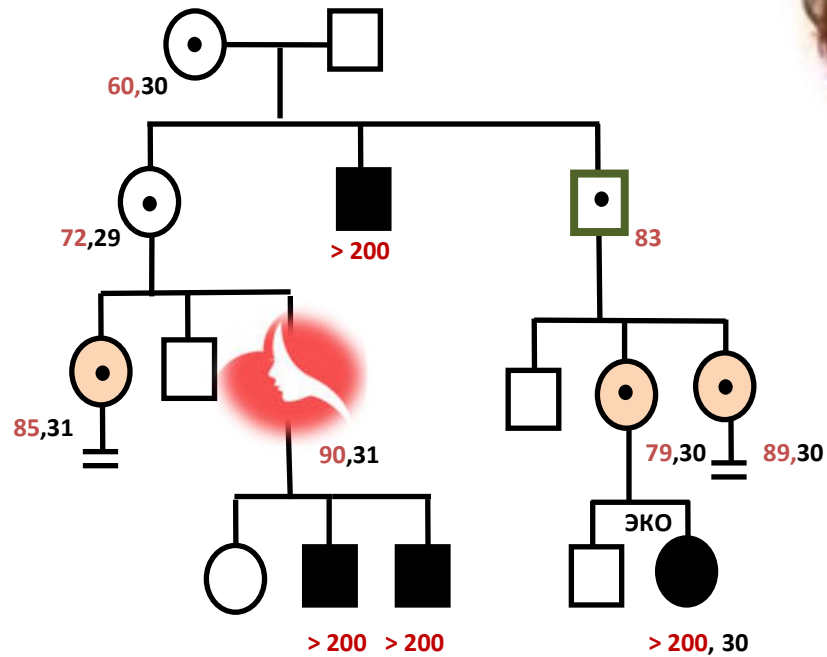
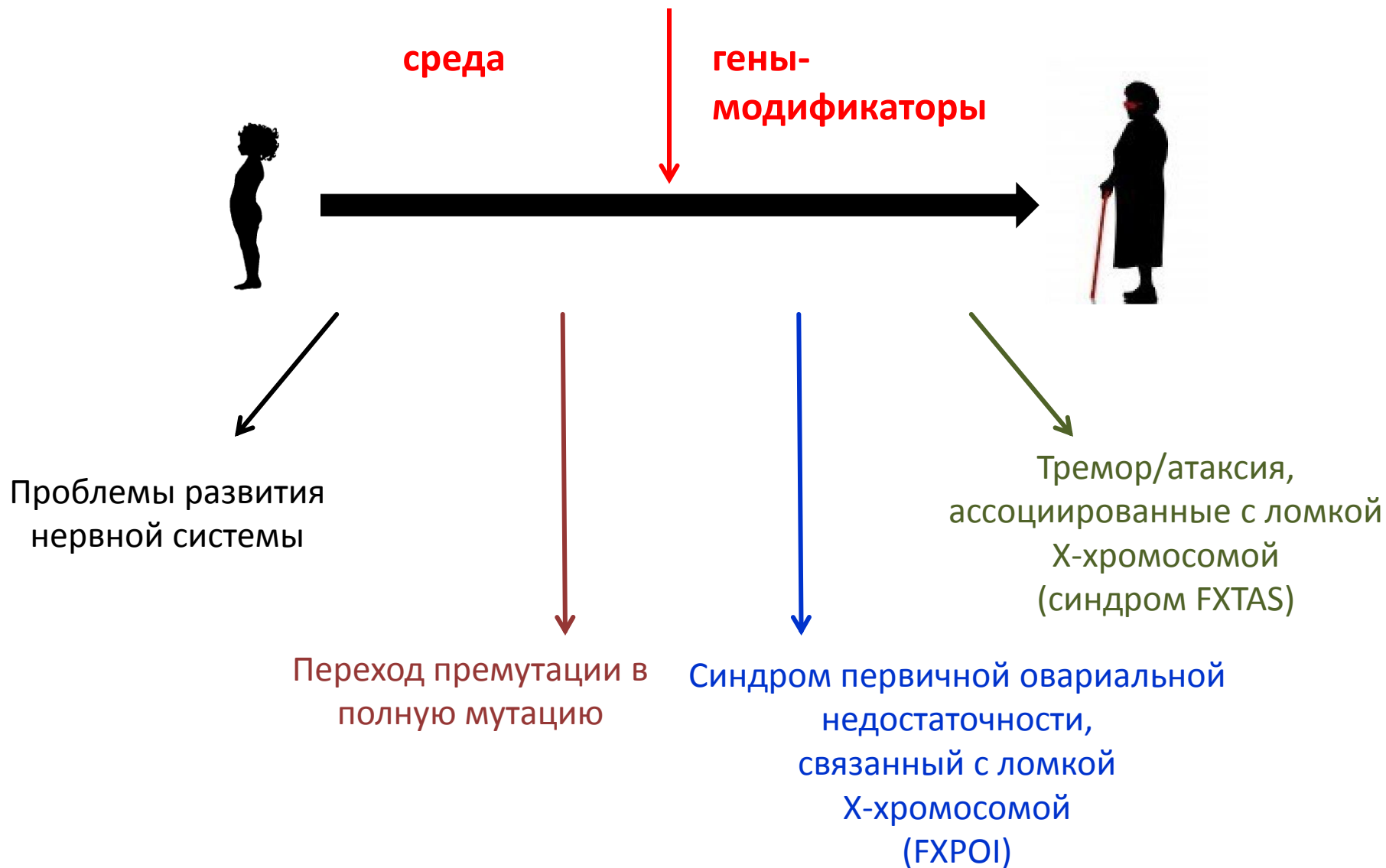


