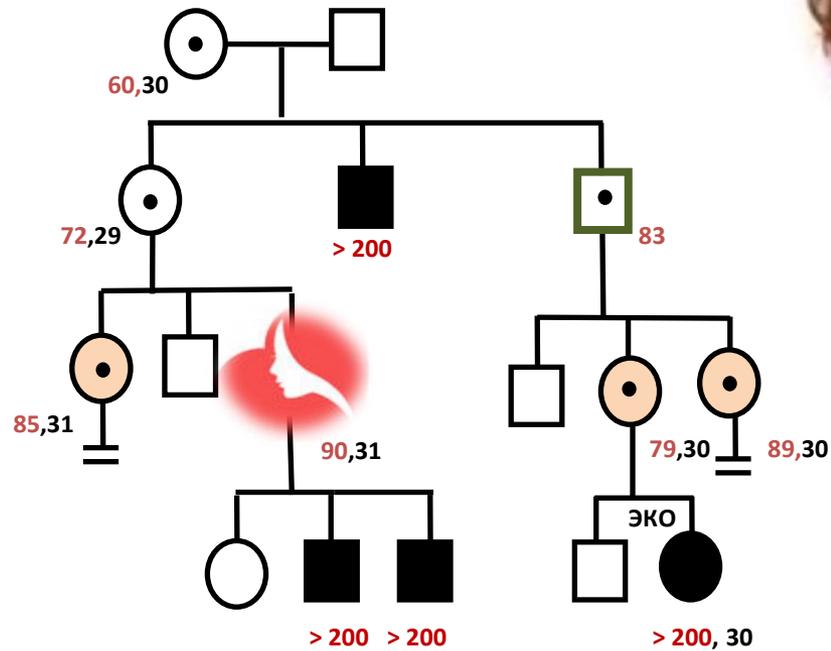
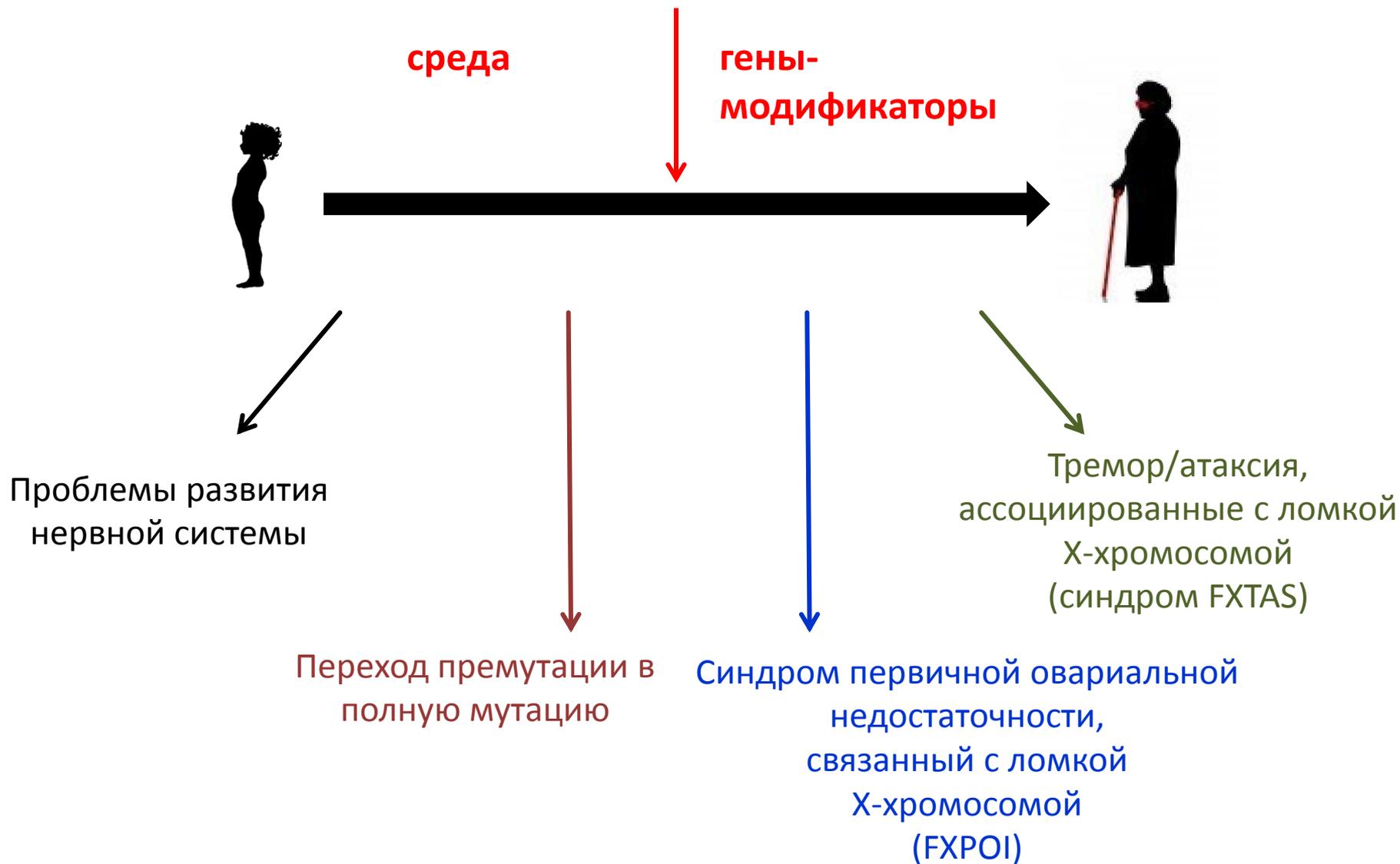


