской линии получают лечение от «лёгкого диабета» с подросткового возраста, не нуждаются в инсулине. Гликированный гемоглобин — 6,3%. С-пептид в норме. Антитела к GAD, IA-2 отрицательны. УЗИ поджелудочной железы — без патологии.

Задания:

1. Поставьте наиболее вероятный диагноз.
2. Какие гены следует исследовать в первую очередь?
3. Какова тактика лечения при подтверждении мутации в *HNF1A*?
4. Каков прогноз при своевременном выявлении?
5. Чем отличается MODY от типичного СД1 и СД2 у подростков?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Моногенный диабет, MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), вероятно *HNF1A*- или *GCK*-ассоциированный.
2. Гены для секвенирования: *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* (в порядке частоты в популяции).
3. Лечение при *HNF1A*-MODY: Низкие дозы сульфонилмочевины (глибенкламид) — пациенты гиперчувствительны к ним; инсулин не требуется на ранних стадиях.
4. Прогноз: При генотип-направленной терапии — отличный, без осложнений. Риск микроангиопатий при длительной гипергликемии.
5.
 - СД1 — аутоиммунный, с антителами, абсолютный дефицит инсулина.

- СД2 — инсулинорезистентность, ожирение, позже возраст дебюта.
- MODY — ауtosомно-доминантный, ранний дебют (<25 лет), сохранный β -клеточный резерв, специфическая терапия по генотипу.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 7.

У доношенного мальчика на 6-й неделе жизни — резкое похудение, обезвоживание, глюкоза крови 18 ммоль/л, кетонурия отсутствует. С-пептид снижен. Антитела к β -клеткам отрицательны. Родился с весом 2100 г (СГМ). К 3 месяцам отмечается мышечная гипотония, задержка моторного развития, нистагм.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Как изменяется тактика лечения при выявлении мутации в *KCNJ11*?
4. Каков прогноз при переходе с инсулина на сульфонилмочевину?
5. Что такое DEND-синдром и как он связан с *KCNJ11*?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Неонатальный диабет, вероятно *KCNJ11*-ассоциированный, с признаками DEND-синдрома.
2. Гены: *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*.
3. Лечение: Отмена инсулина и переход на высокие дозы сульфонилмочевины (глибенкламид) — активируют КАТР-каналы независимо от мутации.
4. Прогноз: Гликемический контроль значительно улучшается; неврологические симптомы могут частично регрессировать, но не полностью.
5. DEND (Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes) — тяжёлая форма неонатального диабета, связанная с активирующими мутациями *KCNJ11*, кодирующего субъединицу Kir6.2 КАТР-канала β -клеток. Мутации нарушают секрецию инсулина и влияют на нейрональную возбудимость.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 8.

У новорождённого с внешним фенотипом девочки (нормальные большие половые губы, клитор не увеличен) при кариотипировании выявлен 46,XY. При УЗИ — матка и яичники не определяются, есть внутрибрюшные гонады. Тестостерон низкий, АМГ не определяется. Материнская беременность протекала без приёма гормонов.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения?
4. Каков прогноз по фертильности и гормональной функции?

5. Чем отличается полная андрогенная резистентность (CAIS) от этого случая?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: 46,XY DSD вследствие нарушения дифференцировки гонад — вероятно, мутация в *NR5A1* (SF1) или *WT1*.
2. Гены: *SRY*, *NR5A1*, *WT1*, *SOX9*, *DHH*.
3. Тактика:
 - Мультидисциплинарный подход (эндокринолог, уролог, психолог, генетик);
 - Гистологическое исследование гонад (риск гонадобластомы);
 - Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами при *WT1*-ассоциированной болезни Дениса–Драша;
 - Индивидуальное решение по гендерному воспитанию.
4. Прогноз: При *NR5A1* — аденогенитальный синдром, бесплодие, возможна гипогонадотропная недостаточность в пубертате. Глюкокортикоидная функция обычно сохранена.
5. При CAIS (мутации *AR*) — нормальные яички, высокий тестостерон, но отсутствие ответа на него → фенотипически девочка. В данном случае — нарушена сама дифференцировка яичек, поэтому тестостерон и АМГ не вырабатываются.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 9.

У мальчика 16 лет — рецидивирующая язва желудка, не отвечающая на терапию ингибиторами протонной помпы. При эндоскопии — гиперплазия G-клеток. Уровень гастрин — 1200 пг/мл, кальций — 3,1 ммоль/л, ПТГ — 120 пг/мл. У деда — «опухоли поджелудочной железы и гиперкальциемия». МРТ головы — аденома гипофиза.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо секвенировать?
3. Каков план наблюдения при подтверждённом MEN1?
4. Какова тактика ведения гастриномы?
5. Чем MEN1 отличается от MEN2?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (MEN1).
2. Ген: *MEN1* (на хромосоме 11q13).
3. План наблюдения:
 - Ежегодно: Ca^{2+} , ПТГ, пролактин, ИФР-1, гастрин, хромогранин А;
 - МРТ/КТ органов брюшной полости, МРТ гипофиза;
 - Скрининг на инсулиномы, глюкагономы.
4. Лечение гастриномы: Высокие дозы ИПП до операции; при локализованной опухоли — резекция, при множественных —

соматостатиновые аналоги.

5.

- MEN1: аденомы паращитовидных желез, гипофиза, поджелудочной (гастринома, инсулинома); ген *MEN1*.
- MEN2: медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз; ген *RET*.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 10

У мальчика 8 лет — инсулинозависимый диабет с 4 лет, прогрессирующее снижение слуха, ночное недержание мочи. При обследовании — глюкозурия при нормальной гликемии, снижение осмоляльности мочи. Аудиометрия — двусторонняя сенсоневральная тугоухость. МРТ головы — атрофия зрительных нервов. Родители здоровы, но состоят в браке между двоюродными сибсами.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Какова тактика лечения?
4. Каков прогноз?
5. Почему синдром Вольфрама считается митохондриальной болезнью, хотя ген *WFS1* — ядерный?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Синдром Вольфрама (DIDMOAD: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness).
2. Ген: *WFS1* (рецессивный, хромосома 4p16).
3. Лечение:
 - Инсулин при СД1;
 - Десмопрессин при центральном несахарном диабете;
 - Слуховые аппараты;
 - Нейропсихологическая поддержка.
4. Прогноз: Неблагоприятный — прогрессирующая нейродегенерация, летальный исход часто в 3–4-м десятилетии (бульбарные нарушения, почечная недостаточность).
5. Ген *WFS1* кодирует волфрамин — белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме, регулирующий кальциевый гомеостаз и ER-stress. Его дефект вторично нарушает митохондриальную функцию, что объясняет митохондриальноподобную картину (нейродегенерация, диабет), хотя сам ген ядерный.

Критерии оценивания решения ситуационных задач:

«Отлично» – обучающимся дан правильный ответ на вопрос задачи, объяснение хода ее решения подробное, последовательное, грамотное, с теоретическими обоснованиями, с правильным и свободным владением терминологией; ответы на дополнительные вопросы верные, четкие.

«Хорошо» – обучающимся дан правильный ответ на вопрос задачи, объяснение хода ее решения подробное, но недостаточно логичное, с единичными ошибками в деталях, некоторыми затруднениями в теоретическом обосновании, ответы на дополнительные вопросы верные, но недостаточно четкие.

«Удовлетворительно» – обучающимся дан правильный ответ на вопрос задачи, объяснение хода ее решения недостаточно полное, непоследовательное, с ошибками, слабым теоретическим обоснованием, ответы на дополнительные вопросы недостаточно четкие, с ошибками в деталях.

«Неудовлетворительно» – обучающимся дан неправильный ответ на вопрос задачи либо дан правильный ответ на вопрос задачи, но объяснение хода ее решения дано неполное, непоследовательное, с грубыми ошибками, без теоретического обоснования, ответы на дополнительные вопросы неправильные или отсутствуют.

2.2. Промежуточная аттестация проводится в форме устного опроса и решения ситуационных (клинических) задач

Содержание оценочных средств промежуточной аттестации:

Вопросы для собеседования

Компетенции: УК-1, ПК-1

1. Основы генетики: структура ДНК, хромосомы, ген, аллель. Центральная догма молекулярной биологии (репликация, транскрипция, трансляция)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Структура ДНК. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — молекула, несущая наследственную информацию у всех живых организмов. Химическое строение: ДНК состоит из двух спирально закрученных цепей (двойная спираль, модель Уотсона–Крика). Нуклеотиды — мономеры ДНК, каждый содержит: дезоксирибозу (сахар), фосфатную группу, одно из четырёх азотистых оснований: аденин (А), тимин (Т), гуанин (G), цитозин (С). Хромосомы — высокоорганизованные структуры, в которые упакована ДНК в ядре клетки. У человека 46 хромосом (23 пары): 22 пары аутом + 1 пара половых хромосом (XX у девочек, XY у мальчиков). Ген — функциональная единица наследственности. Это участок ДНК, который: кодирует белок или функциональную РНК (например, тРНК, мРНК); содержит регуляторные (промотор, энхансеры) и кодирующие последовательности (экзоны и интроны). Аллель — вариант одного и того же гена, расположенный в одинаковом локусе (позиции) на гомологичных хромосомах. У каждого человека по два аллеля каждого гена (по одному от матери и отца). Аллели могут быть: идентичными (гомозигота), разными (гетерозигота).

Центральная догма молекулярной биологии — это фундаментальный принцип, описывающий направление передачи генетической информации в клетке. Сформулирована Фрэнсисом Криком в 1958 году. Согласно этой догме, генетическая информация передаётся от ДНК → к РНК → к белку, но не в обратном направлении. Основные процессы центральной догмы: репликация, транскрипция, трансляция.

2. Геном человека: кодирующие и некодирующие регионы. Понятие о

генетическом полиморфизме, SNP, CNV.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Геном человека — это полный набор наследственной информации, закодированной в ДНК. Он содержит около 3,2 миллиарда пар нуклеотидов и расположен в 23 парах хромосом (в ядре клетки) и небольшой молекуле митохондриальной ДНК.

Генетический полиморфизм — это естественное разнообразие последовательностей ДНК между особями одного вида, при котором наиболее распространённый вариант (аллель) встречается менее чем у 99% населения. Другими словами, если определённый вариант ДНК присутствует у $\geq 1\%$ людей в популяции — это полиморфизм, а не редкая мутация.

