Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
Федерального медико-биологического агентства»

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН
ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат:
2C8707E1F08F79D05736C6EF70CB17E3
Владелец: Лагарькова Мария Андреевна
Действителен: с 08.06.2026 до 01.09.2027

УТВЕРЖДЕНО
Заместитель генерального директора
ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина
ФМБА России по образованию
чл.-корр. РАН, д.м.н., Загайнова Е.В.

Фонд оценочных средств
ГЕНЕТИКА

Уровень высшего образования: Ординатура
Направление подготовки / специальность: 31.08.36 Кардиология
Форма обучения: Очная

г. Москва
2025 год

1. Ситуационные задачи

Ситуационная задача №1 (Компетенция УК-1)

Условие: В медико-генетическую консультацию обратилась женщина 26 лет по направлению кардиолога. У её родной сестры в возрасте 28 лет произошла внезапная сердечная смерть (ВСС). На аутопсии обнаружена выраженная асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Со стороны мужа обратившейся семейный анамнез не отягощен. Сама пациентка жалоб не предъявляет, на ЭхоКГ патологии не выявлено.

Вопросы:

1. Какое заболевание послужило вероятной причиной ВСС сестры?
2. Вопрос на УК-1: Оцените возможности применения современных достижений молекулярно-генетического скрининга (панели NGS «Кардиомиопатии») для верификации риска у обратившейся пробандки.

Эталон ответов к задаче №1:

1. Вероятная причина ВСС сестры: Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), субаортальная форма (асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки). Данное заболевание является ведущей причиной внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов и лиц трудоспособного возраста.
2. Ответ на вопрос УК-1 (Оценка возможностей NGS): Пациентке показано проведение ДНК-диагностики методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием таргетной панели «Кардиомиопатии». Поскольку пробанд (сестра) погибла и ее биоматериал недоступен, генетический скрининг обратившейся женщины имеет особенности.
   - Если у обратившейся пациентки будет обнаружена патогенная/вероятно патогенная мутация (в генах *MYH7, MYBPC3, TNNT2* и др.), это подтвердит её статус бессимптомного носителя. В таком случае ей показано регулярное кардиологическое наблюдение (ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ раз в 1–2 года), так как ГКМП характеризуется возрастозависимой пенетрантностью, и фенотип может развиться позже.
   - Если тест не выявит мутаций, это, к сожалению, полностью не исключает генетический риск, так как у её погибшей сестры могла быть редкая или индивидуальная мутация, не входящая в текущую панель, либо имело место ложноотрицательное заключение. Пациентка все равно останется в группе потенциального риска, но с более низким индексом настороженности.

Ситуационная задача №2 (Компетенция ОПК-4)

Условие: На прием к генетику обратился молодой человек 20 лет с жалобами на периодические перебои в работе сердца. Из анамнеза: отец умер внезапно в 35 лет. При объективном осмотре: рост 192 см, вес 68 кг, астеническое телосложение, длинные тонкие пальцы (арахнодактилия), деформация грудной клетки. На ЭхоКГ: дилатация корня аорты до 42 мм, пролапс митрального клапана с регургитацией II степени.

Вопросы:

1. О каком наследственном синдроме с высокой вероятностью свидетельствует данный фенотип?

2. Какие дополнительные лабораторно-инструментальные исследования необходимо назначить для верификации диагноза?

3. Мутации в каком гене патогномоничны для данного состояния?

Эталон ответов к задаче №2:

1. Вероятный наследственный синдром: Синдром Марфана (аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани). Фенотипические маркеры: высокий рост, астения, арахнодактилия, деформация грудной клетки, дилатация корня аорты и ПМК.
2. Дополнительные исследования:
   – Инструментальные: КТ- или МРТ-ангиография всей аорты (для исключения аневризмы на других уровнях), осмотр офтальмолога со щелевой лампой в условиях мидриаза (поиск эктопии/подвывиха хрусталика).
   – Клинические: Оценка системного вовлечения по Гентским критериям (подсчет баллов за кожные стрии, спонтанный пневмоторакс, признаки запястья/большого пальца и др.).
3. Патогномоничный ген: Мутации в гене FBN1, кодирующем белок фибриллин-1.