Здравье женщин и премутация: сердце семьи





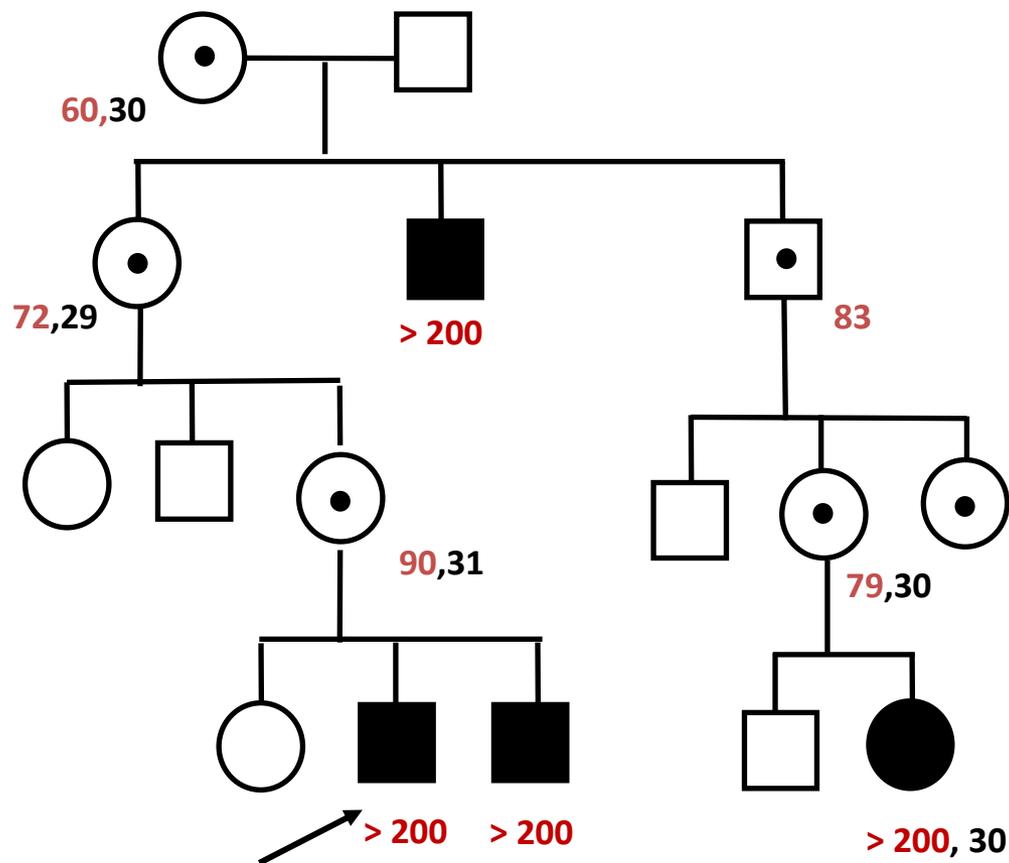
Клинические последствия премутации разнообразны и имеют существенное значение



Наследование синдрома ломкой X-хромосомы

1. X-сцепленное доминантное наследование

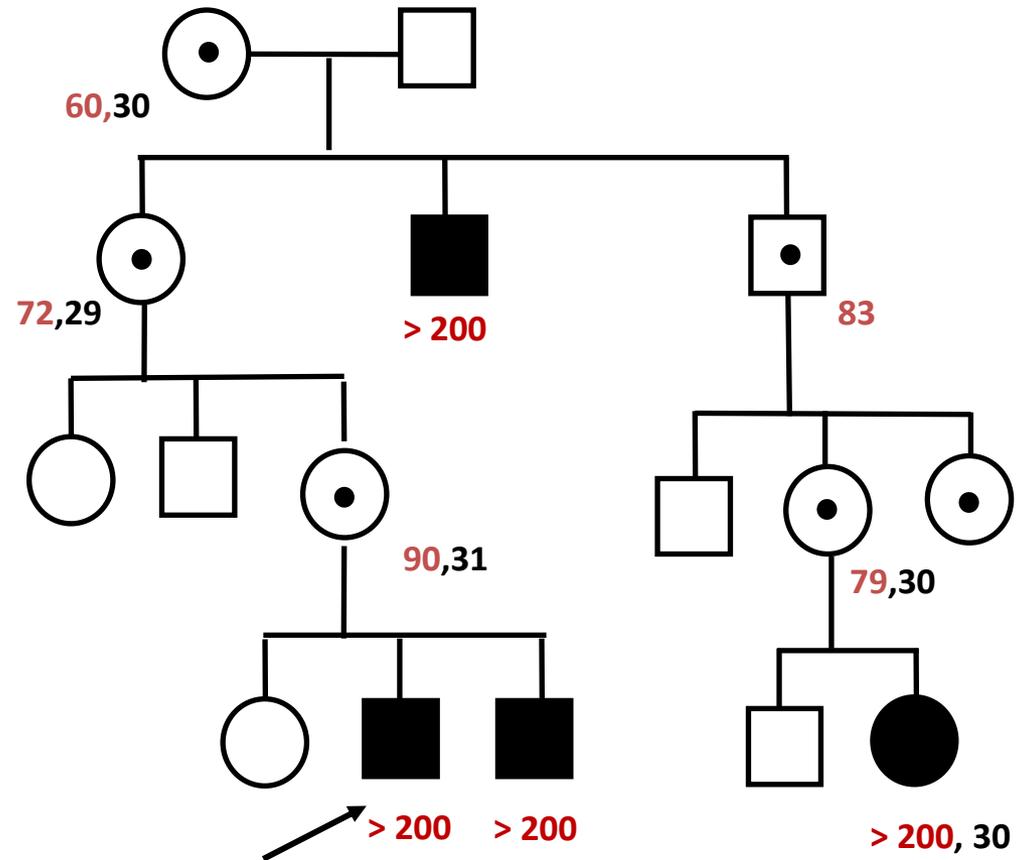
- Женщины-носители:
50 % риск наследования детьми
- Мужчины-носители:
100 % риск наследования дочерьми
0 % сыновьями



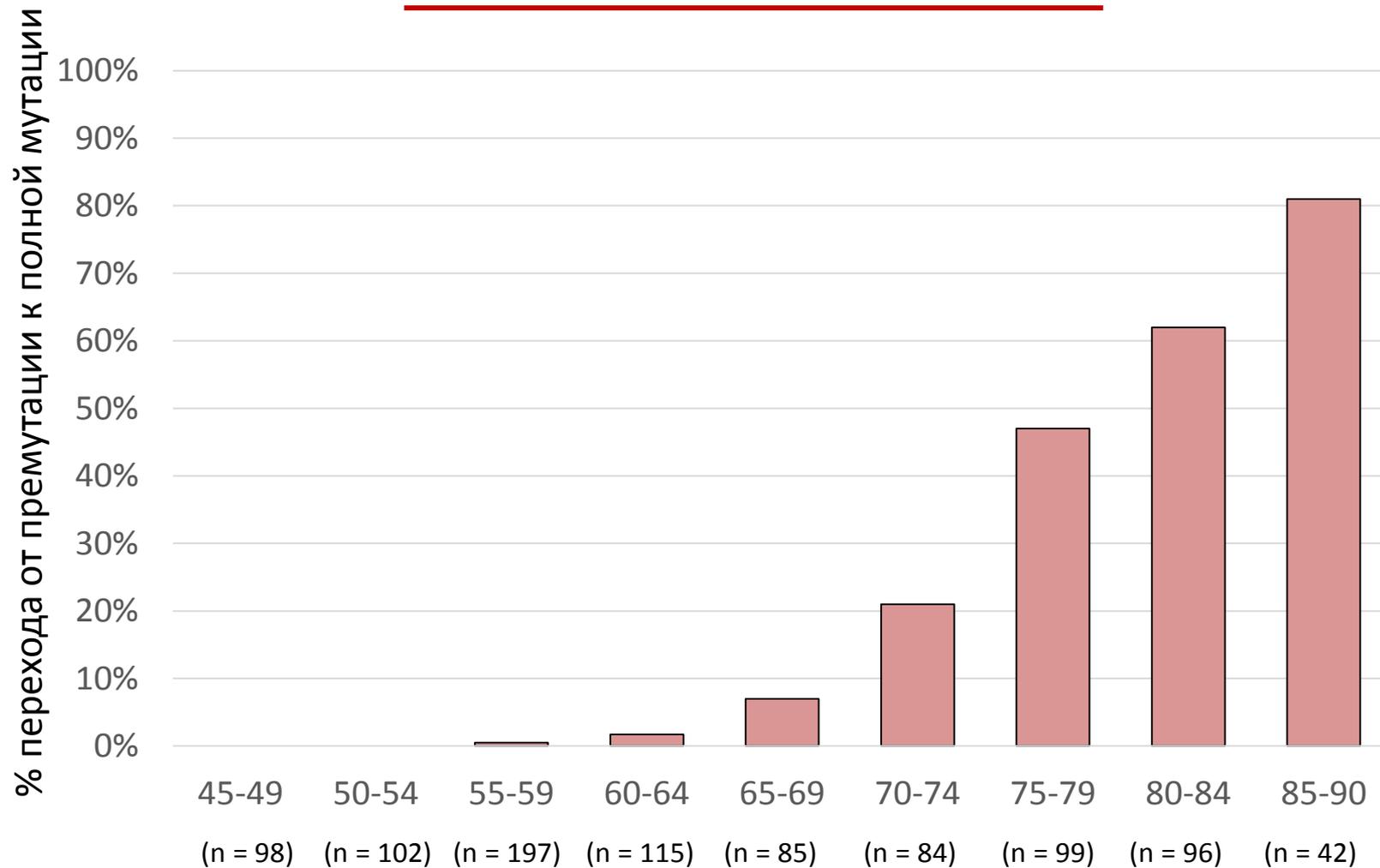
Наследование синдрома ломкой X-хромосомы

