

Гетерогенность клинической картины при синдромах, ассоциированных с динамическими мутациями гена *FMR1*

© Д.С. ПЕРЕВЕРЗЕВА, С.А. ТЮШКЕВИЧ, Н.Л. ГОРБАЧЕВСКАЯ, У.А. МАМОХИНА, К.К. ДАНИЛИНА

ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия

Резюме

Представлено подробное описание клинической картины нарушений, ассоциированных с геном *FMR1*, расположенном на длинном плече хромосомы X. Наиболее частые мутации гена *FMR1* связаны с увеличением числа тринуклеотидных повторов в его промоторе. Количество повторов в диапазоне 55-200 принято называть премутацией, более 200 — полной мутацией. Первый раздел настоящей статьи посвящен синдрому умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (синдром FX), вызываемому полной мутацией гена *FMR1*. Дана подробная характеристика особенностей клинической картины у людей с этим синдромом. Второй раздел содержит информацию о состояниях, связанных с премутацией гена *FMR1*, которая неизбежно наблюдается у родственников ребенка с синдромом FX по линии матери (чаще всего — мать, бабушка). Описаны общие, наиболее часто встречающиеся симптомы у взрослых и детей (субклинические нарушения познавательной сферы, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности), синдром тремора и атаксии (FXTAS) и синдром преждевременного истощения яичников (FXPOI). Последний раздел статьи посвящен описанию существующих на настоящий момент скрининговых опросников, которые позволяют заподозрить синдром FX у ребенка. Также представлены основные вопросы, которые необходимо задавать членам семьи, для того чтобы выявить риск наличия премутации.

Ключевые слова: синдром FX, ген *FMR1*, полная мутация, премутация, умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, синдром преждевременного истощения яичников, синдром тремора и атаксии.

Сведения об авторах:

Переверзева Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>

Как цитировать:

Переверзева Д.С., Тюшкевич С.А., Горбачевская Н.Л., Мамохина У.А., Данилина К.К. Гетерогенность клинической картины при синдромах, ассоциированных с динамическими мутациями гена *FMR1*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):70-78. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907170>

Heterogeneity of clinical characteristics of *FMR1*-related disorders

© D.S. PEREVERZEVA, S.A. TYUSHKEVICH, N.L. GORBACHEVSKAYA, U.A. MAMOKHINA, K.K. DANILINA

Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia

Abstract

The objective of this study is to provide a detailed description of clinical characteristics of disorders associated with *FMR1* gene, which is located on the long arm of chromosome X. The most frequent *FMR1* mutations are related to CCG-repeat expansion in the promoter region: premutation (from 55 to 200), full mutation (more than 200 repeats). The first section of the article is devoted to the fragile X mental retardation syndrome (FX syndrome) caused by *FMR1* full mutation. The clinical characteristics of FX syndrome are presented. The second section provides information about specific phenotypes associated with *FMR1* premutation that can be observed in maternal relatives (grandmother, mother's siblings, grandfather) of the child. The most frequent symptoms that observed in premutation carriers are mild cognitive impairment, ASD, ADHD in children, fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in older carriers, fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI) in women. The last section provides information about screening diagnostic instruments that help to identify the risk of fragile X syndrome. It also presents the key questions to be asked to family members in order to identify the risk of the premutation.

Keywords: FX Syndrome, *FMR1* gene, full mutation, premutation, mental disability, ASD, fragile X-associated primary ovarian insufficiency, fragile X-associated tremor/ataxia syndrome.

Автор, ответственный за переписку: Переверзева Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>

Corresponding author: Pereverzeva D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>

Information about the authors:

Pereverzeva D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>

To cite this article:

Pereverzeva DS, Gorbachevskaya NL, Tyushkevich SA, Mamohina UA, Danilina KK. Clinical heterogeneity of FMR1 gene dynamic mutations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):70-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907170>

Наиболее известным в педиатрической практике синдромом, ассоциированным с мутацией гена *FMR1*, является синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, или синдром Мартина—Белл (далее — синдром FX, или FXS от английского fragile X syndrome). Ген *FMR1* расположен на длинном плече X-хромосомы. Наиболее частые мутации гена связаны с экспансией числа копий тринуклеотидных CGG-повторов в его промоторе. При увеличении количества повторов более 200 запускается ряд эпигенетических механизмов, которые приводят к ингибированию транскрипции этого гена и нарушению экспрессии белка FMRP. Синдром FX характеризуется тяжелой умственной отсталостью, расстройствами аутистического спектра, нарушениями социальной адаптации. Клиническая картина заболевания намного тяжелее в гемизиготном состоянии, т.е. у лиц мужского пола, что связано с наличием у женщин второй копии X-хромосомы. Частота встречаемости в популяции синдрома FX составляет приблизительно 1 случай на 4000. Характерно, что среди детей с недифференцированными формами умственной отсталости и аутизмом распространенность синдрома очень высока и составляет 6% [1].