Полиморфизмы: являются нормальной частью генетической изменчивости; могут влиять на внешность, метаболизм, предрасположенность к болезням, реакцию на лекарства; не всегда патогенны — большинство нейтральны или имеют слабый эффект. SNP (Single Nucleotide Polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм. Это замена одного нуклеотида на другой в определённой позиции генома (например, A → G). Самый распространённый тип полиморфизма: встречается каждые 300–1000 нуклеотидов в геноме человека. Всего в геноме человека описано более 700 миллионов SNP (по данным dbSNP). CNV (Copy Number Variation) — вариация числа копий. Это структурные изменения ДНК, при которых участки генома длиной от 1 000 пар нуклеотидов (1 kb) до нескольких миллионов присутствуют в разном числе копий у разных людей. CNV включают: делеции (потеря копий), дупликации (удвоение/увеличение копий). Особенности CNV: Затрагивают до 10–15% генома человека; Могут включать целые гены, регуляторные элементы или некодирующие участки; Являются важным источником генетической изменчивости и эволюции.

3. Классификация мутаций: точковые, инсерции/делеции, фреймшифты, сплайс-сайт мутации

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Классификация мутаций:

5. Точковые мутации — замена одного нуклеотида на другой.

- *Миссенс-мутация:* замена приводит к другой аминокислоте.
- *Нонсенс-мутация:* замена создаёт стоп-кодон → усечённый белок.
- *Синонимическая (тихая):* аминокислота не меняется.

6. Инсерции/делеции (indels) — вставка или потеря одного или нескольких нуклеотидов.

7. Фреймшифт-мутации — инсерция или делеция не кратная трём нуклеотидам, что сдвигает рамку считывания гена. Приводит к полному изменению аминокислотной последовательности и появлению преждевременного стоп-кодона → нефункциональный белок.

8. Сплайс-сайт мутации — изменения в границах интронов и экзонов (обычно в консенсусных последовательностях GT/AG), нарушающие правильный сплайсинг мРНК. Может привести к включению интронов или пропуску экзонов → аномальный белок.

4. Наследственные паттерны: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный, митохондриальный. Мозаицизм и химеризм. Пенетрантность,

экспрессивность, плейотропия.

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

Аутосомно-доминантный: Мутация в одном аллеле аутосомного гена (не половой хромосомы) достаточна для проявления болезни. Передаётся от одного больного родителя; риск для потомства — 50%.

Аутосомно-рецессивный: Заболевание проявляется только при двух мутантных аллелях. Родители обычно здоровые носители; риск для ребёнка — 25%.

X-сцепленный: Ген локализован на X-хромосоме. Рецессивный: мальчики болеют чаще (у них одна X), девочки — носительницы.

Митохондриальный (материнский): Мутации в митохондриальной ДНК. Передаётся только от матери (сперматозоиды не вносят митохондрии). Проявления зависят от доли мутантных мтДНК (гетероплазмия).

Мозаицизм и химеризм — состояния, при которых у одного организма присутствуют клетки с разным генетическим составом.

Мозаицизм: Возникает у одного индивида в результате соматической мутации после оплодотворения. Организм состоит из двух (или более) клеточных линий с разным генотипом, но одного зиготического происхождения.

Химеризм: Возникает при слиянии двух зигот или обмене клетками между близнецами *in utero* (или после трансплантации/переливания). Организм содержит клетки разного зиготического происхождения (например, с разным полом или группой крови).

Пенетрантность, экспрессивность, плейотропия — ключевые понятия в генетике, описывающие проявление наследственных признаков. Пенетрантность — доля носителей патогенного аллеля, у которых признак (заболевание) проявляется фенотипически. Экспрессивность — степень выраженности признака у разных носителей одной и той же мутации. Может быть вариабельной: от лёгкой до тяжёлой формы (например, при нейрофиброматозе 1 типа). Плейотропия — способность одного гена влиять на несколько, внешне не связанных признаков. Пример: мутация в гене *FBN1* при синдроме Марфана вызывает поражение глаз, скелета и сердечно-сосудистой системы.

5. Кариотипирование, FISH. ПЦР, Sanger-секвенирование. NGS: панельное секвенирование, экзом, геном

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Кариотипирование и FISH — цитогенетические методы анализа хромосом:

Кариотипирование — микроскопический анализ числа и структуры хромосом в метафазе. Позволяет выявить анеуплоидии (например, Синдром Тёрнера (45,X)), крупные делеции, дупликации, транслокации. Результат представляют в виде кариотипа — упорядоченного набора хромосом по парам.

FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) — метод, использующий флуоресцентно меченные ДНК-пробы, комплементарные определённым участкам хромосом. Позволяет обнаружить микроделеции, микродупликации, транслокации, которые не видны при обычном кариотипировании (например, делеция 22q11.2 при синдроме Ди Джорджи).

ПЦР (полимеразная цепная реакция) — метод многократного копирования (амплификации) определённого участка ДНК. Позволяет получить миллионы

копий фрагмента для дальнейшего анализа. Широко используется как первый этап в диагностике (например, для выявления делеций в гене *SRY* или амплификации экзонов гена *CYP21A2* при ВГКН).

Sanger-секвенирование — метод определения точной последовательности нуклеотидов в коротком (до 800–1000 п.н.) участке ДНК. Считается «золотым стандартом» для подтверждения точковых мутаций и небольших инделов. Применяется, например, при диагностике моногенного диабета (мутации в *GCK*, *HNF1A*) или врождённого гипотиреоза.

NGS (секвенирование следующего поколения) — высокопроизводительный метод параллельного анализа миллионов фрагментов ДНК.

Панельное секвенирование. Анализ заранее заданного набора генов, связанных с определённой группой заболеваний (например, «панель генов детской эндокринопатии»: *PROPI*, *POU1F1*, *HESX1*, *CYP21A2*, *GCK* и др.). Быстро, недорого, удобно для целевой диагностики.

Экзомное секвенирование (WES). Секвенирование всех экзонов (~1–2% генома, но ~85% известных патогенных мутаций). Используется при сложных, атипичных или синдромальных формах эндокринопатий, когда «панель» не даёт ответа.

Геномное секвенирование (WGS). Анализ всего генома, включая экзоны, интроны и регуляторные регионы. Наиболее полный, но дорогостоящий и сложный в интерпретации. Применяется в исследовательских целях или при неудаче WES.

В детской эндокринологии выбор метода зависит от клинической картины: от целевой панели — к экзому/геному при неясном диагнозе.

6. Биоинформатика: интерпретация вариантов (ACMG-критерии). Неинвазивная пренатальная диагностика (НИПТ).

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Биоинформатика: интерпретация вариантов (ACMG-критерии) — это процесс анализа и классификации выявленных при секвенировании ДНК генетических вариантов по единым международным стандартам, разработанным Американским колледжем медицинской генетики и геномики (ACMG). Варианты классифицируются на 5 категорий: Патогенные (P), Вероятно патогенные (LP), Неизвестной клинической значимости (VUS), Вероятно доброкачественные (LB), Доброкачественные (B).

Классификация основана на комбинации 28 критериев, сгруппированных в:

- Патогенные признаки (PVS1 — очень сильный, PS1–PS4 — сильные, PM1–PM6 — умеренные, PP1–PP5 — поддерживающие);
- Доброкачественные признаки (BA1, BS1–BS4, BP1–BP7).

В детской эндокринологии ACMG-классификация помогает отличить болезнетворные мутации (например, в *PROPI* или *CYP21A2*) от безвредных полиморфизмов и принимать клинические решения.

Неинвазивная пренатальная диагностика (НИПТ) — метод скрининга хромосомных аномалий у плода без риска для беременности, основанный на анализе свободно циркулирующей фетальной ДНК (cfDNA) из материнской крови (с 9–10 недели гестации).

НИПТ — безопасный, высоко чувствительный (до 99% для трисомии 21)

пренатальный скрининг, но остаётся скрининговым, а не диагностическим тестом.

7. Наследственные формы гипопитуитаризма. Семейный изолированный дефицит гормона роста

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Наследственные формы гипопитуитаризма — редкие генетические заболевания, приводящие к врождённому дефициту одного или нескольких гормонов передней доли гипофиза.

Основные причины - мутации генов развития гипофиза: PROP1 (аутосомно-рецессивно) — самый частый ген; дефицит GH, PRL, TSH, LH/FSH, иногда ACTH, POU1F1 (PIT1) — дефицит GH, PRL, TSH, HESX1 — ассоциирован с септо-оптической дисплазией, LHX3, LHX4 — комбинированный гипопитуитаризм, часто с аномалиями строения мозга и черепа. Проявления у детей: задержка роста, гипогликемия, желтуха, микропенис, отсутствие полового созревания. Диагностика включает гормональное обследование и генетическое тестирование; лечение — заместительная гормональная терапия.

Семейный изолированный дефицит гормона роста — наследственное заболевание, характеризующееся селективным недостатком гормона роста (GH) при нормальной секреции других гормонов гипофиза.

Причины: мутации в генах GH1 (кодирует сам гормон роста) или GHRHR (рецептор гормона роста-рилизинг гормона). Наследование: аутосомно-рецессивное (чаще при *GHRHR*) или аутосомно-доминантное (при *GH1*). Проявления: выраженная задержка роста с рождения или с раннего детства, пропорциональное телосложение, «детское» лицо, гипогликемия у младенцев. Лечение: заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста. Диагноз подтверждается генетическим тестированием, что важно для прогноза и генетического консультирования семьи.

8. Несахарный диабет: AVP, AVPR2, AQP2

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Несахарный диабет (НД) — нарушение водного обмена из-за дефицита или неэффективности антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина).

Центральный НД: вызван мутациями в гене AVP (кодирует вазопрессин), наследуется аутосомно-доминантно. Приводит к недостаточной секреции гормона гипоталамусом.

Нефрогенный НД: почки не отвечают на вазопрессин из-за мутаций в: AVPR2 (рецептор вазопрессина в почках) — X-сцепленный (90% случаев); AQP2 (водный канал аквапорин-2) — аутосомно-рецессивный или доминантный.

Клиника: полидипсия, полиурия, гипернатриемия. Лечение зависит от формы: десмопрессин эффективен только при центральном НД.