2. Динамическая экспансия повторов

- Женщины-носители
 - Риск развития заболевания от премутации до полной мутации
 - Зависит от размера последовательности повтора
 - «Антиципация»

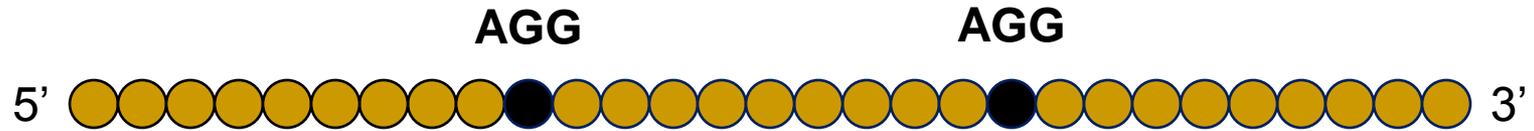


Экспансия премутации до полной мутации зависит от размера последовательности повторов у матери

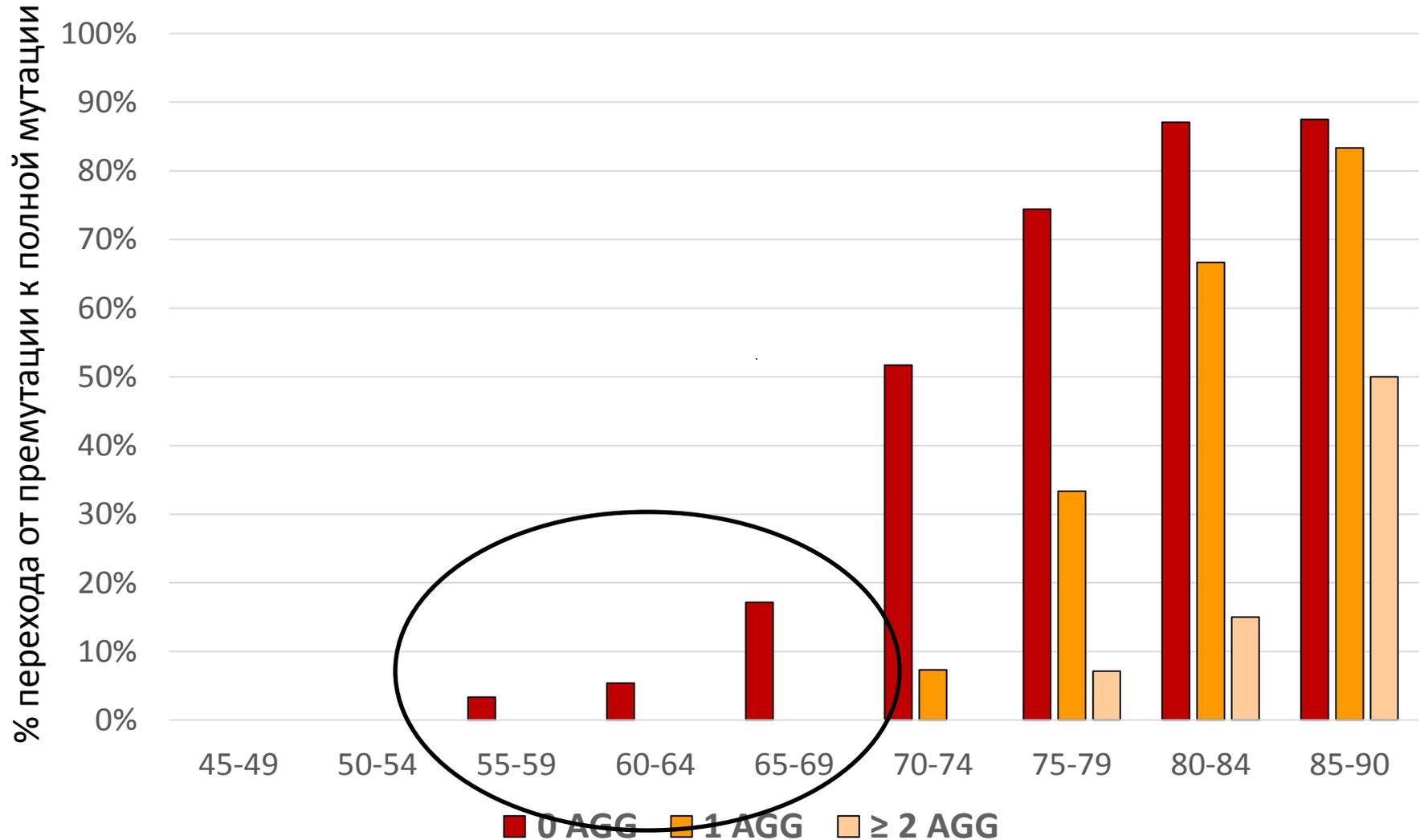


Размер последовательности повторов у матери

Структура повтора влияет на стабильность мутации



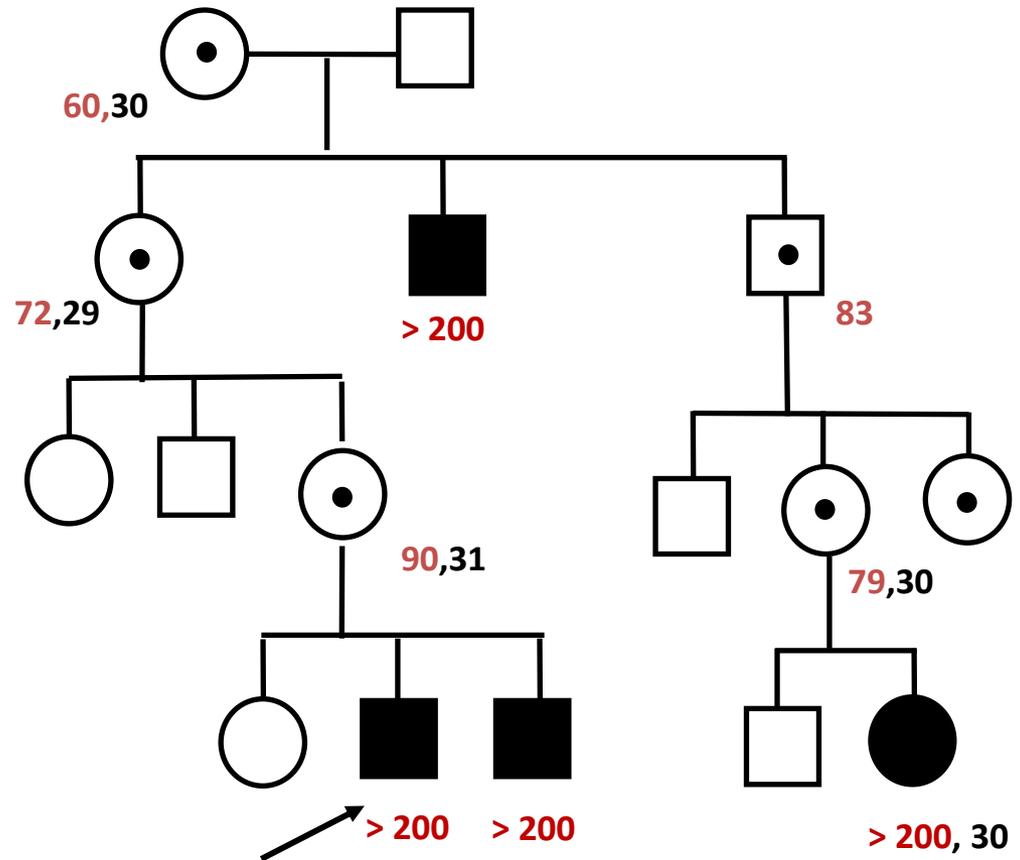
Экспансия премутации до полной мутации зависит от размера последовательности повторов у матери и AGG-прерываний