Здравье женщин и преумтация: сердце семьи





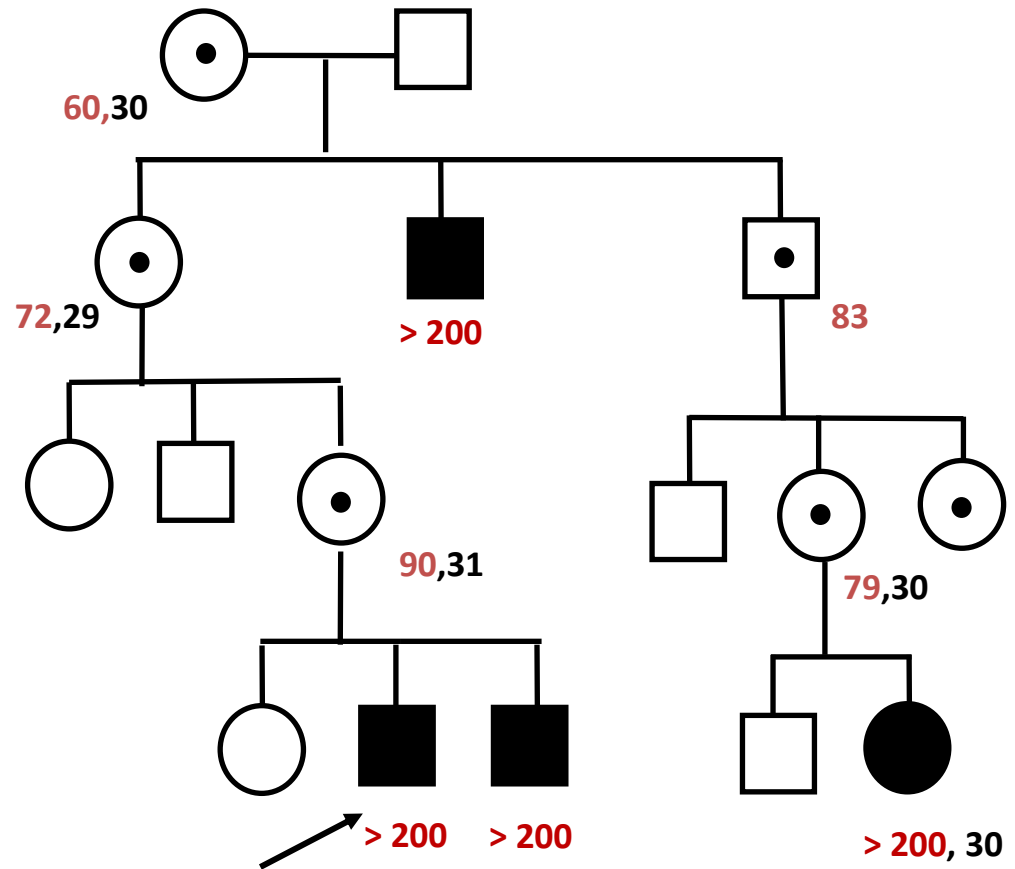
Клинические последствия премутации разнообразны и имеют существенное значение



Наследование синдрома ломкой X-хромосомы

1. X-сцепленное доминантное наследование

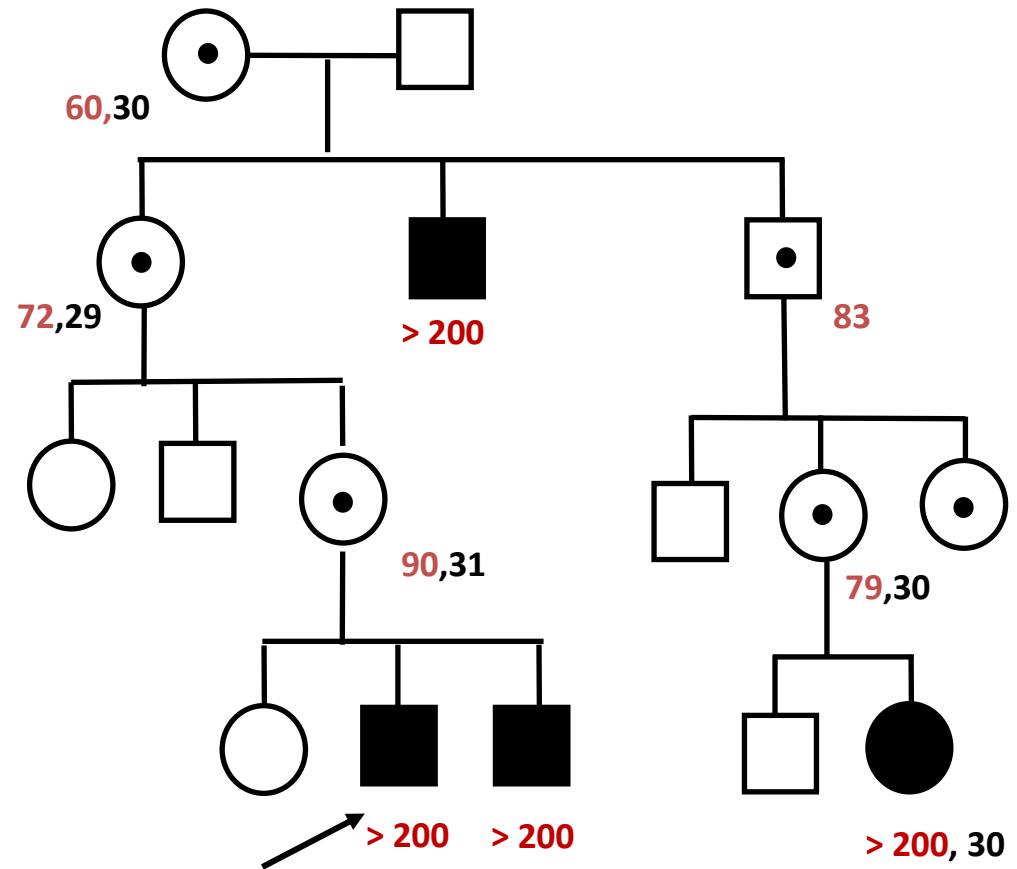
- Женщины-носители:
50 % риск наследования детьми
- Мужчины-носители:
100 % риск наследования дочерьми
0 % сыновьями