9. Врождённый гипотиреоз: дисгенезия vs дисгормоногенез

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Врождённый гипотиреоз — состояние, вызванное недостаточной выработкой тиреоидных гормонов с рождения. Различают две основные формы:

Дисгенезия щитовидной железы (85–90% случаев):

— аномалии развития железы — агенезия (полное отсутствие), гипоплазия (недоразвитие) или эктопия (неправильное расположение, например, у корня

языка).

— чаще спорадическая, но может быть связана с мутациями генов NKX2-1, PAX8, FOXE1, TSHR.

Дисгормоногенез (10–15%):

— железа развита нормально, но нарушены этапы синтеза тиреоидных гормонов (йодирование, связывание йода, протеолиз тиреоглобулина и др.).

— наследуется аутосомно-рецессивно; мутации в генах TG, TPO, SLC5A5 (NIS), DUOX2, IYD и др.

Дифференциация важна для прогноза: дисгенезия — обычно пожизненный гипотиреоз; дисгормоногенез — может быть частично компенсирован.

10. Семейный медуллярный рак щитовидной железы (RET)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Семейный медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) — наследственная форма опухоли, исходящей из парафолликулярных (С-) клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин.

Обусловлен аутосомно-доминантными мутациями в гене RET (рецептор тирозинкиназы).

Является компонентом синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2 (MEN2): MEN2A: МРЦЖ + феохромоцитома + гиперплазия паращитовидных желёз; MEN2B: МРЦЖ + феохромоцитома + марфаноидное телосложение, нейромы слизистых.

Проницаемость по МРЦЖ — почти 100%; риск и агрессивность опухоли зависят от конкретного экзона гена RET (например, мутации в экзоне 16 — высокий риск).

Профилактика: профилактическая тиреоидэктомия в раннем детстве у носителей мутации (в зависимости от уровня риска по классификации ATA).

Генетическое тестирование на RET обязательно у всех пациентов с МРЦЖ и их родственников.

11. Врождённая гиперплазия коры надпочечников (ВДКН): CYP21A2 (21-гидроксилаза) — молекулярные механизмы, геномная организация, псевдогены
ЭТАЛОН ОТВЕТА: Врождённая гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы — наиболее частая форма (90–95% случаев), вызванная мутациями в гене CYP21A2.

Молекулярный механизм: Дефект фермента 21-гидроксилазы → нарушение синтеза кортизола и альдостерона → накопление предшественников → избыток андрогенов → вирилизация, солевой криз (в классической форме).

Геномная организация: Ген CYP21A2 расположен в локусе 6p21.3 в составе RSCX-модуля, который содержит также: CYP21A1P — нефункциональный псевдоген (98% гомологии с CYP21A2); гены TNXB, TNXA, RP1, RP2.

Псевдогены и патогенез: Из-за высокой гомологии между CYP21A2 и CYP21A1P часто происходят неравный кроссинговер и генная конверсия → передача мутаций из псевдогена в функциональный ген.

Более 95% патогенных вариантов в CYP21A2 происходят именно из CYP21A1P. Это усложняет молекулярную диагностику и требует методов, учитывающих геномную структуру (MLPA, долгосеквенсинг).

12. Редкие формы ВДКН: CYP11B1, HSD3B2, STAR, CYP17A1

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Редкие формы врождённой гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) вызваны дефектами других ферментов стероидогенеза: CYP11B1 (11 β -гидроксилаза): дефицит кортизола, избыток 11-дезоксикортикостерона \rightarrow артериальная гипертензия + вирилизация. Наследование — аутосомно-рецессивное.

HSD3B2 (3 β -гидроксистероиддегидрогеназа): блок синтеза всех стероидов (кортизол, альдостерон, половые гормоны); у мальчиков — недостаточная вирилизация (микропенис, гипоспадия); у девочек — лёгкая вирилизация (из-за периферического действия дегидроэпиандростерона). Может сопровождаться солевым кризом.

STAR (стероидогенный острорегуляторный белок): нарушение транспорта холестерина в митохондриях \rightarrow липидоз надпочечников (болезнь Люшпига); тяжёлая надпочечниковая недостаточность у новорождённых обоих полов + нарушение полового развития у мальчиков.

CYP17A1 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза): дефицит кортизола и половых гормонов, избыток минералокортикоидов; артериальная гипертензия, гипокалиемия; у 46,XY — женский фенотип (из-за отсутствия андрогенов); у 46,XX — задержка полового развития.

Все формы — аутосомно-рецессивные; требуют специфической гормональной и генетической диагностики.

13. Синдромы с множественной эндокринной недостаточностью и надпочечниковой недостаточностью (MC2R, MRAP)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдромы с множественной эндокринной недостаточностью и надпочечниковой недостаточностью, связанные с MC2R и MRAP, относятся к врождённой изолированной недостаточности АКТГ-рецептора:

- MC2R — ген, кодирующий рецептор АКТГ на клетках коры надпочечников.
- MRAP (Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein) — белок, необходимый для транспорта и функционирования MC2R.

Мутации в MC2R (аутосомно-рецессивные) или MRAP вызывают резистентность к АКТГ \rightarrow нарушение стимуляции коры надпочечников \rightarrow вторичная (центральная по фенотипу) надпочечниковая недостаточность, несмотря на высокий уровень АКТГ.

Клиника (проявляется в младенчестве): гипогликемия, желтуха, гипотония, гиперпигментация кожи (из-за высокого АКТГ), сохранена функция половых желёз и щитовидной железы (в отличие от гипопитуитаризма).

Диагноз подтверждается генетически; лечение — заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.

14. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young): GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B. Подходы к терапии MODY диабета на основе генотипа.

ЭТАЛОН ОТВЕТА: MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) — группа моногенных форм сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием, дебютом в детстве/юности и сохранённой секрецией инсулина.

Основные гены и особенности:

GCK-MODY (MODY 2):

— мутация глюкокиназы → «повышенный порог» глюкозы для секреции инсулина;

— лёгкая стабильная гипергликемия с рождения, часто не требует лечения.

HNF1A-MODY (MODY 3):

— прогрессирующий дефицит инсулина;

— высокая чувствительность к сульфонилмочевинам;

— гликозурия при нормальной гликемии.

HNF4A-MODY (MODY 1):

— макросомия при рождении, неонатальная гипогликемия;

— позже — прогрессирующий диабет, также хорошо отвечает на сульфонилмочевины.

HNF1B-MODY (MODY 5):

— экстрапанкреатические проявления: почечные кисты, аномалии мочеполовой системы, панкреатическая недостаточность;

— диабет часто требует инсулина.

Генетическая диагностика MODY критична для выбора терапии и прогноза.

GCK-MODY (MODY 2):

— Лёгкая стабильная гипергликемия, не требует медикаментозной терапии; лечение инсулином/пероральными препаратами нецелесообразно.

HNF1A-/HNF4A-MODY (MODY 3 и 1):

— Высокая чувствительность к сульфонилмочевинам (например, глибенкламид);

— Часто позволяют отказаться от инсулина даже при длительном течении.

HNF1B-MODY (MODY 5):

— Часто сопровождается экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и почечными аномалиями;

— Диабет обычно требует инсулинотерапии.

Генотипирование при подозрении на MODY позволяет выбрать персонализированную, эффективную и безопасную терапию, избегая необоснованного назначения инсулина.

15. Синдромы с диабетом: синдром Вольфрама (WFS1), синдром IPEX (FOXP3)
ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдромы с диабетом — наследственные заболевания, при которых сахарный диабет является одним из компонентов мультиорганного поражения:

Синдром Вольфрама (DIDMOAD):

— Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене WFS1.

— Клиника: диабет 1 типа (в детстве), атрофия зрительного нерва, несхарный диабет, глухота, нейродегенерация.

— Диабет обусловлен потерей β -клеток из-за эндоплазматического стресса.

Синдром IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked):
— X-сцепленное заболевание, вызванное мутациями в гене FOXP3, критичном для функции регуляторных Т-клеток.

— Клиника: аутоиммунный диабет (в младенчестве), тяжёлая диарея (энтеропатия), экзема, другие аутоиммунные поражения (щитовидная железа,

кровь).

— Требуется иммуносупрессии или трансплантации костного мозга.

Оба синдрома подчёркивают важность генетической диагностики при раннем начале диабета с нетипичными особенностями.

16. Андрогенитальный синдром, синдром неполной/полной андрогенной резистентности (AR)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Андрогенитальный синдром — устаревшее название врождённой гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) с дефицитом 21-гидроксилазы у девочек (46,XX), приводящей к вирилизации наружных половых органов при нормальных яичниках и матке.

Синдром андрогенной резистентности — нарушение действия андрогенов у мальчиков (46,XY) из-за мутаций в гене AR (рецептор андрогенов), наследуется X-сцепленно:

Полная андрогенная резистентность (PAIS): Фенотип — женский, первичная аменорея, отсутствие матки, яички в брюшной полости/паху; высокий уровень тестостерона и ЛГ.

Неполная андрогенная резистентность (IAIS): Амбигуозные или недоразвитые мужские наружные половые органы (микропенис, гипоспадия, бифидный мошонка).

Диагноз подтверждается генетически; лечение — гормональное и хирургическое, с учётом гендерной идентичности.

17. Множественная эндокринная неоплазия (MEN1, MEN2, MEN4)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) — наследственные синдромы, характеризующиеся опухолями/гиперплазией нескольких эндокринных желёз.

MEN1 (аутосомно-доминантный, ген MEN1):

— «Триада»: опухоли паращитовидных желёз (гиперпаратиреоз), поджелудочной железы (гастринома, инсулинома), гипофиза (пролактинома).

— Также: опухоли надпочечников, карциномы.

MEN2 (аутосомно-доминантный, ген RET):

— MEN2A: медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитома, гиперплазия паращитовидных желёз.

— MEN2B: МРЩЖ (агрессивный), феохромоцитома, нейромы слизистых, марфаноидное телосложение.

— Профилактическая тиреоидэктомия у носителей мутаций RET.

MEN4 (аутосомно-доминантный, ген CDKN1B):

— Фенотип схож с MEN1, но обычно менее выраженный; поражение паращитовидных желёз, гипофиза, редко — поджелудочной железы.

Генетическое тестирование обязательно для диагностики и скрининга у родственников

18. Синдром Пейтц–Егерса (STK11)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдром Пейтц–Егерса — редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызванное мутациями в гене STK11 (LKB1), который является супрессором опухолей.