Наследование синдрома ломкой X-хромосомы

2. Динамическая экспансия повторов

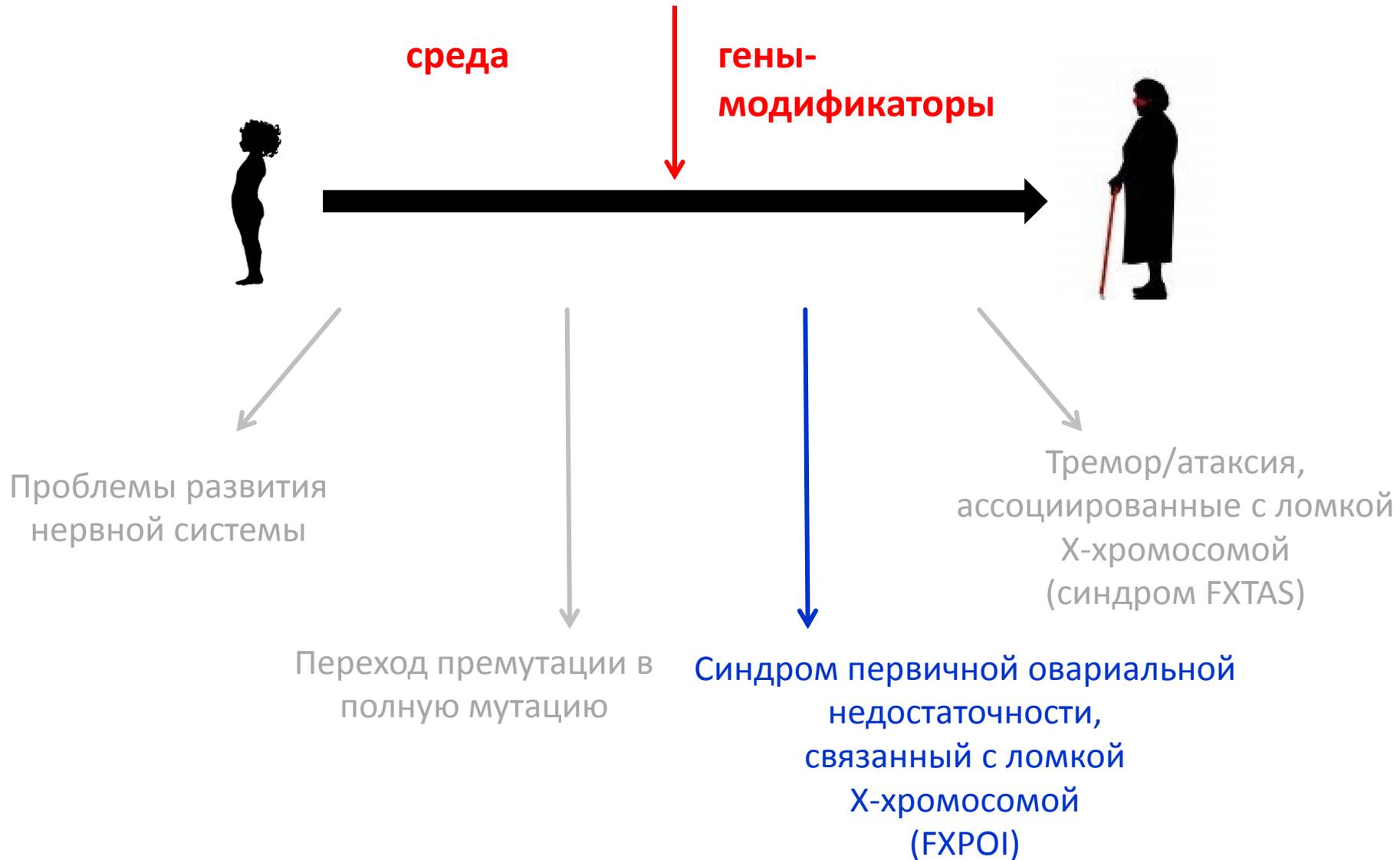
- **Женщины-носители**
 - Риск развития заболевания от премутации до полной мутации
 - Зависит от размера последовательности повтора
 - «Антиципация»
- **Мужчины-носители**
 - Экспансия и сокращение
 - Изменения в размере последовательности не столь большие



Вмешательство: генетическое консультирование

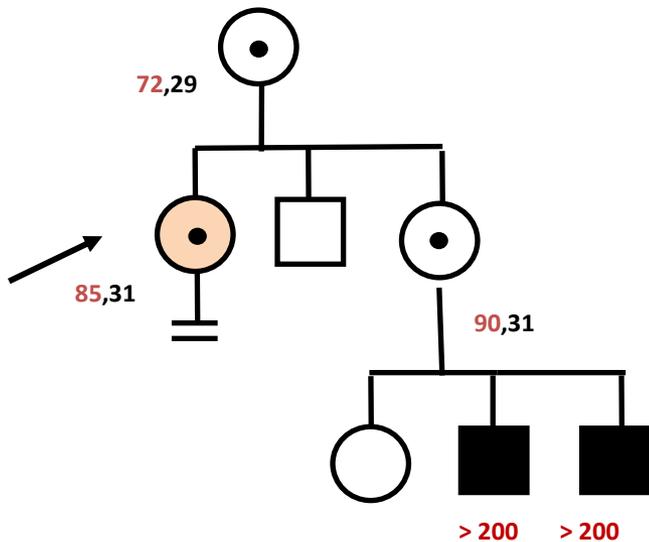
- Понимание механизма наследования
- Тестирование носителя на размер последовательности повтора и наличие AGG-прерываний
- Пренатальное тестирование
- Каскадный скрининг