2. Контрольные вопросы

1. **(УК-1)** Наследственные заболевания ССЗ: определение, этиология и отличия от врожденных изолированных пороков.
2. **(ОПК-4)** Алгоритм клинического осмотра и фенотипического анализа пациентов с подозрением на синдром Марфана и синдром Элерса-Данло.
3. **(ОПК-5)** Принципы патогенетической и таргетной терапии наследственных кардиомиопатий.
4. **(ПК-1)** Мониторинг и диспансерное наблюдение семей с высоким риском внезапной сердечной смерти и верифицированными каналопатиями (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада).
5. **(УК-1)** Наследственные аневризмы и расслоения аорты: молекулярные триггеры, генетическая гетерогенность и ключевые отличия от атеросклеротического поражения сосудов.
6. **(ОПК-4)** Правила графического кодирования, сбора анамнеза и выявления скрытого семейного риска при составлении родословной пациента с идиопатической кардиомиопатией.
7. **(ОПК-5)** Фармакогенетические маркеры статин-индуцированной миопатии (полиморфизмы гена *SLCO1B1*) и прецизионный алгоритм подбора доз гиполипидемической терапии.
8. **(ПК-1)** Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ): современные критерии стратификации риска внезапной смерти, показания к ИКД и особенности ведения семей.
9. **(ПК-1)** Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-ХМ): красные флаги фенотипа, алгоритм неинвазивной верификации и принципы раннего патогенетического лечения.

3. Тестовые задания

Вопрос 1 (УК-1)

Врожденные заболевания сердца — это:

а) болезни, обусловленные исключительно генеративными мутациями;

б) патологии, проявляющиеся на первом году жизни;

в) заболевания, присутствующие на момент рождения (как генетической, так и тератогенной природы);

г) кардиопатии, не подлежащие хирургической коррекции.

Правильный ответ: в

Вопрос 2 (ОПК-4)

Основной причиной вариабельности клинической картины синдрома Бругада в пределах одной семьи является:

а) неполная пенетрантность и варьирующая экспрессивность гена;

б) тип наследования;

в) исключительно факторы внешней среды.

Правильный ответ: а

Вопрос 3 (ОПК-5)

При верификации у беременной плода с синдромом Дауна тактика врача-генетика и кардиолога заключается в:

а) императивном требовании прервать беременность;

б) предоставлении полной информации о состоянии здоровья, рисках ВПС и передаче права окончательного решения родителям.

Правильный ответ: б

Вопрос 4 (ПК-1)

Первичная профилактика наследственной кардиальной патологии включает:

а) медико-генетическое консультирование семей и преимплантационную диагностику;

б) назначение бета-блокаторов бессимптомным носителям мутаций;

в) имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

Правильный ответ: а

Вопрос 5 (УК-1)

Внедрение метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) в практику кардиолога позволяет одновременно анализировать сотни генов. Какое ограничение метода является ключевой проблемой при интерпретации результатов?

а) невозможность определить нуклеотидную последовательность ДНК;

б) высокая частота выявления вариантов с неопределенной клинической значимостью (VUS);

в) применимость метода только у пациентов старше 65 лет;

г) необходимость предварительного клонирования генов в бактериальных культурах.

Правильный ответ: б

Вопрос 6 (ОПК-4)

При составлении родословной пациента с подозрением на наследственную патологию ССЗ родственники первой степени родства — это:

а) двоюродные братья, сестры, дяди и тети;

б) родители, родные братья/сестры и дети пробанда;

в) дедушки, бабушки и племянники;

г) супруги и их прямые родственники.