Основные признаки:

- Пигментация слизистых оболочек (тёмные пятна на губах, щеках, пальцах);
- Гамартоматозные полипы в ЖКТ (чаще в тонкой кишке), склонные к инвагинации и кровотечению;
- Повышенный риск злокачественных опухолей:
 - ЖКТ (колоректальный, желудочный, панкреатический рак),
 - Эндокринные опухоли: особенно панкреатические нейроэндокринные опухоли (инсулиномы, гастриномы),
 - Рак молочной железы, яичников, шейки матки, яичек (Sertoli-клеточные опухоли).

Синдром требует пожизненного онкоэндокринологического наблюдения и скрининга. Генетическое тестирование на STK11 подтверждает диагноз и позволяет проводить превентивное обследование у членов семьи.

19. Синдром МакКьюна–Олбрайта (GNAS)

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Синдром МакКьюна–Олбрайта — редкое спорадическое заболевание, вызванное соматическим мозаичным активирующим мутациям в гене GNAS (кодирует α -субъединицу стимулирующего G-белка, Gsa).

Классическая триада:

4. Кофейно-молочные пятна (гиперпигментация с «зазубренными» краями);
5. Полиостотическая фиброзная дисплазия (замещение костной ткани фиброзной);
6. Эндокринные гиперфункции — чаще преждевременное половое созревание у девочек (из-за автономной активации яичников), также: гипертиреоз, акромегалия, гиперкортицизм.

Заболевание не наследуется (мутация возникает постзиготически), тяжесть зависит от степени мозаицизма. Лечение — симптоматическое, с учётом поражённых систем.

20. Генная терапия и редактирование генома (CRISPR): текущее состояние и этика

ЭТАЛОН ОТВЕТА: Генная терапия и редактирование генома (CRISPR) — передовые методы коррекции генетических дефектов.

Текущее состояние:

— Генная терапия (введение функциональной копии гена, например, с помощью вирусных векторов) уже применяется при некоторых заболеваниях (спинальная мышечная атрофия, врождённая амаврозия Лебера, гемофилия В).

— CRISPR/Cas9 позволяет точно «редактировать» ДНК; успешно используется *in vitro* и в клинических испытаниях (например, при серповидноклеточной анемии, β -талассемии).

— Применение у детей с моногенными эндокринопатиями (например, ВГКН, неонатальный диабет) пока экспериментальное.

Этические аспекты:

— Соматическая терапия (влияет только на пациента) считается этичной при соблюдении безопасности.

— Редактирование герmlinной клетки или эмбрионов запрещено в большинстве стран — из-за рисков непредсказуемых последствий и возможности

«дизайнерских детей».

— Ключевые принципы: информированное согласие, прозрачность, запрет на эвгенику.

Таким образом, технологии перспективны, но требуют строгого регулирования и междисциплинарного этического контроля.

Критерии оценивания собеседования:

«Отлично» – всестороннее, систематическое и глубокое знание учебного материала, основной и дополнительной литературы, взаимосвязи основных понятий дисциплины в их значении для приобретаемой профессии. Проявление творческих способностей в понимании, изложении и использовании учебно-программного материала.

«Хорошо» – полное знание учебного материала, основной рекомендованной к занятию. Обучающийся показывает системный характер знаний по дисциплине и способен к самостоятельному пополнению и обновлению в ходе дальнейшей учебной работы и профессиональной деятельности.

«Удовлетворительно» – знание учебного материала в объеме, необходимом для дальнейшего освоения дисциплины, знаком с основной литературой, рекомендованной к занятию. Обучающийся допускает погрешности, но обладает необходимым знаниями для их устранения под руководством преподавателя.

«Неудовлетворительно» – обнаруживаются существенные пробелы в знаниях основного учебного материала, допускаются принципиальные ошибки при ответе на вопросы.

Ситуационные (клинические задачи)

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 1.

У новорождённого мальчика от 2-й беременности (1-й ребёнок здоров) на 3-и сутки жизни выявлена стойкая гипогликемия, желтуха, микропенис. При обследовании — низкие уровни гормона роста, ТТГ, пролактина, кортизола. МРТ головного мозга: гипоплазия гипофиза. В семье случаев подобных нарушений нет. Врач направил на генетическое обследование. Было проведено NGS-панельное секвенирование генов гипопитуитаризма, выявившее гомозиготную нонсенс-мутацию в гене PROP1 (с.301C>T, p.Arg101*). У обоих родителей — гетерозиготное носительство.

Задание.

1. Какой гормональный дефицит у этого ребёнка указывает на поражение именно передней доли гипофиза?
2. Почему у ребёнка с мутацией в гене PROP1 развивается комбинированный гипопитуитаризм?
3. Какой тип мутации выявлен (с.301C>T, p.Arg101*), и к каким последствиям он приводит на уровне белка?
4. Почему у обоих родителей отсутствуют клинические проявления, несмотря на наличие мутации?

5. Какой метод генетической диагностики был наиболее целесообразен в данном случае и почему?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Дефицит гормона роста, ТТГ, пролактина и кортизола (АСТН-зависимого) свидетельствует о недостаточности аденогипофиза (передней доли гипофиза).
2. Ген PROP1 кодирует транскрипционный фактор, необходимый для дифференцировки клеток-предшественников передней доли гипофиза в соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы и гонадотрофы; его дефект нарушает развитие нескольких линий гормон-продуцирующих клеток.
3. Это нонсенс-мутация — замена кодона аргинина на стоп-кодон, что приводит к преждевременному прекращению трансляции и образованию усечённого, нефункционального белка.
4. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу; родители являются гетерозиготными носителями одного мутантного аллеля, что недостаточно для проявления болезни (рецессивный паттерн).
5. Панельное NGS-секвенирование генов гипопитуитаризма — целенаправленный, быстрый и экономически эффективный метод при наличии чёткой клинической картины, позволяющий выявить точковые мутации и небольшие indels в известных генах.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 2.

У новорождённой девочки на 10-е сутки жизни развился солевой криз (гипонатриемия, гиперкалиемия, рвота, обезвоживание), а также выраженная вирилизация наружных половых органов. Уровень 17-ОН-прогестерона резко повышен. Родители — двоюродные сибсы. Проведено молекулярное исследование: методом MLPA и Sanger-секвенирования выявлена гомозиготная делеция экзонов 3–5 гена CYP21A2, обусловленная неравным кроссинговером между функциональным геном и его псевдогеном CYP21A1P.

Задание.

1. Почему при врождённой гиперплазии коры надпочечников по классическому типу развивается вирилизация у девочек?
2. Что такое псевдоген CYP21A1P, и как он участвует в патогенезе ВГКН?
3. Почему в данном случае использовали не только Sanger-секвенирование, но и MLPA?
4. Какой тип наследования у ВГКН, и почему наличие брака между двоюродными сибсами повышает риск?
5. Какой фрагмент генома человека (кодирующий или некодирующий) затронут при делеции экзонов 3–5 гена CYP21A2?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Из-за блока синтеза кортизола и альдостерона происходит накопление стероидных предшественников, которые перенаправляются в путь синтеза андрогенов, вызывая избыточную андрогенную стимуляцию у плода

женского пола.

2. CYP21A1P — нефункциональный псевдоген, расположенный в том же хромосомном локусе, что и CYP21A2, с высокой последовательной гомологией; из-за этого происходят неравный кроссинговер или генная конверсия, передающие патогенные варианты из псевдогена в функциональный ген.
3. Потому что Sanger-секвенирование выявляет точковые мутации, но не крупные делеции/дупликации, тогда как MLPA позволяет обнаружить CNV — вариации числа копий, такие как делеция целых экзонов.
4. Аутомно-рецессивный тип наследования; при родстве родителей увеличивается вероятность, что оба являются носителями одной и той же редкой мутации, что повышает риск рождения больного ребёнка до 25%.
5. Затронут кодирующий регион, так как экзоны содержат последовательности, включаемые в зрелую мРНК и определяющие аминокислотную структуру белка 21-гидроксилазы.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 3.

Беременной женщине (32 года) на 12 неделе гестации проведён скрининг I триместра: повышенный PAPP-A, низкий β -hCG. По результатам неинвазивной пренатальной диагностики (НИПТ) выявлен высокий риск моносомии X. Для подтверждения диагноза выполнено кариотипирование из амниотической жидкости.

Задание.

1. Что представляет собой свободно циркулирующая фетальная ДНК, используемая в НИПТ?
2. Почему НИПТ считается скрининговым, а не диагностическим методом?
3. Какой кариотип характерен для классического синдрома Тёрнера?
4. Какие эндокринные нарушения могут развиваться у девочки с синдромом Тёрнера в детском и подростковом возрасте?
5. Почему кариотипирование остаётся «золотым стандартом» при подозрении на хромосомные аномалии, несмотря на развитие NGS-технологий?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Это фрагменты ДНК плода, высвобождаемые в кровь матери при апоптозе трофобластических клеток плаценты; она составляет ~10% от общей внеклеточной ДНК в материнской плазме.
2. Потому что НИПТ может давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты из-за низкой фетальной доли, мозаицизма плаценты или материнских хромосомных аномалий; окончательный диагноз требует подтверждения инвазивными методами (амниоцентез, биопсия хориона).
3. 45,X — моносомия по X-хромосоме.
4. Задержка роста (дефицит гормона роста), первичная аменорея и бесплодие (из-за аплазии яичников и гипогонадизма), возможен врождённый гипотиреоз

(чаще при аутоиммунном тиреоидите).

5. Потому что кариотипирование позволяет визуализировать все хромосомы, выявить числовые аномалии, балансированные транслокации, крупные делеции/инверсии, которые могут быть пропущены при целевых NGS-методах, ориентированных на экзоны или конкретные локусы.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 4.

У мальчика 2 лет отмечаются выраженная задержка роста ($-3,5$ SD), гипогликемические эпизоды, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита. Родился доношенным, вес при рождении 2800 г. В анамнезе — смерть старшего брата в возрасте 1 года от гипогликемической комы без установленного диагноза. При МРТ гипофиза — гипоплазия передней доли, тонкий ствол гипофиза. Уровни ИФР-1, ГР, пролактина снижены. ТТГ, кортизол, Т4 в норме.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите план молекулярно-генетического обследования.
3. Составьте план лечения.
4. Дайте прогноз.
5. Объясните, почему мутации в гене *PROPI* могут приводить к прогрессирующей форме гипопитуитаризма.