Клинические последствия премутации разнообразны и имеют существенное значение



Клиническая значимость FXPOI

Среди женщин с премутацией



У 20 % женщин диагностируют POI по сравнению с 1 % женщин в общей популяции

Среди женщин с POI:



у 2 % (изолированный случай) или 11 % (наследственный случай) наблюдается премутация по сравнению с 0,3 % женщин в общей популяции

Amenorrhea



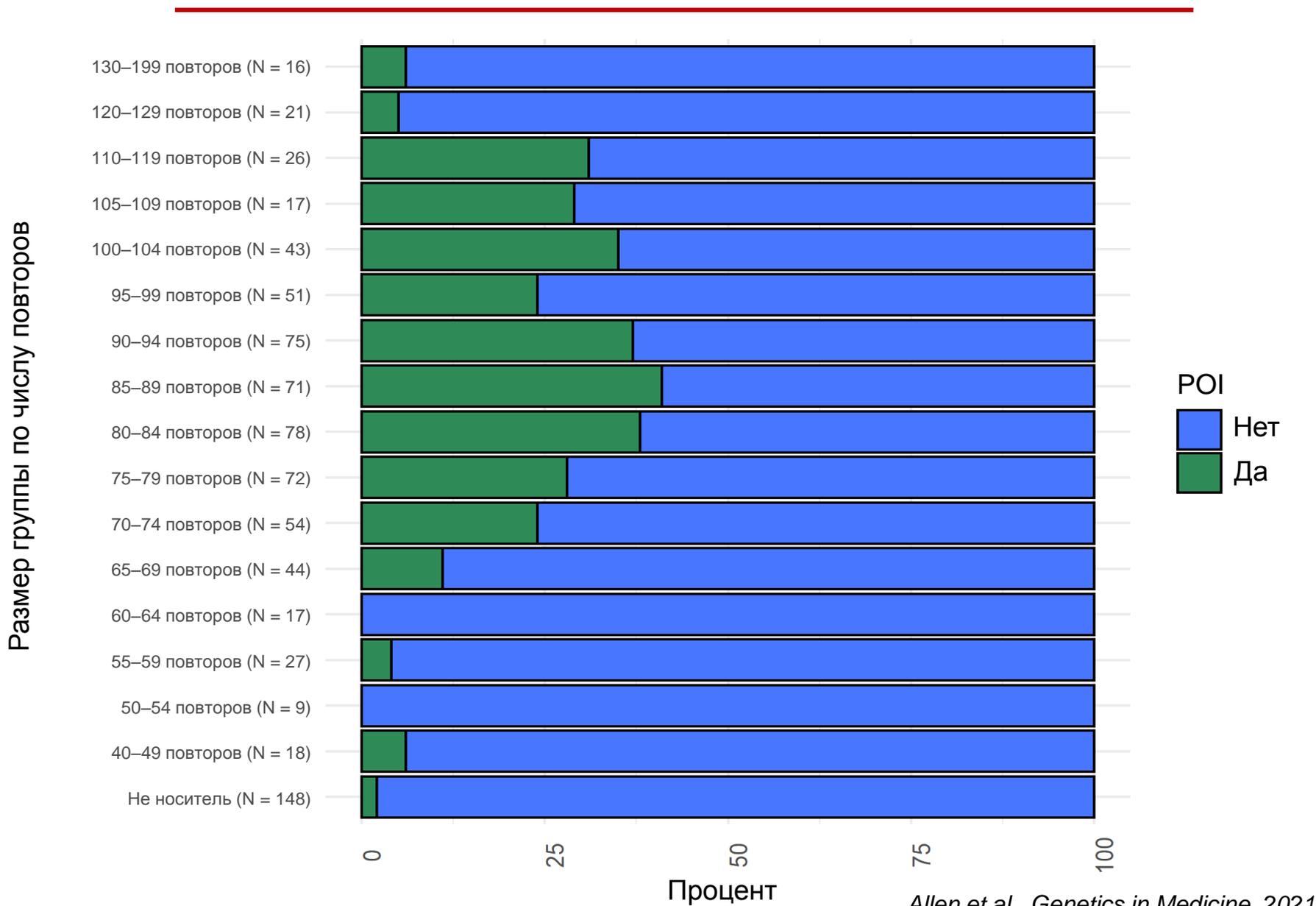
Симптомы ФХРОИ

- **Нарушения менструального цикла в начале репродуктивного периода жизни**
 - Цикл может быть коротким, нестабильным или с перерывами
- **Изменения гормонального профиля:**
 - повышение ФСГ,
 - снижение АМГ.
- **Клинические симптомы, связанные с менопаузой** (например приливы, перепады настроения, атрофия влагалища)
- **Субфертильность и бесплодие**
 - Сниженный ответ на гормональную стимуляцию
 - Возможность беременности