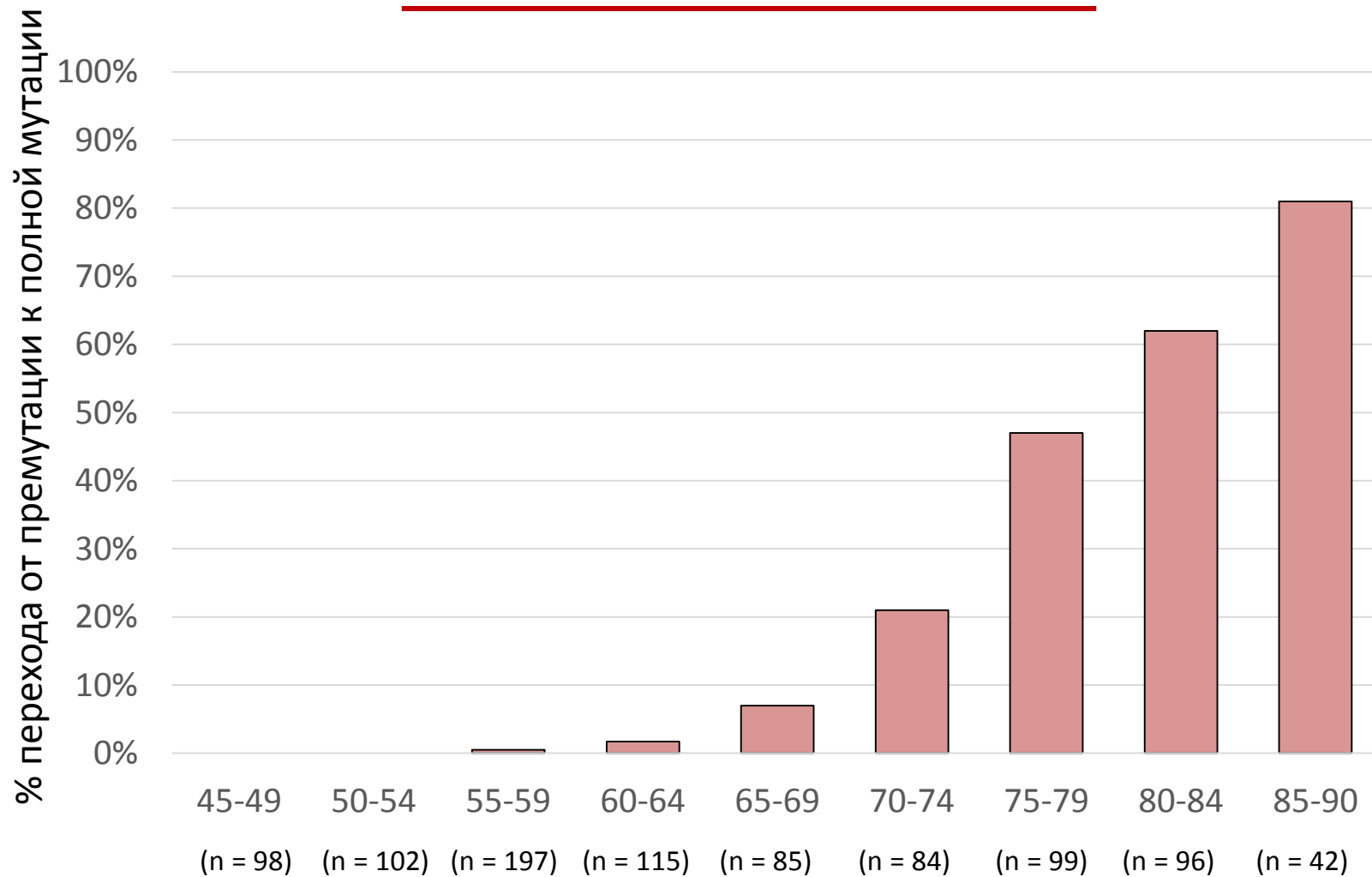
Наследование синдрома ломкой X-хромосомы

2. Динамическая экспансия повторов

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

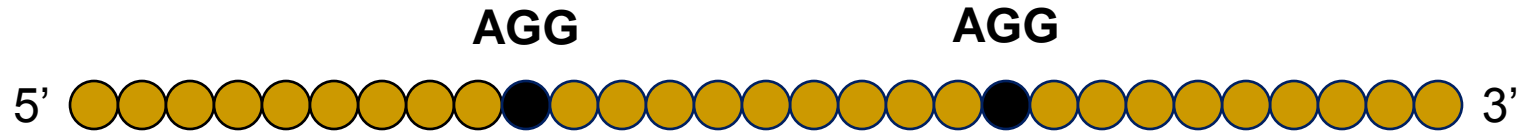
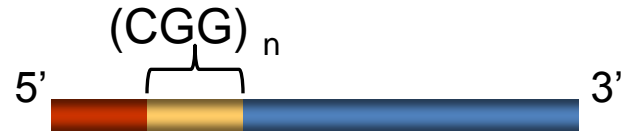


Экспансия премутации до полной мутации зависит от размера последовательности повторов у матери