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Семейный комбинированный гипопитуитаризм, обусловленный мутацией в гене *PROPI*.
2. План обследования:
 - a. Секвенирование экзонов и фланкирующих участков генов *PROPI*, *POUIF1*, *HESX1*, *LHX4*;
 - b. Молекулярно-генетическое тестирование родителей и других членов семьи;
 - c. Динамическое тестирование функции гипофиза (ГР-стимуляционный тест, АСТН-стимуляция);
 - d. Повторная МРТ гипоталамо-гипофизарной области.
3. Лечение:
 - a. Заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста;
 - b. При развитии вторичного гипотиреоза/надпочечниковой недостаточности — тироксин и гидрокортизон;
 - c. Пролактин не требует заместительной терапии;
 - d. Регулярный мониторинг роста, глюкозы, гормонов.
4. Прогноз: Хроническое прогрессирующее заболевание; при своевременной ЗТТ — нормальный рост и развитие, но возможен риск надпочечниковой недостаточности в стрессовых ситуациях.
5. Ген *PROPI* кодирует транскрипционный фактор, необходимый для дифференцировки соматотрофов, лактотрофов, тиротрофов и

кортикотрофов. Мутации приводят к нарушению дифференцировки клеток передней доли гипофиза, что проявляется сначала дефицитом ГР и пролактина, а затем — прогрессирующим дефицитом других гормонов гипофиза (ТТГ, АКТГ, ЛГ/ФСГ).

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 5.

У девочки 14 лет — полиурия (до 6 л/сут), полидипсия, ночные энурезы, раздражительность. Начало симптомов — после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в 10 лет. При осмотре — сухость кожи, снижение тургора. Уровень натрия в сыворотке — 152 ммоль/л, осмоляльность плазмы — 310 мОсм/кг, осмоляльность мочи — 120 мОсм/кг. При водной депривации — отсутствие концентрации мочи. МРТ гипоталамо-гипофизарной области — отсутствие сигнала от задней доли гипофиза, утолщение ствола.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите дополнительные исследования для уточнения этиологии.
3. Составьте план лечения.
4. Дайте прогноз.
5. Чем отличается наследственный несахарный диабет, связанный с мутациями *AVPR2*, от *AQP2*-ассоциированного?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Центральный несахарный диабет (последствие ЧМТ).
2. Дополнительные исследования:
 - a. Секвенирование генов *AVP*, *AVPR2*, *AQP2* (если семейный анамнез или раннее начало);
 - b. Оценка функции других гормонов гипофиза;
 - c. Повторная МРТ для исключения опухолевого процесса (например, герминомы).
3. Лечение: Десмопрессин (внутриназально или перорально) по потребности. Обучение пациента/родителей распознаванию обезвоживания.
4. Прогноз: При стабильном повреждении — хронический НСД, не прогрессирующий. При опухолевой природе — необходим динамический контроль.
5.
 - Мутации *AVPR2* (X-сцепленные) нарушают рецептор вазопрессина в собирательных трубочках → нечувствительность к АДГ.
 - Мутации *AQP2* (аутосомно-рецессивные или доминантные) нарушают формирование аквапориновых каналов → нарушение реабсорбции воды даже при нормальном АДГ. Оба — формы нефрогенного НСД, в отличие от центрального (дефицит *AVP* из-за поражения гипоталамуса/гипофиза).

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 6.

У доношенного мальчика при неонатальном скрининге — повышенный ТТГ (50 мЕд/л), низкий Т4. При повторном анализе — ТТГ 48 мЕд/л, Т4 — 40 нмоль/л. При УЗИ — отсутствие щитовидной железы. Радиоизотопное сканирование — "холодная" область в шее. Родители здоровы, но у матери в анамнезе — врождённый гипотиреоз у брата.

Задания:

1. Поставьте диагноз и уточните форму (дисгенезия или дисгормоногенез).
2. Какие гены следует исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каков прогноз при своевременной терапии?
5. Что такое синдром «мозг–щитовидная железа» и с каким геном он связан?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Первичный врождённый гипотиреоз вследствие атиреоза (форма дисгенезии).
2. Гены для анализа: *PAX8*, *NKX2-1*, *FOXE1*, *TSHR*.
3. Лечение: Немедленный старт с L-тироксина (10–15 мкг/кг/сут), контроль ТТГ и Т4 каждые 1–2 месяца до нормализации.
4. Прогноз: При начале лечения в первые 2 недели жизни — нормальное нейрокогнитивное развитие. Задержка терапии >4–6 недель — риск умственной отсталости.
5. Синдром «мозг–щитовидная железа» (brain–thyroid syndrome) — редкое состояние, вызванное мутациями *NKX2-1* (TTF-1), характеризуется триадой: врождённый гипотиреоз (атиреоз или гипоплазия), хореоатетоз и респираторные нарушения («respiratory distress syndrome of term newborns»). Обусловлен нарушением эмбриогенеза как щитовидной железы, так и базальных ганглиев.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 7.

У новорождённой девочки — вирилизация наружных половых органов (клиторомегалия, сращение больших половых губ), гипонатриемия (Na^+ 120 ммоль/л), гиперкалиемия (K^+ 7,2 ммоль/л), рвота, вялость. При анализе крови — 17-ОН-прогестерон >600 нмоль/л. Родители — двоюродные сибсы. У старшего брата — постнатальный рост волос, ускорение роста.

Задания:

1. Поставьте диагноз и укажите форму.
2. Какие молекулярно-генетические исследования необходимы?
3. Составьте неотложный план лечения.
4. Какие риски в дальнейшем?
5. Почему при дефиците 21-гидроксилазы возможны ложноположительные результаты ПЦР-диагностики?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Врождённая гиперплазия КНН по солтеряющей форме, дефицит 21-гидроксилазы (классическая форма).
2. Генетическое обследование: Секвенирование *CYP21A2*, MLPA для выявления делеций/конверсий с *CYP21A1P* (псевдогеном).
3. Неотложное лечение:
 - a. В/в гидрокортизон,
 - b. Коррекция электролитов (NaCl, глюкоза + инсулин при гиперкалиемии),
 - c. Минералокортикоиды (флудрокортизон) после стабилизации.
4. Риски: Адреналовый кризис при инфекциях, недостаточность терапии, нарушение репродуктивной функции, чрезмерная андрогенизация при неконтролируемой ВГКН.
5. Ген *CYP21A2* расположен в тесной связи с псевдогеном *CYP21A1P* на бр21.3. Высокая гомология (~98%) приводит к некорректной амплификации псевдогена вместо функционального гена при ПЦР, что вызывает ложные мутации. Для точной диагностики требуется длиннорядная ПЦР или NGS с фазированием.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 8.

У мальчика 8 лет, направленного на осмотр по поводу узлового зоба, выявлено повышение кальцитонина (250 пг/мл). В анамнезе — смерть деда в 45 лет от «рака щитовидки». При УЗИ — множественные гипоэхогенные узлы в щитовидной железе, лимфоузлы в зоне VI уровня увеличены. Метастазов в лёгких/печени нет.

Задания:

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения при подтверждённой мутации?
4. Дайте прогноз.
5. Какие синдромы могут сопровождать мутации *RET*?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Подозрение на медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), вероятно, наследственной формы (семейный/синдромальный).
2. Ген: *RET* — обязательное секвенирование.
3. Тактика:
 - a. При выявлении патогенной мутации *RET* — тотальная тиреоидэктомия в ближайшее время (особенно при мутациях высокого риска: M918T и др.);
 - b. Скрининг на феохромоцитому (метанефрины в плазме) и гиперпаратиреоз (кальций, ПТГ);
 - c. Генетическое консультирование и тестирование родственников.
4. Прогноз: При профилактической тиреоидэктомии до развития опухоли — отличный. При уже развившемся МРЦЖ — зависит от стадии, наличия

метастазов.

5. Мутации *RET* ассоциированы с:
- Семейным МРЦЖ (FMTC),
 - Синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2А (МЭН2А: МРЦЖ + феохромоцитома + гиперпаратиреоз),
 - МЭН2В (МРЦЖ + феохромоцитома + марфановидное телосложение, нейромы слизистых).

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 9.

У девочки 15 лет случайно выявлено повышение глюкозы натощак до 7,2 ммоль/л. Жалоб нет. Рост и вес соответствуют возрасту. В анамнезе: отец и бабушка по отцовской линии получают лечение от «лёгкого диабета» с подросткового возраста, не нуждаются в инсулине. Гликированный гемоглобин — 6,3%. С-пептид в норме. Антитела к GAD, IA-2 отрицательны. УЗИ поджелудочной железы — без патологии.

Задания:

- Поставьте наиболее вероятный диагноз.
- Какие гены следует исследовать в первую очередь?
- Какова тактика лечения при подтверждении мутации в *HNF1A*?
- Каков прогноз при своевременном выявлении?
- Чем отличается MODY от типичного СД1 и СД2 у подростков?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

- Диагноз: Моногенный диабет, MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), вероятно *HNF1A*- или *GCK*-ассоциированный.
- Гены для секвенирования: *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* (в порядке частоты в популяции).
- Лечение при *HNF1A*-MODY: Низкие дозы сульфонилмочевины (глибенкламид) — пациенты гиперчувствительны к ним; инсулин не требуется на ранних стадиях.
- Прогноз: При генотип-направленной терапии — отличный, без осложнений. Риск микроангиопатий при длительной гипергликемии.
- СД1 — аутоиммунный, с антителами, абсолютный дефицит инсулина.
 - СД2 — инсулинорезистентность, ожирение, позже возраст дебюта.
 - MODY — аутосомно-доминантный, ранний дебют (<25 лет), сохраненный β -клеточный резерв, специфическая терапия по генотипу.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 10.