Правильный ответ: б

Вопрос 7 (ОПК-5)

При подтверждении у пациента генотипа SLCO1B1 *5/*5 (низкая активность белка-транспортера органических анионов OATP1B1) тактика кардиолога при назначении статинов заключается в:

а) полном отказе от липидснижающей терапии;

б) снижении стартовой дозы или выборе альтернативного статина (например, розувастатина) из-за высокого риска статин-индуцированной миопатии;

в) назначении максимальной дозы симвастатина без контроля КФК;

г) обязательной комбинации статинов с фибратами в одном шприце.

Правильный ответ: б

Вопрос 8 (ПК-1)

Для гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии (СГХС) патогномоничным физикальным признаком при осмотре молодого пациента является наличие:

а) сухожильных ксантом (в области ахилловых сухожилий или разгибателей пальцев);

б) геморрагической сыпи на нижних конечностях;

в) витилиго и очаговой алопеции;

г) сетчатого ливедо на коже туловища.

Правильный ответ: а

Вопрос 9 (УК-1)

Причиной развития классической субаортальной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) чаще всего являются мутации в генах, кодирующих:

а) белки ионных каналов сарколеммы;

б) саркомерные белки миокарда (например, MYBPC3, MYH7);

в) ферменты лизосомального накопления;

г) структурные белки ядерной оболочки (ламины).

Правильный ответ: б

Вопрос 10 (ОПК-4)

При клиническом осмотре пациента с синдромом Марфана выявление симптома запястья (Уокера-Мердока) и симптома большого пальца (Штейнберга) свидетельствует о наличии:

а) тяжелой дисфункции клапанного аппарата;

б) системной перестройки костно-мышечной системы и арахнодактилии;

в) скрытых нарушений проводимости сердца;

г) склонности к тромбоэмболическим осложнениям.

Правильный ответ: б

Вопрос 11 (ОПК-5)

Какова цель проведения фармакогенетического тестирования по гену *CYP2C19* перед назначением клопидогрела пациентам после стентирования коронарных артерий?

а) прогнозирование риска развития аллергического дерматита;

б) выявление лиц со статусом «медленного метаболизатора» для предотвращения неэффективности антиагрегантной терапии и ретромбоза стента;

в) оценка риска острого повреждения почек;

г) расчет дозы сопутствующих бета-блокаторов.

Правильный ответ: б

Вопрос 12 (ПК-1)

В программу диспансерного наблюдения семей с синдромом Бругада обязательно входит информирование пациентов об избегании определенных лекарственных средств. Какая группа препаратов категорически противопоказана таким больным (согласно BrugadaDrugs.org)?

а) ингибиторы АПФ;

б) некоторые антиаритмические препараты I класса (например, флекаинид, пропафенон);

в) селективные бета-блокаторы;

г) прямые оральные антикоагулянты.

Правильный ответ: б

Вопрос 13 (УК-1)

Какое кардиологическое заболевание относится к группе изолированных каналопатий, при которых структурные изменения миокарда при ЭхоКГ и МРТ отсутствуют, но сохраняется высокий риск фатальных аритмий?

а) дилатационная кардиомиопатия;

б) катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ);

в) некомпактный миокард левого желудочка;

г) амилоидоз сердца.

Правильный ответ: б

Вопрос 14 (ОПК-4)

В практике кардиолога при сборе семейного анамнеза признаком аутосомно-доминантного типа наследования заболевания в родословной является:

а) передача заболевания исключительно по материнской линии всем сыновьям;

б) проявление патологии вертикально в каждом поколении без пропусков, с равной частотой у мужчин и женщин;

в) проявление болезни только у сибсов (братьев/сестер) при здоровых родителях;

г) наличие заболевания только у лиц мужского пола в семье.