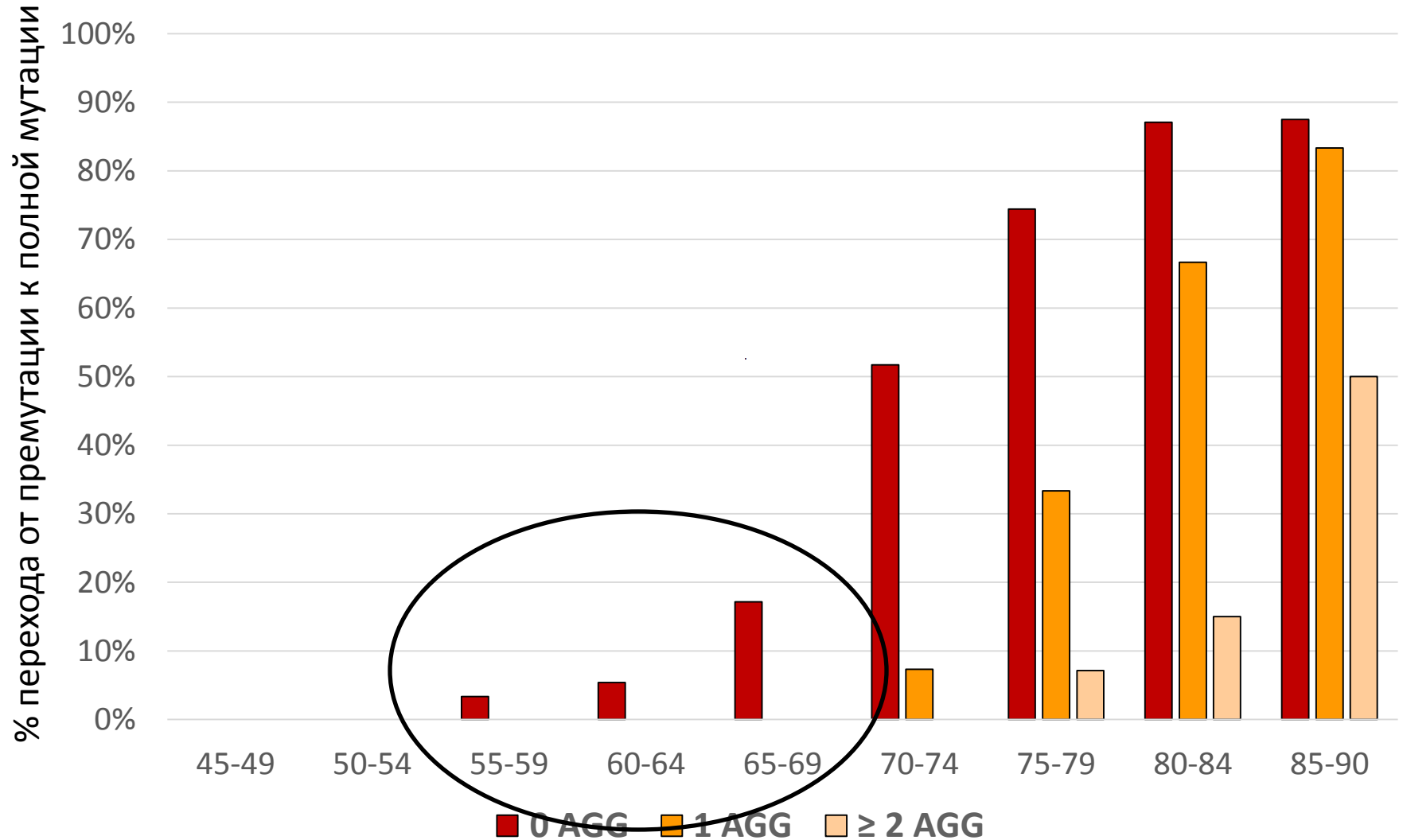


Размер последовательности повторов у матери

Структура повтора влияет на стабильность мутации



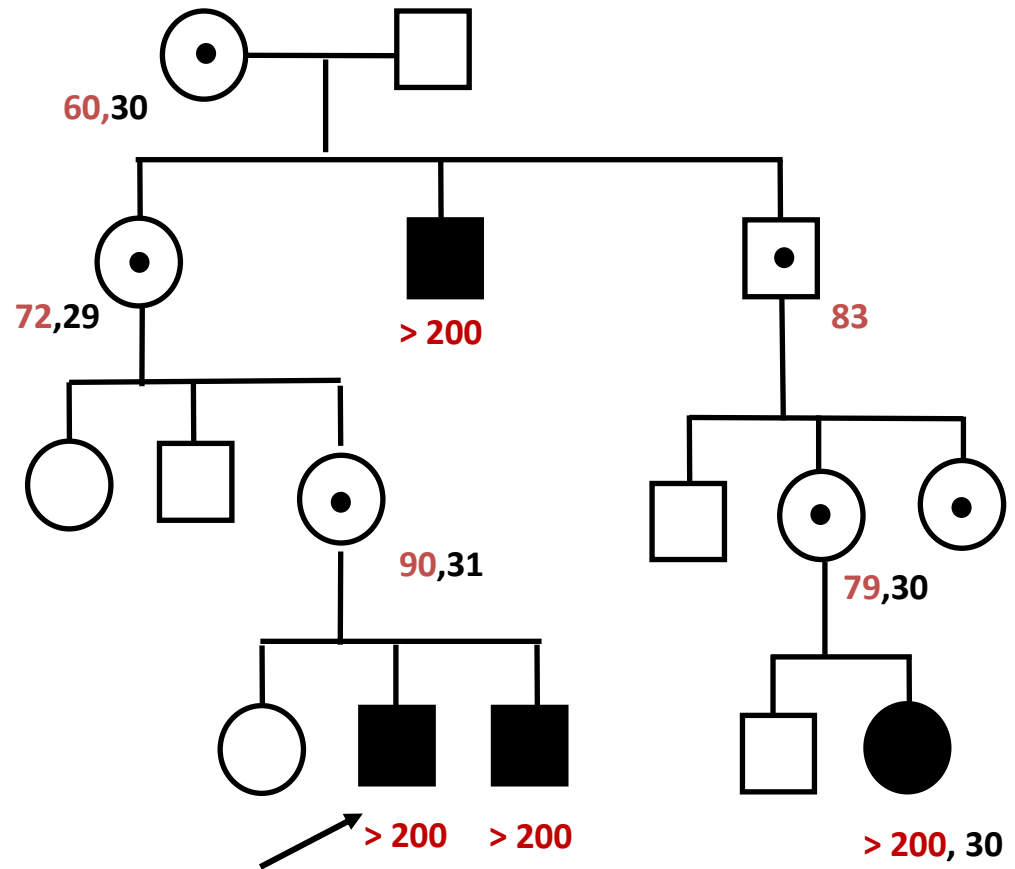
Экспансия премутации до полной мутации зависит от размера последовательности повторов у матери и AGG-прерываний