Состояние, при котором количество CGG-повторов превышает нормативные показатели (больше 55), но не достигает порогового значения (200), принято называть премутацией. Распространенность премутации очень высока и по различным оценкам составляет от 1:130 до 1:250 среди лиц женского пола, 1:280 до 1:810 среди лиц мужского пола [2]. Количество повторов при премутации является нестабильным, имеет тенденцию к увеличению в последующих поколениях, что и становится причиной появления *полной* мутации и развития картины синдрома FX. Долгое время считалось, что премутация сама по себе не несет никаких патологических последствий, а лишь является источником нестабильности гена. Однако в последние десятилетия было показано, что при премутации имеется свой профиль нарушений, симптомы которого можно условно разделить на четыре группы: нарушения развития детского возраста (негрубые отклонения когнитивного развития, расстройства аутистического спектра — РАС, синдром дефицита внимания и гиперактивности — СДВГ), нарушения репродуктивной функции и другие соматические проблемы у женщин (синдром первичной овариальной недостаточности — FXPOI, гипотиреоз), нейродегенеративные нарушения в старшем возрасте (синдром тремора и атаксии — FXTAS, чаще у мужчин), психоэмоциональные проблемы (депрессия, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство).

Характерно, что в последнее время когнитивные и поведенческие изменения при премутации и полной мутации

стали описывать как некоторый континуум [3]. Несмотря на то что нарушения развития при полной мутации несравнимо тяжелее, чем при премутации, профиль развития отдельных способностей может быть схожим. Сближают эти два состояния также сдвиг поведения в сторону спектра аутизма. Особняком стоят нейродегенеративные и соматические нарушения, возникающие во взрослом возрасте у людей с премутацией, и совершенно не характерные для людей с полной мутацией. Предполагается, что развитие этих заболеваний не связано со снижением экспрессии белка FMRP, а обусловлено другим патогенетическим механизмом (возможно, увеличением транскрипта гена *FMR1*).

Настоящая статья посвящена описанию полиморфизма клинической картины при состояниях, ассоциированных с динамическими мутациями гена *FMR1*. Сначала мы остановимся на синдроме FX, вызванном полной мутацией гена *FMR1*. Поскольку считается, что нарушения развития при этом синдроме обусловлены отсутствием или грубым дефицитом белка FMRP, его проявления можно считать ядерными для данного патогенетического механизма. Далее мы перейдем к описанию фенотипа премутации и связанных с ней проблем со здоровьем и развитием. На наш взгляд, такое единое, «сквозное» описание состояний, ассоциированных с мутациями гена *FMR1*, имеет свои преимущества. Во-первых, такой подход открывает возможность для оценки фенотипических проявлений при различной степени действия патогенетического механизма. Помимо этого, следует помнить, что случаи премутации и полной мутации обычно встречаются внутри одной семьи в разных ее поколениях. При этом все симптомы, наблюдаемые в расширенной семье, удастся связать воедино только при рождении мальчика с полной мутацией. С этой точки зрения большое значение приобретает знание тех признаков, сочетание которых может свидетельствовать о наличии наследуемой генетической мутации в семейном анамнезе, даже если каждый из симптомов по отдельности не имеет большого диагностического веса.

Повышение осведомленности врачей разных профилей о синдромах, ассоциированных с мутациями гена *FMR1*, будет в значительной мере способствовать своевременной постановке правильного диагноза, первичной профилактики рождения ребенка с тяжелой формой нарушения развития.

Состояния, ассоциированные с полной мутацией гена *FMR1*

Патогенез синдрома FX

Синдром FX является первым описанным синдромом, вызываемым нестабильностью гена *FMR1*. Механизм раз-

вития заболевания связан с локальным гиперметилованием промотора гена *FMR1*, что в свою очередь становится причиной дефицита белка FMRP и, как следствие, нарушения нейрогенеза.

FMRP-белок представляет собой РНК-связывающий белок, циркулирующий в клетке между ядром и цитоплазмой. Наибольшая экспрессия FMRP отмечается в тканях мозга, в первую очередь в дендритных шипиках. Считается, что FMRP регулирует трансляцию приблизительно $\frac{1}{3}$ всех белков пост- и пресинаптического протеома [4]. Это указывает на его важную роль в развитии и поддержании нейронных контактов. При его отсутствии имеет место избыточная дендритная (локальная) трансляция, которая отрицательно влияет на работу синапсов.

Клиническая картина синдрома FX

К фенотипическим особенностям людей с синдромом FX следует относить удлиненное лицо, большие уши, выступающий лоб, загнутый кончик носа, высокое арочное небо, страбизм и астигматизм, макроорхизм после пубертата, гиперэластичность кожи [1].