У доношенного мальчика на 6-й неделе жизни — резкое похудение, обезвоживание, глюкоза крови 18 ммоль/л, кетонурия отсутствует. С-пептид снижен. Антитела к β -клеткам отрицательны. Родился с весом 2100 г (СГМ). К 3 месяцам отмечается мышечная гипотония, задержка моторного развития,

нистагм.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Как изменяется тактика лечения при выявлении мутации в *KCNJ11*?
4. Каков прогноз при переходе с инсулина на сульфонилмочевину?
5. Что такое DEND-синдром и как он связан с *KCNJ11*?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Неонатальный диабет, вероятно *KCNJ11*-ассоциированный, с признаками DEND-синдрома.
2. Гены: *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*.
3. Лечение: Отмена инсулина и переход на высокие дозы сульфонилмочевины (глибенкламид) — активируют КАТР-каналы независимо от мутации.
4. Прогноз: Гликемический контроль значительно улучшается; неврологические симптомы могут частично регрессировать, но не полностью.
5. DEND (Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes) — тяжёлая форма неонатального диабета, связанная с активирующими мутациями *KCNJ11*, кодирующего субъединицу Kir6.2 КАТР-канала β -клеток. Мутации нарушают секрецию инсулина и влияют на нейрональную возбудимость.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 11.

У новорождённого с внешним фенотипом девочки (нормальные большие половые губы, клитор не увеличен) при кариотипировании выявлен 46,XY. При УЗИ — матка и яичники не определяются, есть внутрибрюшные гонады. Тестостерон низкий, АМГ не определяется. Материнская беременность протекала без приёма гормонов.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения?
4. Каков прогноз по фертильности и гормональной функции?
5. Чем отличается полная андрогенная резистентность (CAIS) от этого случая?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: 46,XY DSD вследствие нарушения дифференцировки гонад — вероятно, мутация в *NR5A1* (SF1) или *WT1*.
2. Гены: *SRY*, *NR5A1*, *WT1*, *SOX9*, *DHH*.
3. Тактика:
 - а. Мультидисциплинарный подход (эндокринолог, уролог, психолог, генетик);

- b. Гистологическое исследование гонад (риск гонадобластомы);
 - c. Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами при *WT1*-ассоциированной болезни Дениса–Драша;
 - d. Индивидуальное решение по гендерному воспитанию.
4. Прогноз: При *NR5A1* — аденогенитальный синдром, бесплодие, возможна гипогонадотропная недостаточность в пубертате. Глюкокортикоидная функция обычно сохранена.
 5. При CAIS (мутации *AR*) — нормальные яички, высокий тестостерон, но отсутствие ответа на него → фенотипически девочка. В данном случае — нарушена сама дифференцировка яичек, поэтому тестостерон и АМГ не вырабатываются.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 12.

У мальчика 16 лет — рецидивирующая язва желудка, не отвечающая на терапию ингибиторами протонной помпы. При эндоскопии — гиперплазия G-клеток. Уровень гастрина — 1200 пг/мл, кальций — 3,1 ммоль/л, ПТГ — 120 пг/мл. У деда — «опухоли поджелудочной железы и гиперкальциемия». МРТ головы — аденома гипофиза.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо секвенировать?
3. Каков план наблюдения при подтверждённом MEN1?
4. Какова тактика ведения гастриномы?
5. Чем MEN1 отличается от MEN2?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (MEN1).
2. Ген: *MEN1* (на хромосоме 11q13).
3. План наблюдения:
 - a. Ежегодно: Ca^{2+} , ПТГ, пролактин, ИФР-1, гастрин, хромогрин А;
 - b. МРТ/КТ органов брюшной полости, МРТ гипофиза;
 - c. Скрининг на инсулиномы, глюкагономы.
4. Лечение гастриномы: Высокие дозы ИПП до операции; при локализованной опухоли — резекция, при множественных — соматостатиновые аналоги.
5.
 - a. MEN1: аденомы паращитовидных желез, гипофиза, поджелудочной (гастринома, инсулинома); ген *MEN1*.
 - b. MEN2: медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз; ген *RET*.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 13

У мальчика 8 лет — инсулинозависимый диабет с 4 лет, прогрессирующее

снижение слуха, ночное недержание мочи. При обследовании — глюкозурия при нормальной гликемии, снижение осмоляльности мочи. Аудиометрия — двусторонняя сенсоневральная тугоухость. МРТ головы — атрофия зрительных нервов. Родители здоровы, но состоят в браке между двоюродными сибсами.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Какова тактика лечения?
4. Каков прогноз?
5. Почему синдром Вольфрама считается митохондриальной болезнью, хотя ген *WFS1* — ядерный?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Синдром Вольфрама (DIDMOAD: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness).
2. Ген: *WFS1* (рецессивный, хромосома 4p16).
3. Лечение:
 - a. Инсулин при СД1;
 - b. Десмопрессин при центральном несахарном диабете;
 - c. Слуховые аппараты;
 - d. Нейропсихологическая поддержка.
4. Прогноз: Неблагоприятный — прогрессирующая нейродегенерация, летальный исход часто в 3–4-м десятилетии (бульбарные нарушения, почечная недостаточность).
5. Ген *WFS1* кодирует волфрамин — белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме, регулирующий кальциевый гомеостаз и ER-stress. Его дефект вторично нарушает митохондриальную функцию, что объясняет митохондриальноподобную картину (нейродегенерация, диабет), хотя сам ген ядерный.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 14.

У доношенного мальчика на 2-е сутки жизни — гипогликемия (2,1 ммоль/л), желтуха, микропенис (длина 1,5 см), крипторхизм. Родился с весом 2600 г. В анамнезе — у дяди по отцовской линии — «карликовость». При МРТ головного мозга — гипоплазия передней доли гипофиза, эктопия задней доли. Уровни ГР, ТТГ, пролактин, кортизола снижены, Т4 — низкий.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каков прогноз?
5. Почему при мутациях *PROPI* возможен отсроченный дефицит АКТГ?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Наследственный комбинированный гипопитуитаризм, вероятно,

- обусловленный мутацией в *PROP1*.
2. Гены: *PROP1*, *POU1F1*, *HESX1*, *LHX4*.
 3. Лечение:
 - L-тироксин (начать после исключения надпочечниковой недостаточности!);
 - Гидрокортизон;
 - Рекомбинантный ГР — после стабилизации;
 - Тестостерон местно для увеличения пениса (при необходимости);
 - Динамический контроль гормонов.
 4. Прогноз: Хроническое заболевание, но при своевременной заместительной терапии — нормальное развитие. Риск адреналового криза при стрессе.
 5. Ген *PROP1* необходим для дифференцировки соматотрофов, лактотрофов, тиротрофов и гонадотрофов. Дефицит АКТГ развивается позже (часто в подростковом возрасте), так как кортикотрофы частично дифференцируются независимо от *PROP1* на ранних этапах.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 15.

У мальчика 7 лет — рост 105 см (–4,2 SD), пропорциональное телосложение, «кукольное» лицо, отставание в костном возрасте на 3 года. Психомоторное развитие нормальное. У отца рост 142 см, диагноз «гипофизарный нанизм» с детства. Уровень ИФР-1 и ГР после стимуляции гипогликемией — <3 нг/мл. МРТ гипофиза — норма.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой тип наследования предполагается? Какие гены исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каков прогноз при терапии?
5. Чем отличается тип IA от типа IB семейного IGHD?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Семейный изолированный дефицит гормона роста (IGHD), тип IA или IB.
2. Наследование: Аутосомно-рецессивное (тип IA) или аутосомно-доминантное (тип IB). Гены: *GHI* (основной), реже *GHRHR*.
3. Лечение: Рекомбинантный ГР в дозе 0,03–0,05 мг/кг/сут.
4. Прогноз: Отличный при раннем начале терапии. У типов IA возможна выработка антител к ГР.
5.
 - Тип IA: делеции/мутации в *GHI* → полный дефицит ГР; высокий риск антител к экзогенному ГР.
 - Тип IB: частичные мутации → остаточная секреция ГР; антитела редки, ответ на терапию — хороший.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 16.

У новорождённой девочки — вирилизация (пространство клитора, сращение больших половых губ), АД 110/70 мм рт.ст. (высокое для возраста), гипокалиемия (K^+ 2,8 ммоль/л). 17-ОН-прогестерон в норме, а 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон повышены. Родители — брак между троюродными сибсами.

Задания:

1. Поставьте диагноз и уточните ферментный дефект.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каковы долгосрочные риски?
5. Почему при дефиците 11 β -гидроксилазы развивается гипертензия?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: ВГКН, дефицит 11 β -гидроксилазы (CYP11B1).
2. Ген: *CYP11B1*.
3. Лечение:
 - Гидрокортизон (подавляет АСТН и надпочечниковую гиперплазию);
 - Антигипертензивная терапия при необходимости (редко);
 - Хирургическая коррекция гениталий (по показаниям).
4. Риски: Гипертензия, нарушение репродуктивной функции, стриации от глюкокортикоидов.
5. Дефицит CYP11B1 блокирует превращение 11-дезоксикортикостерона (DOC) в кортикостерон. DOC обладает минералокортикоидной активностью → задержка Na^+ , потеря K^+ , гипертензия.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 17.

У подростка, воспитывавшегося как девочка, в 13 лет не наступила менархе. При осмотре — гипопластичные большие половые губы, фаллический клитор, отсутствие матки. При УЗИ — яички в паховых каналах. Кариотип — 46,XY. Тестостерон — 28 нмоль/л (высокий), ЛГ — повышен.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения?
4. Каков прогноз по гендерной идентичности и фертильности?
5. Чем отличается частичная (PAIS) от полной (CAIS) андрогенной резистентности?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: 46,XY DSD — синдром частичной андрогенной резистентности (PAIS).
2. Ген: *AR* (X-сцепленный).

3. Тактика:
 - Мультидисциплинарная команда;
 - Гонадэктомия (риск гермином);
 - Заместительная терапия тестостероном или эстрогенами — в зависимости от гендерной идентичности;
 - Психологическая поддержка.
4. Прогноз: Фертильность невозможна. Гендерная идентичность — индивидуальна (мужская, женская или небинарная).
5.
 - CAIS: полный фенотип девочки, яички внутрибрюшные, тестостерон высокий, но нет ответа.
 - PAIS: вирилизированный фенотип, от амбигуальных гениталий до малого пениса с гипоспадией.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 18.