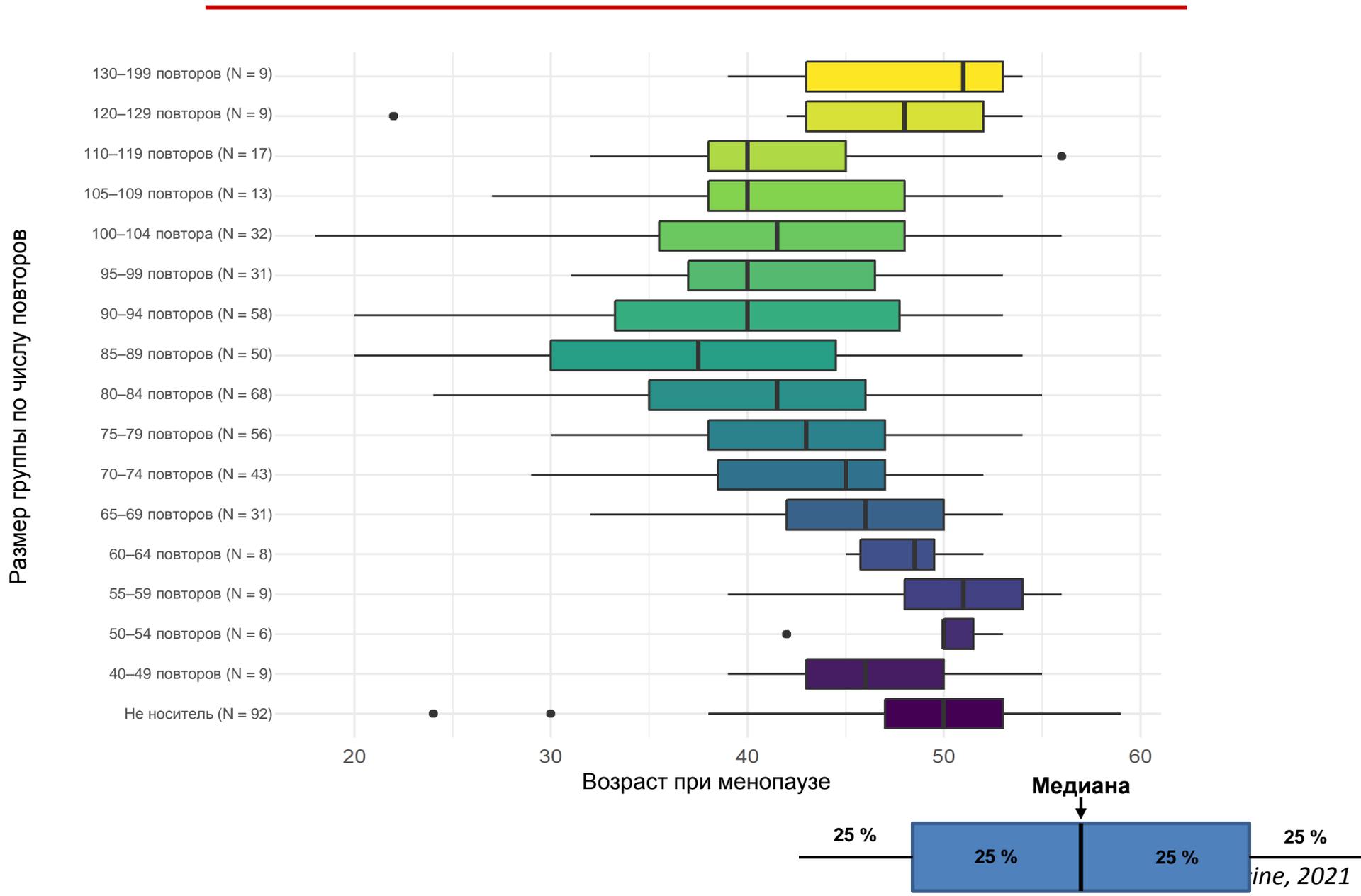
Не все женщины с премутацией страдают от синдрома FXPO Каковы факторы риска?

- Длина повторов в гене *FMR1*
- Курение
- Гены-модификаторы

Средний размер последовательности повтора в состоянии премутации влечет за собой высокий риск развития синдрома первичной овариальной недостаточности (POI) (n = 741 женщин)



Средний размер последовательности повтора в состоянии премутации влечет за собой высокий риск раннего наступления менопаузы (N = 507 женщин)



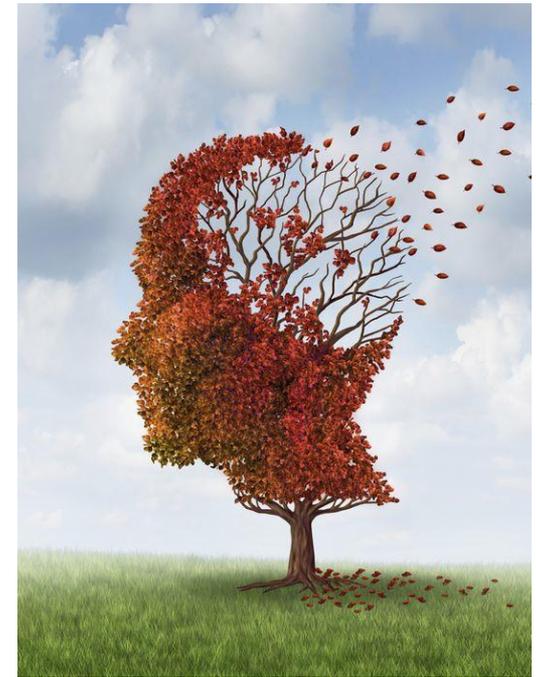
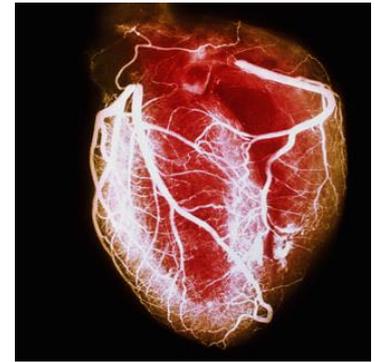
Не все женщины с премутацией страдают от синдрома FXPOI

Каковы факторы риска?

- ***Длина повтора гена FMR1***: самый высокий риск у премутации среднего диапазона
- **Курение**: менопауза наступает примерно на 1 год раньше
- **Прочие гены**:
 - средний возраст менопаузы родственников 1-й степени родства
 - модификация по вариантам, связанным с естественным возрастом в менопаузе и с синдромом FXPOI

Последствия синдрома FXPOI для здоровья

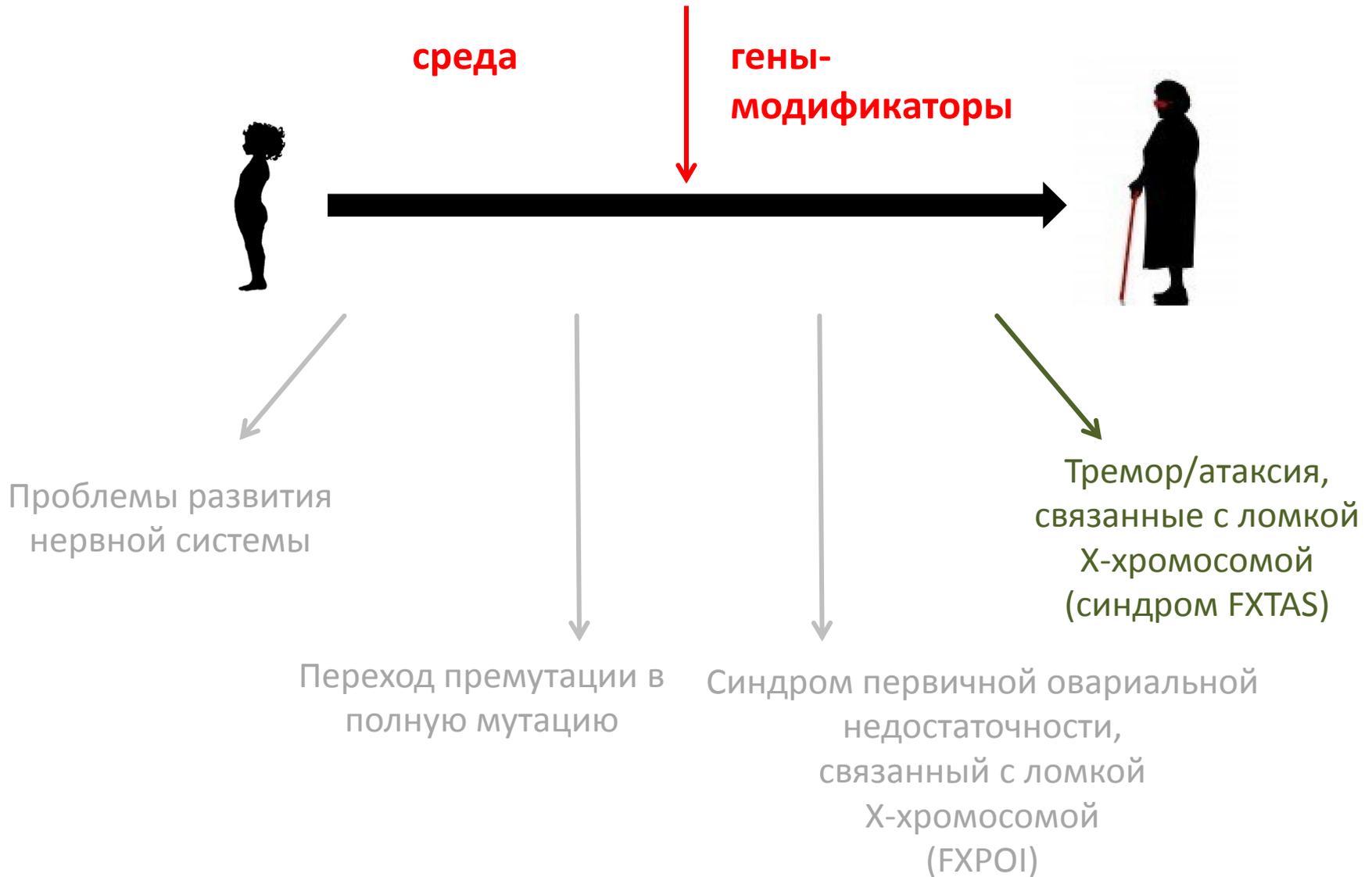
- **Бесплодие**
- **Влияние на качество жизни**
 - Приливы, повышенная потливость ночью
 - Вагинальная атрофия
 - Перепады настроения
- **Повышенный риск:**
 - ранней смертности,
 - сердечно-сосудистых заболеваний,
 - раннего снижения когнитивных функций,
 - остеопороза.