Правильный ответ: б

Вопрос 15 (ОПК-5)

Фармакодинамическим ответом на терапию мавакамтеном (таргетным препаратом при обструктивной ГКМП) является:

а) увеличение сократимости миокарда за счет активации кальциевых каналов;

б) селективное ингибирование сердечного миозина, снижающее избыточное образование поперечных мостиков и устраняющее обструкцию выносящего тракта ЛЖ;

в) удлинение потенциала действия кардиомиоцитов;

г) периферическая вазодилатация.

Правильный ответ: б

Вопрос 16 (ПК-1)

При выявлении у ребенка 9 лет фенотипа гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (уровень ХС-ЛПНП >13 ммоль/л, кожные ксантомы) базовой и наиболее эффективной тактикой лечения, помимо диеты и медикаментов, является:

а) плановый регулярный терапевтический аферез ЛПНП (липидный фильтрация/плазмаферез);

б) назначение фитостеринов в качестве монотерапии;

в) проведение шунтирования желудка;

г) динамическое наблюдение без инвазивных вмешательств до достижения 18 лет.

Правильный ответ: а

Вопрос 17 (УК-1)

Какое утверждение верно в отношении этиологии наследственных нарушений ритма сердца (каналопатий)?

а) они вызываются исключительно вирусом Коксаки в раннем детстве;

б) они обусловлены мутациями в генах, кодирующих субъединицы натриевых, калиевых или кальциевых каналов сердца;

в) они всегда сопровождаются выраженным фиброзом миокарда по данным ЭхоКГ;

г) они развиваются только как осложнение ишемической болезни сердца.

Правильный ответ: б

Вопрос 18 (ОПК-4)

В рамках алгоритма осмотра пациента с подозрением на сосудистый тип синдрома Элерса-Данло (IV тип) наибольшую диагностическую настороженность у кардиолога должны вызывать:

а) изолированная синусовая брадикардия;

б) истонченная, просвечивающая кожа с видимым венозным рисунком и высокий риск спонтанных разрывов крупных артерий или полых органов;

в) умеренное укорочение пальцев стоп;

г) склонность к образованию келоидных рубцов без сосудистых осложнений.

Правильный ответ: б

Вопрос 19 (ОПК-5)

При расчете индивидуальной дозы варфарина с помощью фармакогенетического тестирования учитываются аллельные варианты генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Что характеризует генотип *VKORC1* (кодирующий мишень варфарина) с аллелем A (микроделеция/полиморфизм G-1639A)?

а) высокую резистентность к варфарину и необходимость сверхвысоких доз;

б) повышенную чувствительность к малым дозам варфарина и высокий риск кровотечений на стандартной дозе;

в) ускоренный метаболизм препарата в печени;

г) полное отсутствие клинического ответа на антикоагулянт.

Правильный ответ: б

Вопрос 20 (ПК-1)

При диспансерном наблюдении семьи с установленным диагнозом Синдром удлиненного интервала QT 2-го типа (СУИQT2, ген KCNH1 / HERG) специфическим бытовым триггером, который необходимо исключить для предотвращения ВСС, является:

а) погружение в холодную воду (плавание);

б) резкие звуковые раздражители в покое или во время сна (будильник, телефонный звонок, плач ребенка);

в) длительное пребывание на солнце;

г) употребление продуктов с высоким содержанием калия.

Правильный ответ: б

Вопрос 21 (УК-1)

Мутации *de novo* (возникшие впервые в половых клетках родителей) в кардиогенетике — это:

а) мутации, передающиеся строго через 3 поколения родственников;

б) генетические изменения, отсутствующие у родителей, но присутствующие у пробанда и способные передаваться его потомству;

в) дефекты генома, вызванные исключительно приемом алкоголя во время беременности;

г) артефакты лабораторного секвенирования.

Правильный ответ: б

Вопрос 22 (ОПК-4)

Если при составлении родословной кардиолог выявляет, что заболевание передается только от больных отцов всем их дочерям, но ни одному из сыновей, какой тип наследования можно заподозрить?