Наследование синдрома ломкой X-хромосомы

2. Динамическая экспансия повторов

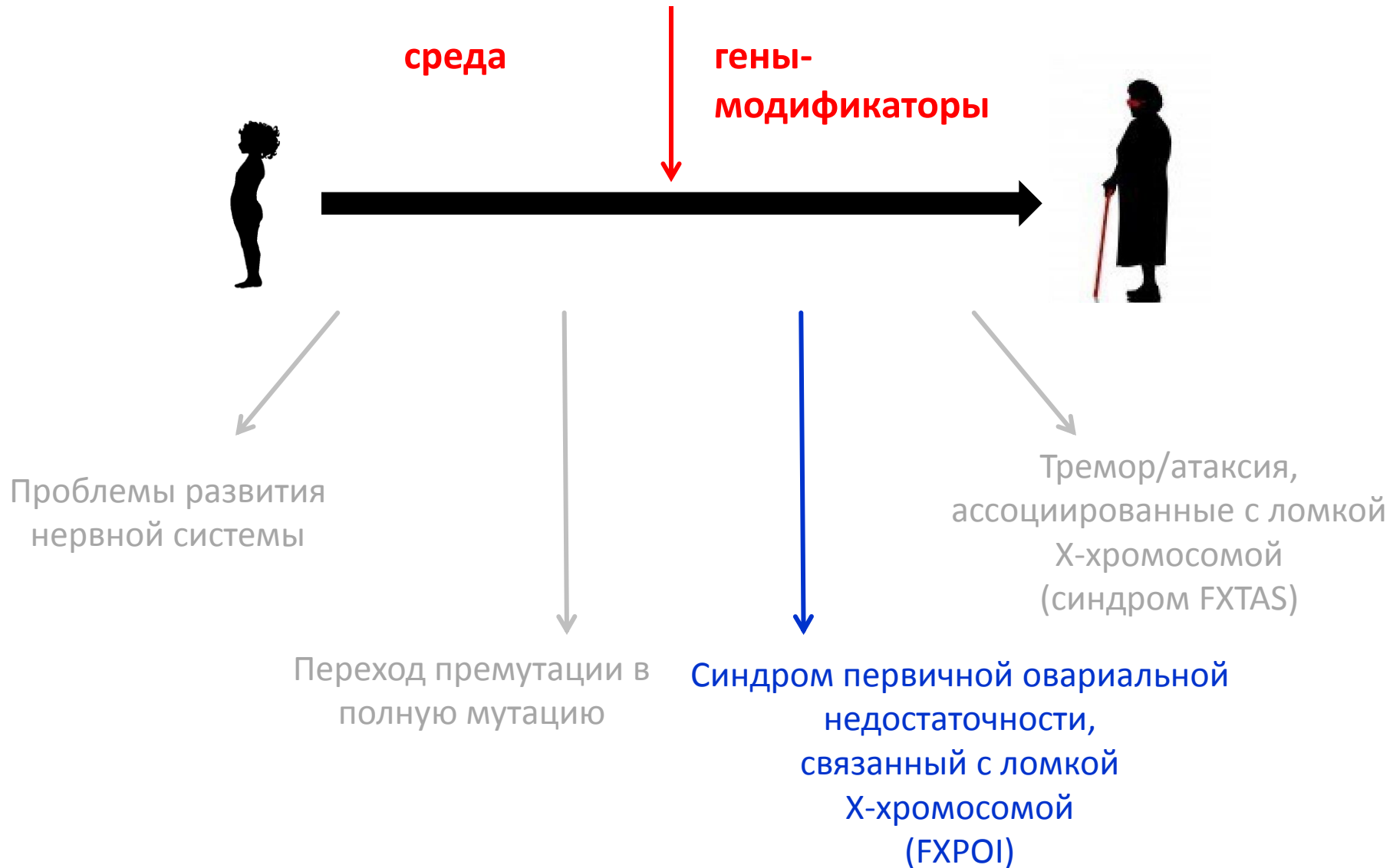
- **Женщины-носители**
 - Риск развития заболевания от премутации до полной мутации
 - Зависит от размера последовательности повтора
 - «Антиципация»
- **Мужчины-носители**
 - Экспансия и сокращение
 - Изменения в размере последовательности не столь большие



Вмешательство: генетическое консультирование

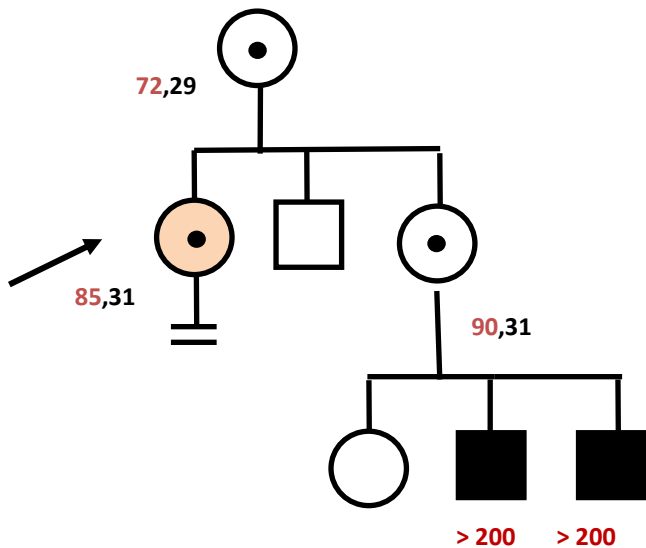
- Понимание механизма наследования
- Тестирование носителя на размер последовательности повтора и наличие AGG-прерываний
- Пренатальное тестирование
- Каскадный скрининг

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

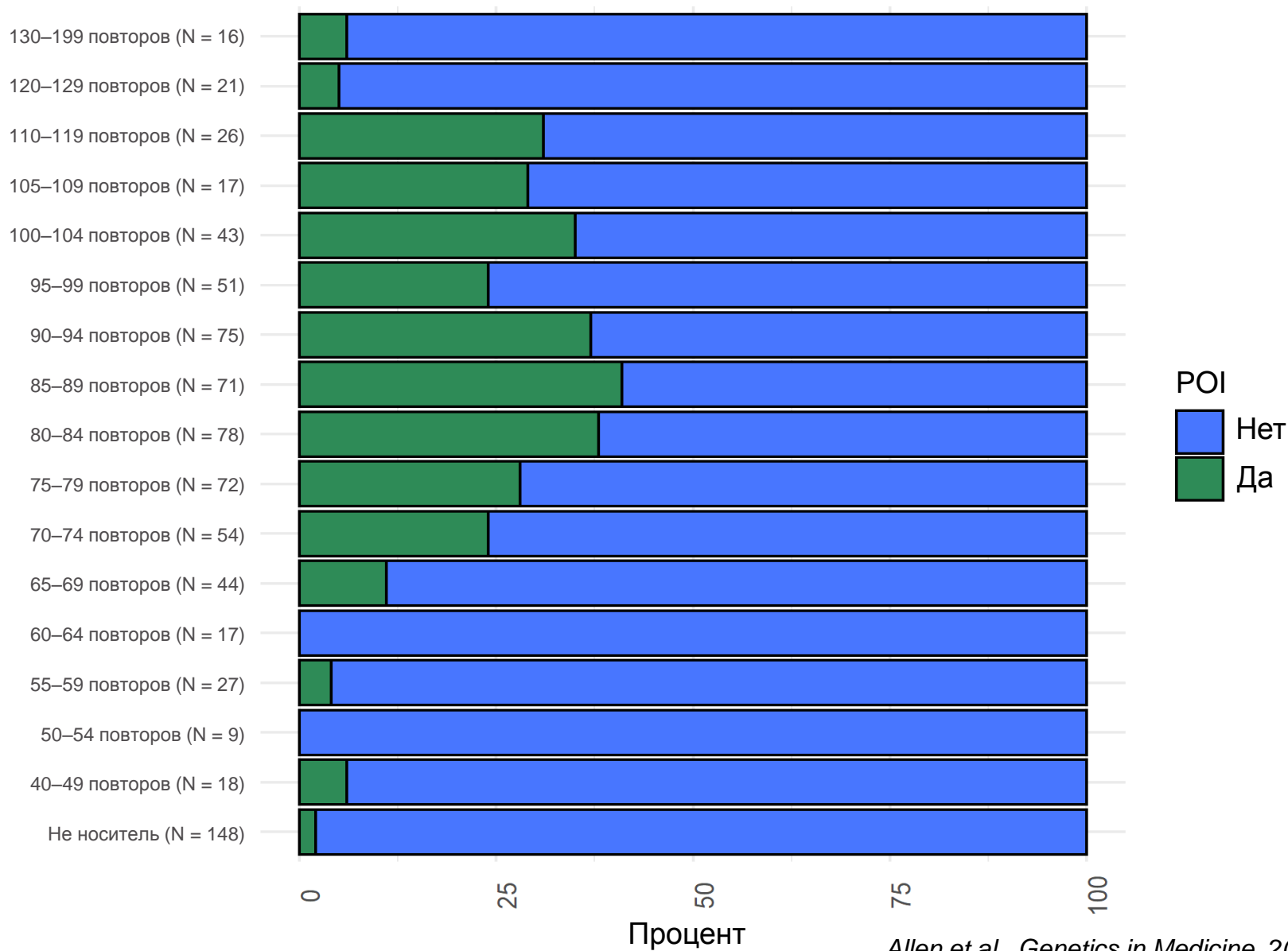
- **Нарушения менструального цикла в начале репродуктивного периода жизни**
 - Цикл может быть коротким, нестабильным или с перерывами
- **Изменения гормонального профиля:**
 - повышение ФСГ,
 - снижение АМГ.
- **Клинические симптомы, связанные с менопаузой** (например приливы, перепады настроения, атрофия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