Вмешательство: защитите себя сами — помогите себе и научите своего врача

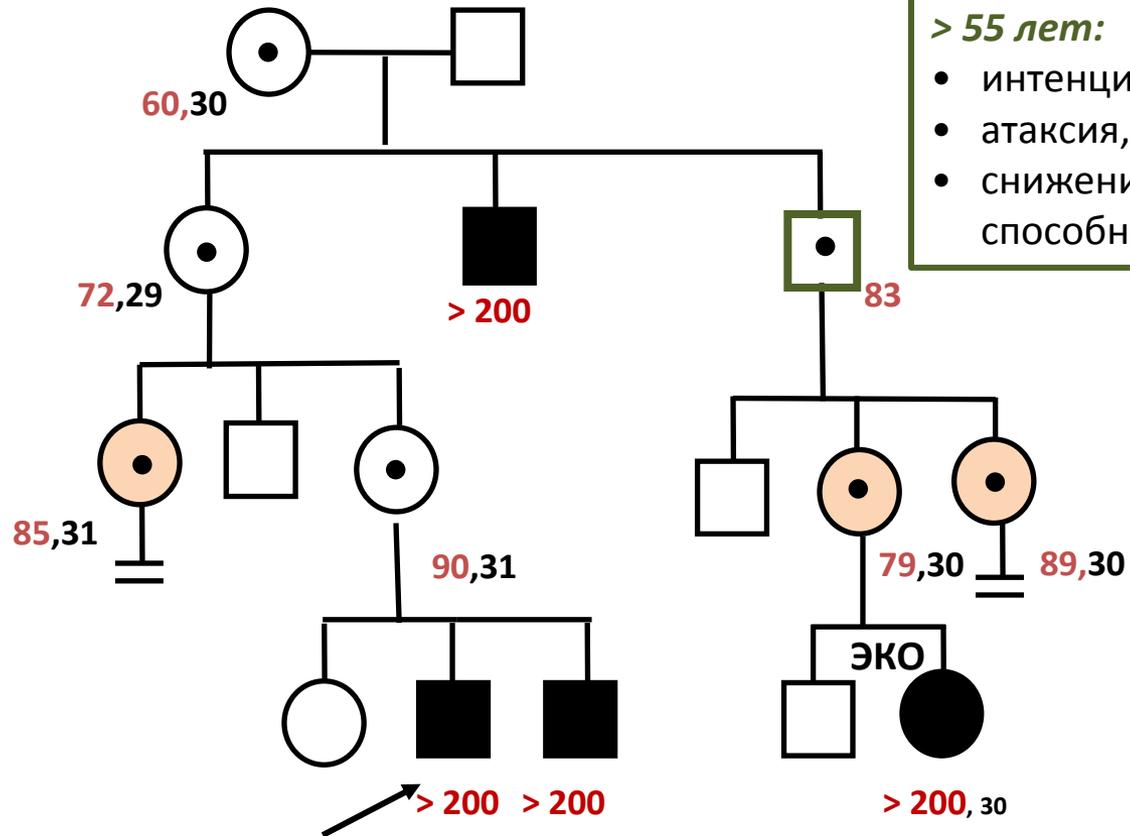
- **Откажитесь от сигарет**
- **Женщины с диагнозом FХРОI:**
 - начните гормон-заместительную терапию;
 - пройдите обследование для измерения плотности костной ткани (рентгеновская денситометрия);
 - пользуйтесь контрацептивами для предотвращения нежелательной беременности.
- **Женщины с премутацией, но без симптомов синдрома FХРОI:**
 - следите за менструальным циклом;
 - нормализуйте уровень гормонов АМГ и ФСГ;
 - расскажите о синдроме FХРОI врачу-терапевту;
 - подумайте о сохранении фертильности.

Клинические последствия премутации разнообразны и имеют существенное значение





Тремор/атаксия, ассоциированные с ломкой X-хромосомой (синдром FXTAS)