а) аутосомно-рецессивный;

б) X-сцепленный доминантный;

в) Y-сцепленный (голандрический);

г) митохондриальный.

Правильный ответ: б

Вопрос 23 (ОПК-5)

Какой патогенетический подход лежит в основе современной таргетной терапии транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-ХМ)?

а) назначение массивных доз глюкокортикостероидов;

б) применение препаратов, стабилизирующих тетрамер белка транстиретина (тафамидис) или подавляющих его синтез в печени (патисиран), для предотвращения отложения амилоида в миокарде;

в) постоянная стимуляция миокарда высокими дозами сердечных гликозидов;

г) проведение селективной аблации межжелудочковой перегородки.

Правильный ответ: б

Вопрос 24 (ПК-1)

При ведении пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (АКПЖ) для стратификации риска ВСС и диспансерного мониторинга золотым стандартом визуализации структурных изменений и жировой/фиброзной инфильтрации миокарда является:

а) чреспищеводная ЭхоКГ;

б) МРТ сердца с гадолинием;

в) мультиспиральная КТ легких;

г) рентгенография органов грудной клетки.

Правильный ответ: б

Вопрос 25 (УК-1)

Понятие «неполная пенетрантность гена» в клинической кардиогенетике означает:

а) мутация присутствует в геноме, но клинические симптомы заболевания развиваются не у всех её носителей;

б) глубина проникновения иглы при биопсии миокарда;

в) неспособность ДНК-полимеразы распознать мутировавший участок;

г) стопроцентное проявление тяжелых симптомов у всех членов семьи.

Правильный ответ: а

Вопрос 26 (ОПК-4)

Какое проявление со стороны органа зрения является патогномоничным «большим» критерием при обследовании пациента с подозрением на синдром Марфана?

а) врожденная катаракта;

б) эктопия (подвывихи/вывихи) хрусталика (ectopia lentis);

в) отслойка сетчатки травматического генеза;

г) пигментная дегенерация сетчатки.

Правильный ответ: б

Вопрос 27 (ОПК-5)

Пациенту с механическим протезом клапана сердца и генетически верифицированным статусом медленного метаболизатора варфарина (наличие мутаций в *CYP2C9* и *VKORC1*) показано:

а) перевод на дабигатран или ривароксабан;

б) продолжение терапии варфарином в прецизионно подобранной ультранизкой дозе под строгим индивидуальным контролем МНО;

в) отмена всех антикоагулянтов и переход на аспирин;

г) удвоение стандартной дозы варфарина.

Правильный ответ: б

Вопрос 28 (ПК-1)

Что является главным показанием для направления членов семьи на каскадный генетический скрининг при выявлении у пробанда наследственной кардиальной патологии?

а) желание пациента узнать этническое происхождение;

б) выявление бессимптомных носителей мутации в семье для ранней профилактики ВСС и планирования деторождения;

в) расчет индекса массы тела у родственников;

г) обязательное оформление инвалидности всем членам семьи.

Правильный ответ: б

Вопрос 29 (ПК-1)

При диспансерном наблюдении беременной женщины с верифицированным синдромом Марфана критически важным инструментальным маркером для оценки риска расслоения или разрыва аорты в родах является:

а) фракция выброса левого желудочка;

б) диаметр корня аорты (особенно при достижении значений >45 мм);

в) степень митральной регургитации;

г) толщина задней стенки левого желудочка.

Правильный ответ: б

Вопрос 30 (ПК-1)

При диспансерном наблюдении пациентов с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией (КПЖТ) какой метод функциональной диагностики является наиболее чувствительным для провокации аритмических событий и оценки эффективности терапии?

а) ортостатическая проба;

б) проба с форсированным дыханием (гипервентиляция);

в) нагрузочный тест (тредмил-тест или велоэргометрия) до достижения субмаксимальной ЧСС;

г) пассивная длительная клиноортостатическая проба (тилт-тест).

Правильный ответ: в