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

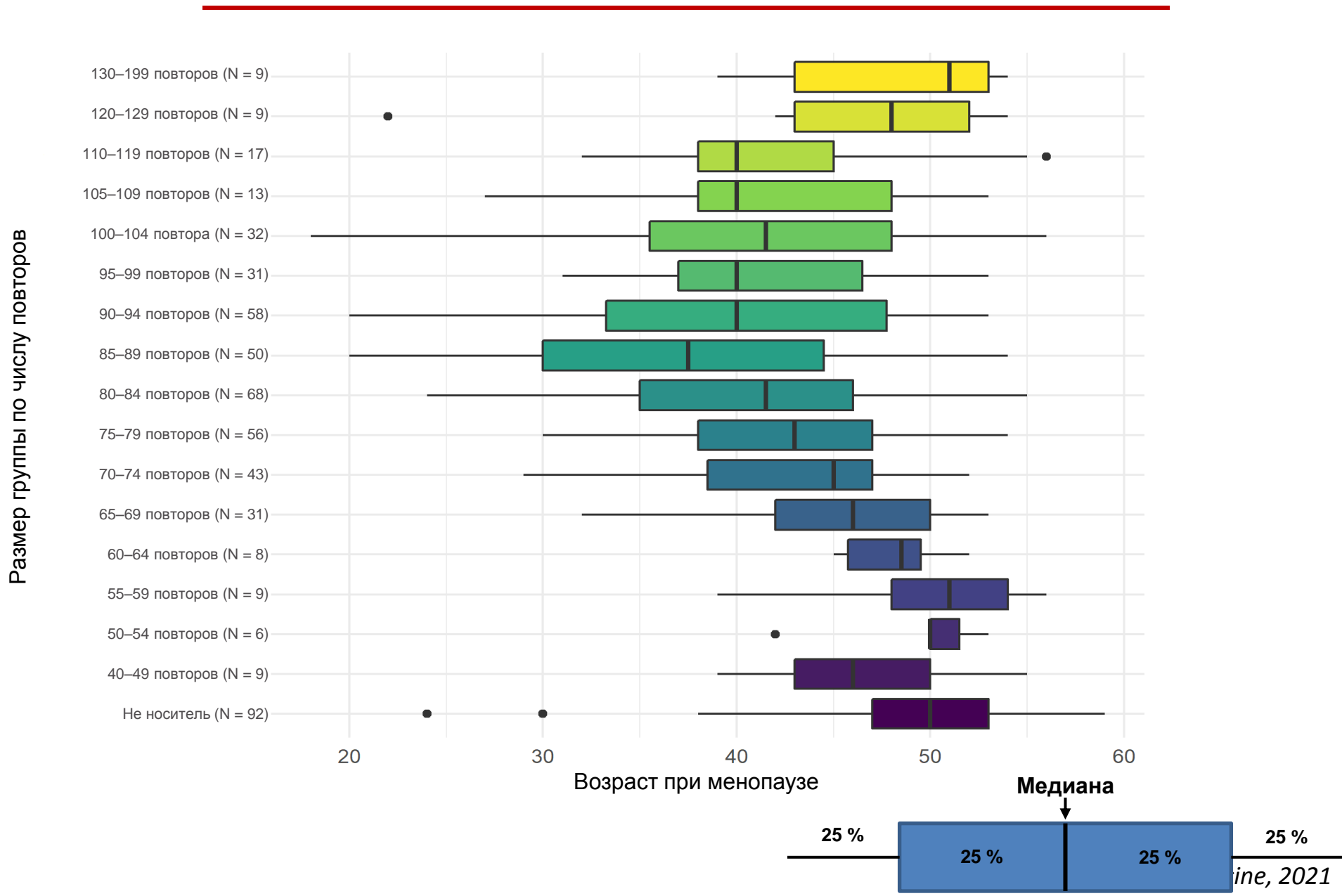
- Длина повторов в гене *FMR1*
- Курение
- Гены-модификаторы

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

Размер группы по числу повторов



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



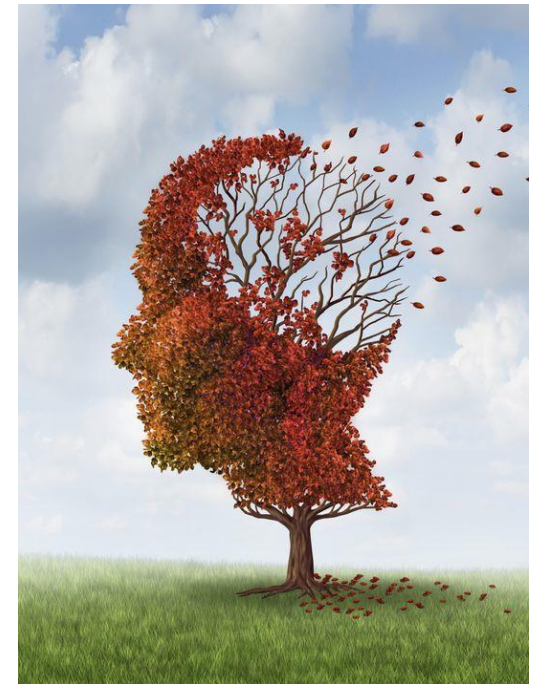
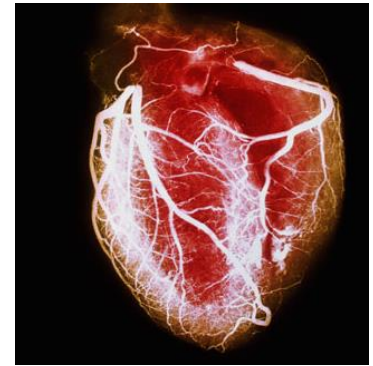
Не все женщины с премутацией страдают от синдрома FXPOI