У девочки 12 лет — глюкозурия при нормальной гликемии, гликированный гемоглобин 6,8%. При УЗИ — кисты почек, гипоплазия матки. В анамнезе — у матери — «сахар в моче с детства», хроническая болезнь почек. С-пептид в норме, антитела отрицательны.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген следует исследовать?
3. Какова особенность терапии при *HNF1B*-MODY?
4. Каковы внепанкреатические проявления?
5. Почему при этой форме MODY глюкозурия возникает при нормальной гликемии?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: MODY5 (*HNF1B*-ассоциированный).
2. Ген: *HNF1B*.
3. Лечение: Часто требует инсулина (в отличие от *HNF1A*, где эффективны сульфонилмочевины), так как дефект затрагивает не только β -клетки, но и почки/половую систему.
4. Внепанкреатические проявления:
 - Почечные кисты, дисплазия;
 - Гипоплазия матки/влагалища;
 - Панкреатическая гипоплазия;
 - Повышенный уровень мочевой кислоты.
5. *HNF1B* регулирует экспрессию SGLT2 в проксимальных канальцах. Его дефект → нарушение обратного всасывания глюкозы → ренальная глюкозурия даже при нормальной гликемии.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 19.

У мальчика 6 месяцев — тяжёлая диарея с 2 месяцев, экзема, рецидивирующие инфекции. При обследовании — гипогликемия, гипотиреоз, анемия, тромбоцитопения. Антитела к островковым клеткам, ТПО — положительны. Лимфоциты CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ снижены. Брат умер в 8 месяцев от «кишечной непроходимости».

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Каково неотложное лечение?
4. Каков прогноз без трансплантации?
5. Какова роль FOXP3 в иммунной толерантности?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Синдром IPeX: X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked).
2. Ген: *FOXP3* (Xp11.23).
3. Лечение:
 - Иммуносупрессия (такролимус, сиролимус);
 - Заместительная терапия (инсулин, тироксин);
 - Аллогенная ТГСК — единственный шанс на излечение.
4. Прогноз: Без ТГСК — летальный исход в первые 1–2 года жизни.
5. *FOXP3* — «мастер-регулятор» развития и функции регуляторных Т-клеток (Treg). Его дефект → потеря иммунной толерантности → аутоиммунное поражение кишечника, эндокринных органов, кожи.

Компетенции: УК-1, ПК-1

Задача 20.

У девочки 4 лет — преждевременное развитие молочных желез (Thelarche), вагинальные кровянистые выделения. При осмотре — «кофейное» пятно с «карточным краем» на правой ноге, асимметрия лица. УЗИ — кистозные изменения яичников, матка увеличена. Стимуляция ГнРГ — преовуляторный пик ЛГ/ФСГ отсутствует. Кальций, ТТГ в норме.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген мутации и механизм наследования?
3. Какова тактика ведения?
4. Каковы возможные осложнения?
5. Почему при этом синдроме гонадотропин-независимый половой precocious?

ЭТАЛОН ОТВЕТА:

1. Диагноз: Синдром МакКьюна–Олбрайта.
2. Ген: *GNAS* (мутация постзиготическая, соматическая мозаика; не наследуется).

3. Лечение:
 - Ароматазные ингибиторы (летрозол) или тамоксифен для подавления эстрогенов;
 - Лечение костных поражений (бисфосфонаты);
 - Динамика УЗИ яичников.
4. Осложнения: Патологические переломы, злокачественная трансформация (редко), гипертиреоз, акромегалия, Cushing при вовлечении надпочечников.
5. Мутация *GNAS* → конститутивная активация Gs α -белка → постоянная активация аденилатциклазы → автономная секреция эстрогенов яичниками без участия гипоталамо-гипофизарной оси → гонадотропин-независимый precocious puberty.

Критерии оценивания решения ситуационных задач:

«Отлично» – обучающимся дан правильный ответ на вопрос задачи, объяснение хода ее решения подробное, последовательное, грамотное, с теоретическими обоснованиями, с правильным и свободным владением терминологией; ответы на дополнительные вопросы верные, четкие.

«Хорошо» – обучающимся дан правильный ответ на вопрос задачи, объяснение хода ее решения подробное, но недостаточно логичное, с единичными ошибками в деталях, некоторыми затруднениями в теоретическом обосновании, ответы на дополнительные вопросы верные, но недостаточно четкие.

«Удовлетворительно» – обучающимся дан правильный ответ на вопрос задачи, объяснение хода ее решения недостаточно полное, непоследовательное, с ошибками, слабым теоретическим обоснованием, ответы на дополнительные вопросы недостаточно четкие, с ошибками в деталях.

«Неудовлетворительно» – обучающимся дан неправильный ответ на вопрос задачи либо дан правильный ответ на вопрос задачи, но объяснение хода ее решения дано неполное, непоследовательное, с грубыми ошибками, без теоретического обоснования, ответы на дополнительные вопросы неправильные или отсутствуют.

Билеты для промежуточной аттестации
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии
Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии
31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 1

1. Основы генетики: структура ДНК, хромосомы, ген, аллель. Центральная догма молекулярной биологии (репликация, транскрипция, трансляция).
2. Ситуационная задача

У девочки 4 лет — преждевременное развитие молочных желез (Thelarche), вагинальные кровянистые выделения. При осмотре — «кофейное» пятно с «карточным краем» на правой ноге, асимметрия лица. УЗИ — кистозные изменения яичников, матка увеличена. Стимуляция ГнРГ — преовуляторный пик ЛГ/ФСГ отсутствует. Кальций, ТТГ в норме.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген мутации и механизм наследования?
3. Какова тактика ведения?
4. Каковы возможные осложнения?
5. Почему при этом синдроме гонадотропин-независимый половой precocious?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 2

1. Геном человека: кодирующие и некодирующие регионы. Понятие о генетическом полиморфизме, SNP, CNV.

2. Ситуационная задача

У мальчика 6 месяцев — тяжёлая диарея с 2 месяцев, экзема, рецидивирующие инфекции. При обследовании — гипогликемия, гипотиреоз, анемия, тромбоцитопения. Антитела к островковым клеткам, ТПО — положительны. Лимфоциты CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ снижены. Брат умер в 8 месяцев от «кишечной непроходимости».

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Каково неотложное лечение?
4. Каков прогноз без трансплантации?
5. Какова роль FOXP3 в иммунной толерантности?

Задание.

1. Сформулируйте диагноз.
2. Какие дополнительные исследования надо назначить?
3. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальный диагноз?
4. Укажите основные направления терапии.

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 3

1. Классификация мутаций: точковые, инсерции/делеции, фреймшифты, сплайс-сайт мутации.
2. Ситуационная задача

У девочки 12 лет — глюкозурия при нормальной гликемии, гликированный гемоглобин 6,8%. При УЗИ — кисты почек, гипоплазия матки. В анамнезе — у матери — «сахар в моче с детства», хроническая болезнь почек. С-пептид в норме, антитела отрицательны.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген следует исследовать?
3. Какова особенность терапии при *HNF1B-MODY*?
4. Каковы внепанкреатические проявления?
5. Почему при этой форме *MODY* глюкозурия возникает при нормальной гликемии?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 4

1. Наследственные паттерны: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный, митохондриальный. Мозаицизм и химеризм. Пенетрантность, экспрессивность, плейотропия.
2. Ситуационная задача

У подростка, воспитывавшегося как девочка, в 13 лет не наступила менархе. При осмотре — гипопластичные большие половые губы, фаллический клитор, отсутствие матки. При УЗИ — яички в паховых каналах. Кариотип — 46,XY. Тестостерон — 28 нмоль/л (высокий), ЛГ — повышен.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения?
4. Каков прогноз по гендерной идентичности и фертильности?
5. Чем отличается частичная (PAIS) от полной (CAIS) андрогенной резистентности?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 5

1. Кариотипирование, FISH, ПЦР, Sanger-секвенирование. NGS: панельное секвенирование, экзом, геном.
2. Ситуационная задача

У новорождённой девочки — вирилизация (пространство клитора, сращение больших половых губ), АД 110/70 мм рт.ст. (высокое для возраста), гипокалиемия (K^+ 2,8 ммоль/л). 17-ОН-прогестерон в норме, а 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон повышены. Родители — брак между троюродными сибсами.

Задания:

1. Поставьте диагноз и уточните ферментный дефект.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каковы долгосрочные риски?
5. Почему при дефиците 11 β -гидроксилазы развивается гипертензия?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 6

1. Биоинформатика: интерпретация вариантов (ACMG-критерии).
Неинвазивная пренатальная диагностика (НИПТ).

2. Ситуационная задача

У мальчика 7 лет — рост 105 см ($-4,2$ SD), пропорциональное телосложение, «кукольное» лицо, отставание в костном возрасте на 3 года. Психомоторное развитие нормальное. У отца рост 142 см, диагноз «гипофизарный нанизм» с детства. Уровень ИФР-1 и ГР после стимуляции гипогликемией — <3 нг/мл. МРТ гипофиза — норма.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой тип наследования предполагается? Какие гены исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каков прогноз при терапии?
5. Чем отличается тип IA от типа IB семейного IGHD?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 7

1. Наследственные формы гипопитуитаризма. Семейный изолированный дефицит гормона роста.
2. Ситуационная задача

У доношенного мальчика на 2-е сутки жизни — гипогликемия (2,1 ммоль/л), желтуха, микропенис (длина 1,5 см), крипторхизм. Родился с весом 2600 г. В анамнезе — у дяди по отцовской линии — «карликовость». При МРТ головного мозга — гипоплазия передней доли гипофиза, эктопия задней доли. Уровни ГР, ТТГ, пролактина, кортизола снижены, Т4 — низкий.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каков прогноз?
5. Почему при мутациях *PROPI* возможен отсроченный дефицит АКТГ?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 8

1. Несахарный диабет: AVP, AVPR2, AQP2.

2. Ситуационная задача

У мальчика 8 лет — инсулинозависимый диабет с 4 лет, прогрессирующее снижение слуха, ночное недержание мочи. При обследовании — глюкозурия при нормальной гликемии, снижение осмоляльности мочи. Аудиометрия — двусторонняя сенсоневральная тугоухость. МРТ головы — атрофия зрительных нервов. Родители здоровы, но состоят в браке между двоюродными сибсами.

Задания:

1. Поставьте диагноз.

2. Какой ген необходимо исследовать?

3. Какова тактика лечения?

4. Каков прогноз?