Синдром FXTAS у женщин по сравнению с мужчинами

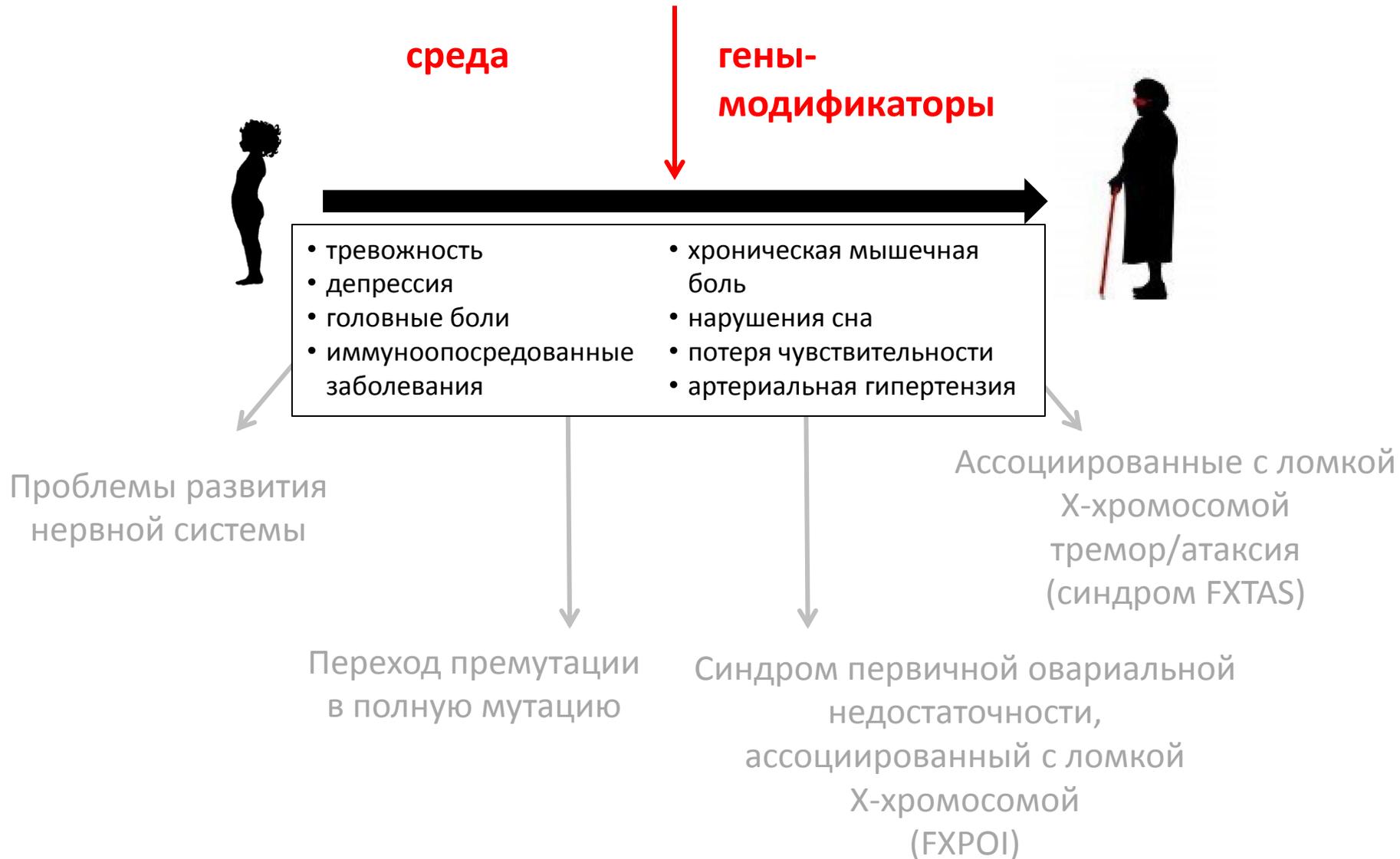
| | |
|-----------------------------|--|
| Пожизненная пенетрантность: | ниже: 8–17 % по сравнению с 40 % у мужчин |
| Тяжесть: | более умеренная, но широкого диапазона |
| Проявление: | похожие невропатологические симптомы похожие результаты МРТ дополнительные симптомы? (аутоиммунный тиреоидит, фибромиалгия) |



Не все женщины с премутацией страдают от синдрома FXTAS Каковы факторы риска?

- Размер последовательности повторов:
 - выглядит как линейная ассоциация;
 - > 70 повторов — самый высокий риск.
- Коэффициент X-инактивации
- Наличие прочих неврологических расстройств в семье, указывающих на модифицирующие гены

Клинические последствия премутации разнообразны и имеют существенное значение



У большинства женщин с премутацией отмечаются немногочисленные нарушения, однако у некоторых наблюдаются серьезные заболевания



Кластерный анализ позволил выделить 8 групп, исходя из частоты проявления симптомов

(зеленый цвет: очень редко (< 10 %) ... красный: очень часто (> 60 %))

| | Немного-численные | Головные боли | Нарушения сна | Психическое здоровье | Симптомы синдрома FXTAS | FXROI | | |
|---|-------------------|---------------|---------------|----------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|--------------------|
| | | | | | | Немного-численные | Психическое здоровье | Комплекс симптомов |
| Тревожность | Green | Light Green | Orange | Red | Green | Orange | Red | Red |
| Депрессия | Light Green | Yellow | Orange | Red | Orange | Yellow | Red | Orange |
| Социофобия | Green | Green | Orange | Yellow | Light Green | Green | Orange | Orange |
| ОКР | Green | Green | Orange | Green | Green | Light Green | Yellow | Orange |
| СДВГ | Green | Green | Orange | Orange | Green | Green | Orange | Yellow |
| Трудности в обучении | Green | Yellow | Yellow | Light Green | Green | Light Green | Yellow | Yellow |
| Мигрень | Green | Red | Orange | Orange | Orange | Green | Red | Orange |
| Головная боль напряжения | Light Green | Orange | Orange | Red | Green | Light Green | Orange | Red |
| Заболевания височно-нижнечелюстного сустава | Green | Green | Orange | Orange | Green | Light Green | Green | Orange |
| Апноэ во сне | Green | Green | Red | Light Green | Light Green | Green | Yellow | Yellow |
| Нарушения сна | Green | Light Green | Red | Yellow | Light Green | Orange | Orange | Red |
| Синдром беспокойных ног | Light Green | Orange | Orange | Light Green | Yellow | Green | Yellow | Yellow |
| Хроническая мышечная боль | Green | Green | Orange | Light Green | Green | Green | Light Green | Red |
| Фибромиалгия | Green | Green | Orange | Light Green | Green | Green | Yellow | Red |
| Синдром хронической усталости | Green | Green | Yellow | Green | Green | Light Green | Yellow | Red |
| Тремор | Green | Green | Orange | Light Green | Red | Light Green | Green | Yellow |
| Атаксия | Green | Light Green | Orange | Light Green | Red | Light Green | Green | Orange |
| Невропатия | Light Green | Light Green | Orange | Red | Red | Green | Yellow | Orange |
| Синдром раздраженного кишечника | Light Green | Yellow | Yellow | Red | Light Green | Light Green | Green | Red |
| Остеопороз | Green | Light Green | Orange | Green | Orange | Orange | Yellow | Yellow |
| Гипотиреоз | Light Green | Light Green | Orange | Light Green | Orange | Light Green | Orange | Yellow |
| Артериальная гипертензия | Yellow | Light Green | Orange | Light Green | Orange | Light Green | Orange | Light Green |

Вмешательство: до тех пор, пока не появятся препараты направленного действия, проводится симптоматическое лечение

Женщины с премутацией находятся в сложных условиях:

- снижайте стресс с помощью терапии на основе осознанности, йоги, физической активности;
- обратитесь за помощью для облегчения симптомов депрессии или тревожности;
- будьте в курсе и обучайте вашего врача: новые исследования создают возможности для нового вмешательства.

**Примите участие в клинических исследованиях и
будьте в курсе событий**



**INTERNATIONAL
FRAGILE X
PREMUTATION
REGISTRY**

ENROLL NOW

International Fragile X Premutation Registry

<https://fragilex.org/our-research/projects/premutation-registry/>

Здоровье женщин и пременопауза: сердце семьи