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

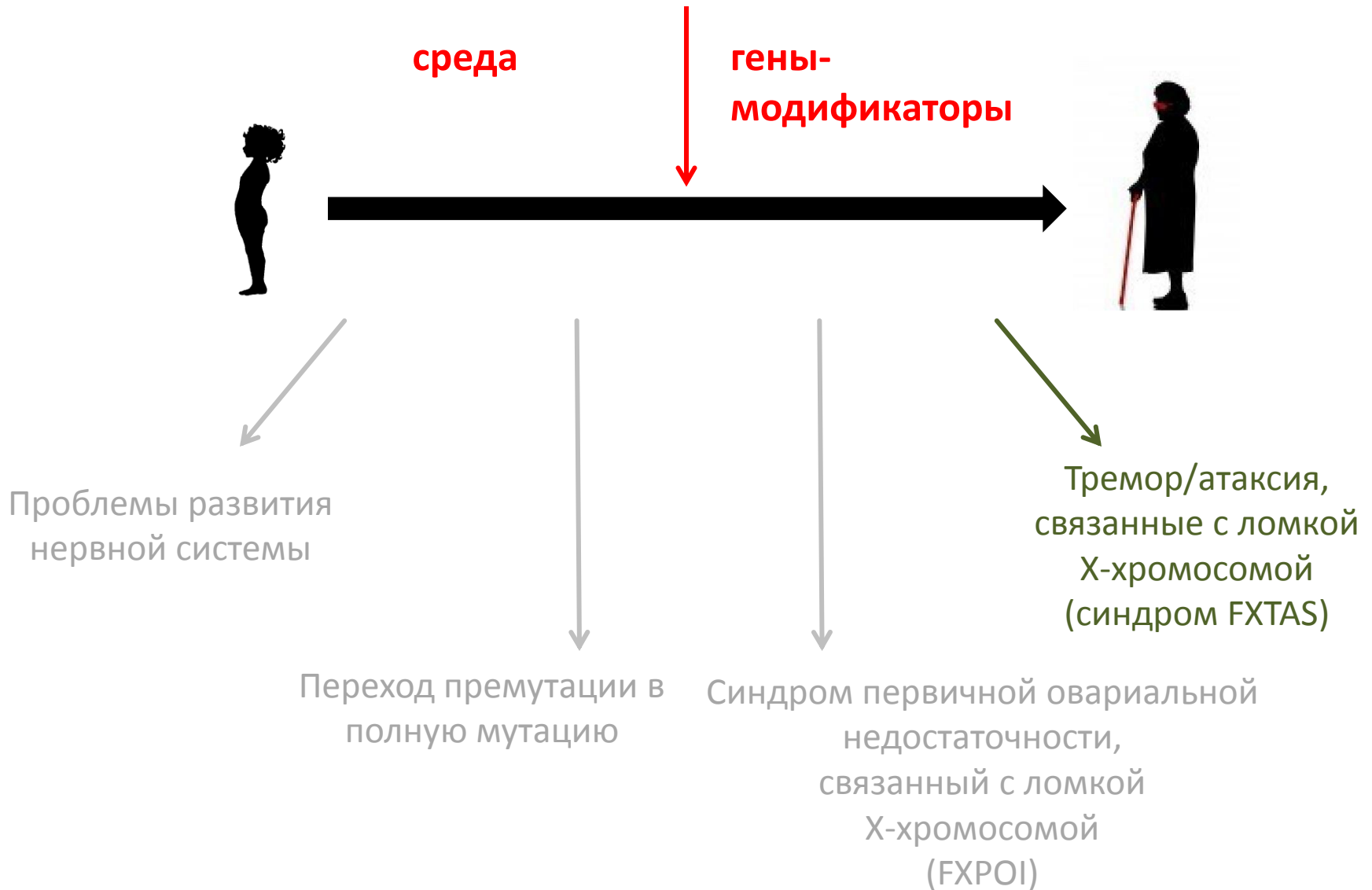
- **Бесплодие**
- **Влияние на качество жизни**
 - Приливы, повышенная потливость ночью
 - Вагинальная атрофия
 - Перепады настроения
- **Повышенный риск:**
 - ранней смертности,
 - сердечно-сосудистых заболеваний,
 - раннего снижения когнитивных функций,
 - остеопороза.