5. Почему синдром Вольфрама считается митохондриальной болезнью, хотя ген *WFS1* — ядерный?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 9

1. Врождённый гипотиреоз: дисгенезия, дисгормоногенез.
2. Ситуационная задача

У мальчика 16 лет — рецидивирующая язва желудка, не отвечающая на терапию ингибиторами протонной помпы. При эндоскопии — гиперплазия G-клеток. Уровень гастрина — 1200 пг/мл, кальций — 3,1 ммоль/л, ПТГ — 120 пг/мл. У деда — «опухоли поджелудочной железы и гиперкальциемия». МРТ головы — аденома гипофиза.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какой ген необходимо секвенировать?
3. Каков план наблюдения при подтверждённом MEN1?
4. Какова тактика ведения гастриномы?
5. Чем MEN1 отличается от MEN2?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 10

1. Семейный медулярный рак щитовидной железы (RET).
2. Ситуационная задача

У новорождённого с внешним фенотипом девочки (нормальные большие половые губы, клитор не увеличен) при кариотипировании выявлен 46,XY. При УЗИ — матка и яичники не определяются, есть внутрибрюшные гонады. Тестостерон низкий, АМГ не определяется. Материнская беременность протекала без приёма гормонов.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения?
4. Каков прогноз по фертильности и гормональной функции?
5. Чем отличается полная андрогенная резистентность (CAIS) от этого случая?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 11

1. Врождённая гиперплазия коры надпочечников (ВДКН): CYP21A2 (21-гидроксилаза) — молекулярные механизмы, геномная организация, псевдогены.

2. Ситуационная задача

У доношенного мальчика на 6-й неделе жизни — резкое похудение, обезвоживание, глюкоза крови 18 ммоль/л, кетонурия отсутствует. С-пептид снижён. Антитела к β -клеткам отрицательны. Родился с весом 2100 г (СГМ). К 3 месяцам отмечается мышечная гипотония, задержка моторного развития, нистагм.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Какие гены необходимо исследовать?
3. Как изменяется тактика лечения при выявлении мутации в *KCNJ11*?
4. Каков прогноз при переходе с инсулина на сульфонилмочевину?
5. Что такое DEND-синдром и как он связан с *KCNJ11*?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 12

1. Редкие формы ВДКН: СYP11B1, HSD3B2, STAR, СYP17A1.

2. Ситуационная задача

У девочки 15 лет случайно выявлено повышение глюкозы натощак до 7,2 ммоль/л. Жалоб нет. Рост и вес соответствуют возрасту. В анамнезе: отец и бабушка по отцовской линии получают лечение от «лёгкого диабета» с подросткового возраста, не нуждаются в инсулине. Гликированный гемоглобин — 6,3%. С-пептид в норме. Антитела к GAD, IA-2 отрицательны. УЗИ поджелудочной железы — без патологии.

Задания:

1. Поставьте наиболее вероятный диагноз.
2. Какие гены следует исследовать в первую очередь?
3. Какова тактика лечения при подтверждении мутации в *HNF1A*?
4. Каков прогноз при своевременном выявлении?
5. Чем отличается MODY от типичного СД1 и СД2 у подростков?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 13

1. Синдромы с множественной эндокринной недостаточностью и надпочечниковой недостаточностью (MC2R, MRAP).
2. Ситуационная задача

У мальчика 8 лет, направленного на осмотр по поводу узлового зоба, выявлено повышение кальцитонина (250 пг/мл). В анамнезе — смерть деда в 45 лет от «рака щитовидки». При УЗИ — множественные гипоэхогенные узлы в щитовидной железе, лимфоузлы в зоне VI уровня увеличены. Метастазов в лёгких/печени нет.

Задания:

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Какой ген необходимо исследовать?
3. Какова тактика ведения при подтверждённой мутации?
4. Дайте прогноз.
5. Какие синдромы могут сопровождать мутации *RET*?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 14

1. MODY диабет: GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B. Подходы к терапии MODY диабета на основе генотипа..
2. Ситуационная задача

У новорождённой девочки — вирилизация наружных половых органов (клиторомегалия, сращение больших половых губ), гипонатриемия (Na^+ 120 ммоль/л), гиперкалиемия (K^+ 7,2 ммоль/л), рвота, вялость. При анализе крови — 17-ОН-прогестерон >600 нмоль/л. Родители — двоюродные сибсы. У старшего брата — постнатальный рост волос, ускорение роста.

Задания:

1. Поставьте диагноз и укажите форму.
2. Какие молекулярно-генетические исследования необходимы?
3. Составьте неотложный план лечения.
4. Какие риски в дальнейшем?
5. Почему при дефиците 21-гидроксилазы возможны ложноположительные результаты ПЦР-диагностики?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 15

1. Синдромы с диабетом: синдром Вольфрама (WFS1), синдром IPЕХ.
2. Ситуационная задача

У доношенного мальчика при неонатальном скрининге — повышенный ТТГ (50 мЕд/л), низкий Т4. При повторном анализе — ТТГ 48 мЕд/л, Т4 — 40 нмоль/л. При УЗИ — отсутствие щитовидной железы. Радиоизотопное сканирование — "холодная" область в шее. Родители здоровы, но у матери в анамнезе — врождённый гипотиреоз у брата.

Задания:

1. Поставьте диагноз и уточните форму (дисгенезия или дисгормоногенез).
2. Какие гены следует исследовать?
3. Составьте план лечения.
4. Каков прогноз при своевременной терапии?
5. Что такое синдром «мозг–щитовидная железа» и с каким геном он связан?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 16

1. Андрогенитальный синдром, синдром неполной/полной андрогенной резистентности (AR).
2. Ситуационная задача

У девочки 14 лет — полиурия (до 6 л/сут), полидипсия, ночные энурезы, раздражительность. Начало симптомов — после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в 10 лет. При осмотре — сухость кожи, снижение тургора. Уровень натрия в сыворотке — 152 ммоль/л, осмоляльность плазмы — 310 мОсм/кг, осмоляльность мочи — 120 мОсм/кг. При водной депривации — отсутствие концентрации мочи. МРТ гипоталамо-гипофизарной области — отсутствие сигнала от задней доли гипофиза, утолщение ствола.

Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите дополнительные исследования для уточнения этиологии.
3. Составьте план лечения.
4. Дайте прогноз.
5. Чем отличается наследственный несахарный диабет, связанный с мутациями *AVPR2*, от *AQP2*-ассоциированного?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 17

1. Множественная эндокринная неоплазия (MEN1, MEN2, MEN4).
2. Ситуационная задача

У мальчика 2 лет отмечаются выраженная задержка роста ($-3,5$ SD), гипогликемические эпизоды, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита. Родился доношенным, вес при рождении 2800 г. В анамнезе — смерть старшего брата в возрасте 1 года от гипогликемической комы без установленного диагноза. При МРТ гипофиза — гипоплазия передней доли, тонкий ствол гипофиза. Уровни ИФР-1, ГР, пролактина снижены. ТТГ, кортизол, Т4 в норме.
Задания:

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите план молекулярно-генетического обследования.
3. Составьте план лечения.
4. Дайте прогноз.
5. Объясните, почему мутации в гене *PROPI* могут приводить к прогрессирующей форме гипопитуитаризма.

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 18

1. Синдром Пейтц–Егерса (STK11).

2. Ситуационная задача

Беременной женщине (32 года) на 12 неделе гестации проведён скрининг I триместра: повышенный PAPP-A, низкий β -hCG. По результатам неинвазивной пренатальной диагностики (НИПТ) выявлен высокий риск моносомии X. Для подтверждения диагноза выполнено кариотипирование из амниотической жидкости.

Задание.

1. Что представляет собой свободно циркулирующая фетальная ДНК, используемая в НИПТ?

2. Почему НИПТ считается скрининговым, а не диагностическим методом?

3. Какой кариотип характерен для классического синдрома Тёрнера?

4. Какие эндокринные нарушения могут развиваться у девочки с синдромом Тёрнера в детском и подростковом возрасте?

5. Почему кариотипирование остаётся «золотым стандартом» при подозрении на хромосомные аномалии, несмотря на развитие NGS-технологий?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 19

1. Синдром МакКьюна–Олбрайта (GNAS).

2. Ситуационная задача

У новорождённой девочки на 10-е сутки жизни развился солевой криз (гипонатриемия, гиперкалиемия, рвота, обезвоживание), а также выраженная вирилизация наружных половых органов. Уровень 17-ОН-прогестерона резко повышен. Родители — двоюродные сибсы. Проведено молекулярное исследование: методом MLPA и Sanger-секвенирования выявлена гомозиготная делеция экзонов 3–5 гена CYP21A2, обусловленная неравным кроссинговером между функциональным геном и его псевдогеном CYP21A1P.

Задание.

1. Почему при врождённой гиперплазии коры надпочечников по классическому типу развивается вирилизация у девочек?

2. Что такое псевдоген CYP21A1P, и как он участвует в патогенезе ВГКН?

3. Почему в данном случае использовали не только Sanger-секвенирование, но и MLPA?

4. Какой тип наследования у ВГКН, и почему наличие брака между двоюродными сибсами повышает риск?

5. Какой фрагмент генома человека (кодирующий или некодирующий) затронут при делеции экзонов 3–5 гена CYP21A2?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Кафедра госпитальной педиатрии

Дисциплина Б1.В.ДЭ.01.02 Молекулярно-генетические основы детской
эндокринологии

31.08.17 «Детская эндокринология»

Билет к зачёту № 20

1. Генная терапия и редактирование генома (CRISPR): текущее состояние и этика.

2. Ситуационная задача

У новорождённого мальчика от 2-й беременности (1-й ребёнок здоров) на 3-и сутки жизни выявлена стойкая гипогликемия, желтуха, микропенис. При обследовании — низкие уровни гормона роста, ТТГ, пролактина, кортизола. МРТ головного мозга: гипоплазия гипофиза. В семье случаев подобных нарушений нет. Врач направил на генетическое обследование. Было проведено NGS-панельное секвенирование генов гипопитуитаризма, выявившее гомозиготную нонсенс-мутацию в гене PROP1 (с.301C>T, р.Arg101*). У обоих родителей — гетерозиготное носительство.

Задание.

1. Какой гормональный дефицит у этого ребёнка указывает на поражение именно передней доли гипофиза?

2. Почему у ребёнка с мутацией в гене PROP1 развивается комбинированный гипопитуитаризм?

3. Какой тип мутации выявлен (с.301C>T, р.Arg101*), и к каким последствиям он приводит на уровне белка?

4. Почему у обоих родителей отсутствуют клинические проявления, несмотря на наличие мутации?

5. Какой метод генетической диагностики был наиболее целесообразен в данном случае и почему?

Зав. кафедрой _____ Т.Л. Настаушева