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

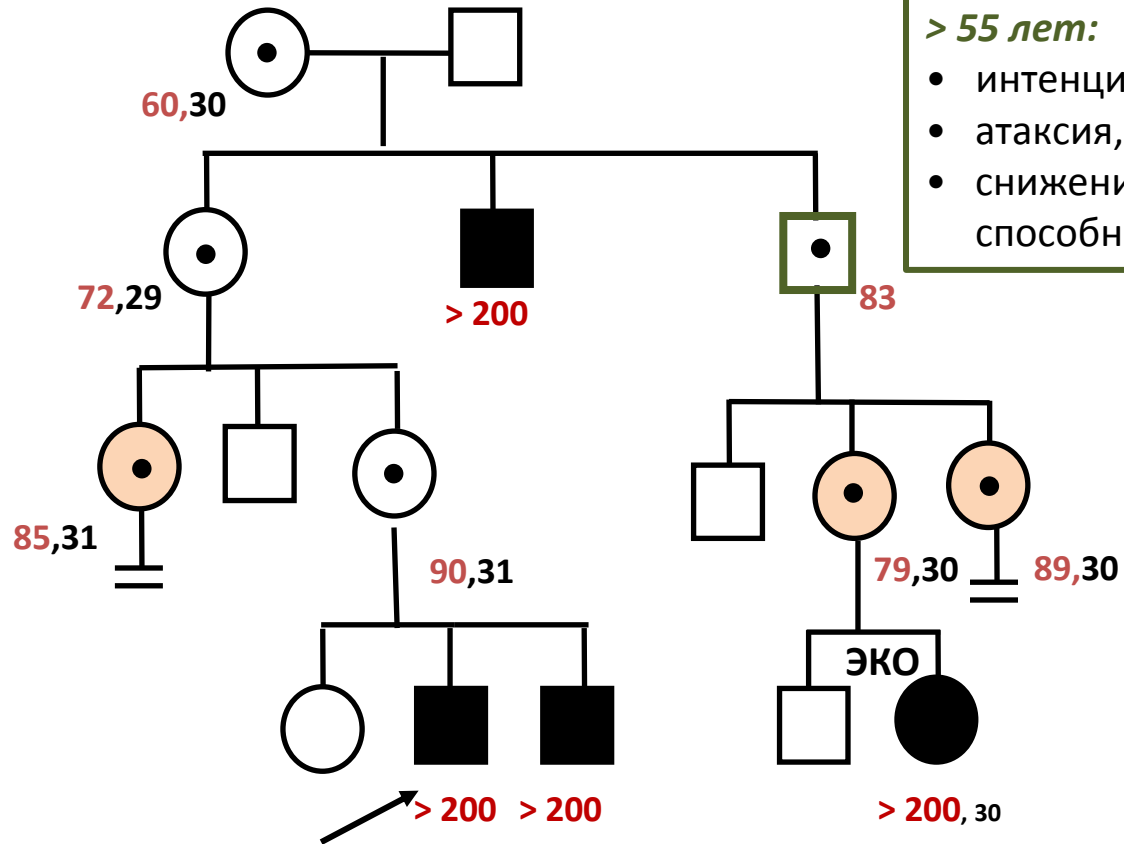
- **Откажитесь от сигарет**
- **Женщины с диагнозом FХРОI:**
 - начните гормон-заместительную терапию;
 - пройдите обследование для измерения плотности костной ткани (рентгеновская денситометрия);
 - пользуйтесь контрацептивами для предотвращения нежелательной беременности.
- **Женщины с премутацией, 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

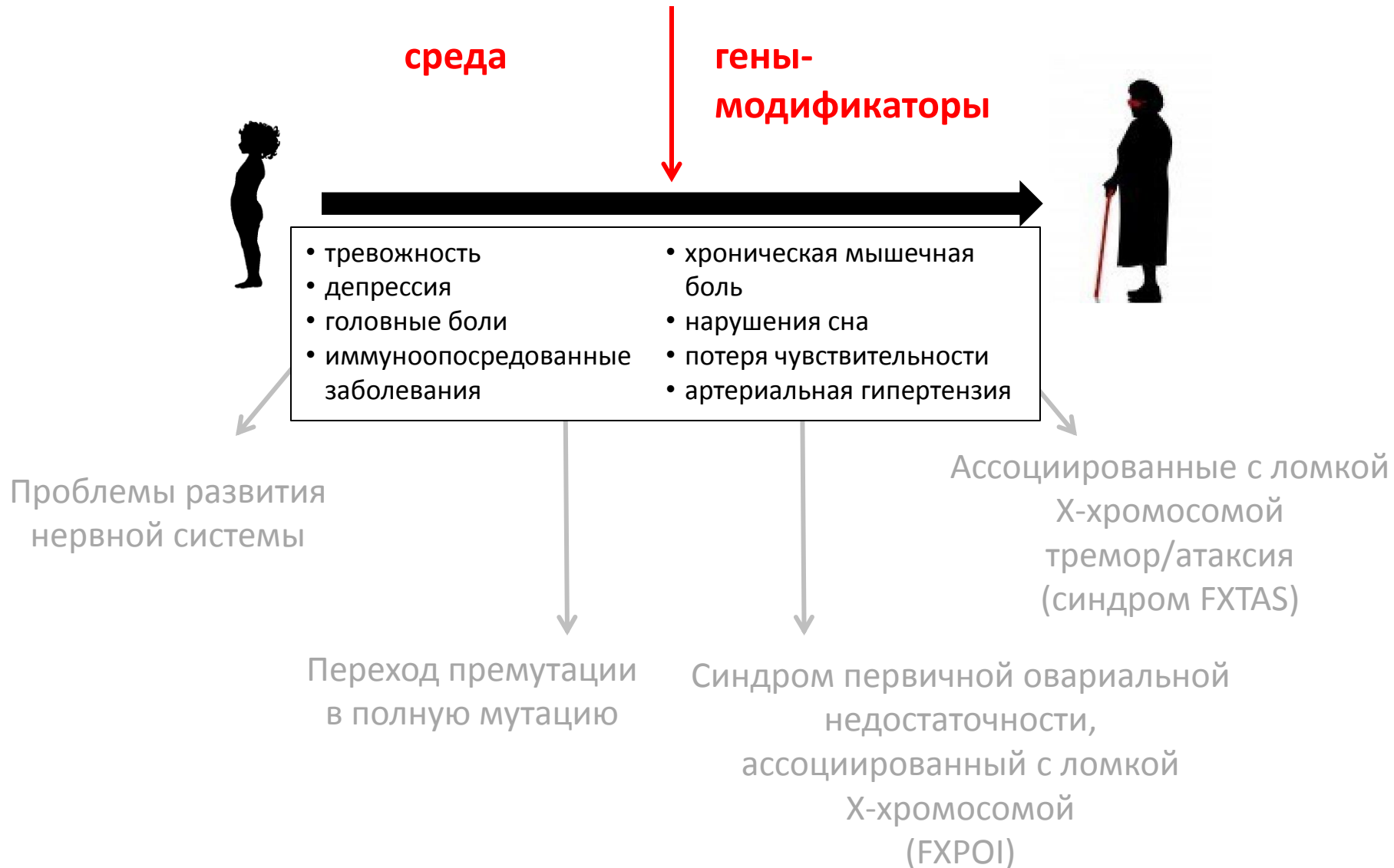
Пожизненная пенетрантность:	ниже: 8–17 % по сравнению с 40 % у мужчин
Тяжесть:	более умеренная, но широкого диапазона
Проявление:	похожие невропатологические симптомы похожие результаты МРТ дополнительные симптомы? (аутоиммунный тиреоидит, фибромиалгия)



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	ФХРОІ		
						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