Когнитивное развитие. Главным клиническим проявлением синдрома является интеллектуальное недоразвитие и РАС. У большинства пациентов мужского пола IQ не превышает 50 баллов. При этом когнитивное развитие имеет свой специфический профиль, характерный для всех детей с FXS и не меняющийся с возрастом. Так, значительные трудности вызывают задания на зрительно-пространственную и зрительно-моторную координацию, числовые операции, субтесты, выполнение которых построено на сукцессивном способе обработки информации, задачи на планирование и переключение внимания [5, 6]. На этом фоне относительно сохранными могут являться словарный запас, долговременная память, способности к распознаванию лиц и эмоций, незавершенных изображений. Разброс показателей интеллектуального развития среди людей с полной мутацией невелик. Исключение составляют случаи мозаицизма. Различают два вида мозаицизма — количественный и «мозаицизм по метилированию». Количественный мозаицизм означает, что в части клеток число повторов увеличено до состояния полной мутации, в части до премутации (20—40% пациентов с синдромом FX). Мозаицизм по метилированию предполагает, что в каких-то клетках ген метилирован, а в каких-то нет, хотя во всех клетках имеется полная мутация гена (3%). В целом для людей с мозаичным синдромом FX характерны более высокие показатели интеллекта (70 и выше). Случаи количественного мозаицизма сближают этих пациентов с людьми с премутацией [7, 8].

Более вариативной является картина когнитивных нарушений у женщин-носительниц синдрома. Так, в исследовании В. de Vries и соавт. (1996) было показано, что средний показатель общего интеллекта в группе женщин с полной мутацией составил 74 балла. Среди женщин с полной мутацией 71% имели индекс интеллекта менее 85 баллов, 50% — менее 70 баллов [9]. По результатам другого исследования [10], только 15% девочек 7—15 лет, имеющих полную мутацию, имеют индекс невербального интеллекта более 85 баллов, 40% — между 70 и 85, 45% — менее 70. Вместе с тем, несмотря на различия в степени интеллектуальных нарушений у лиц мужского и женского пола, профиль нарушений достаточно схожий. К слабым сторонам развития следует относить кратковременную слухоречевую память,

абстрактное мышление, исполнительные функции, пространственные представления, арифметические операции. Относительно сохранными могут оказаться симультанный способ обработки информации, зрительное восприятие, ситуативная память.

Речевое развитие. Динамика речевого развития наряду с аутистическими симптомами является одним из наиболее нестабильных признаков синдрома. У большинства детей, имеющих полную мутацию, в той или иной степени наблюдаются речевые нарушения. Фразовая речь обычно появляется с выраженной задержкой, к 4 годам. Вместе с тем степень нарушений может быть различной. У части детей экспрессивная, рецептивная и прагматическая сторона речи соответствуют аналогичным показателям у детей более младшего возраста или у детей с другими формами интеллектуальной недостаточности аналогичного уровня развития ментальных способностей [11, 12].

В других исследованиях были получены противоположные результаты, согласно которым речевое развитие может расходиться с тем уровнем, который можно ожидать, исходя из ментального возраста ребенка. В целом было показано, что нарушения речевого развития ассоциированы с выраженностью аутистической симптоматики [13—15]. Чем сильнее выражены аутистические проявления, тем хуже развита речь. В исследовании [16] было показано, что при выполнении заданий, инструкции к которым были намеренно неадекватными, подростки и юноши с синдромом FX намного реже, чем здоровые дети более младшего возраста, сообщали собеседнику о своем непонимании задания. Эти особенности коррелировали с уровнем понимания речи. Чем лучше испытуемые понимали обращенную речь, тем чаще они сообщали о затруднениях, с которыми сталкивались. Связь с аутистическим профилем в данной работе не рассматривалась, но в качестве гипотезы можно предположить, что фактором, оказывающим взаимное влияние на эти два речевых аспекта, могут быть именно нарушения коммуникации, характерные для аутизма. Подтверждением этой гипотезы могут служить исследования, показавшие корреляцию между степенью аутистических расстройств и уровнем рецептивной речи [17].

Важно также отметить, что речь людей с синдромом FX в большинстве случаев обладает рядом специфических особенностей. Сюда относится ускоренный темп, тенденции к автоматическим повторам отдельных слов, персеверациям. С чем связаны различия в речевом развитии, от чего зависит степень, в которой ребенок овладевает речью, на настоящий момент неизвестно [1].

Аутистические расстройства. Синдром FX принято считать коморбидным аутизму. В 60% случаев дети с этим синдромом демонстрируют поведенческие признаки, достаточные для диагноза «расстройства аутистического спектра», а поведенческий фенотип 30% детей полностью удовлетворяют критериям для постановки более узкого диагноза «аутизм» [18].

Интересной является динамика аутистической симптоматики в течение жизни. Так, в лонгитюдном исследовании [19] при диагностике аутистических расстройств в возрасте 8,5—9 лет 54,8% мальчиков и 41,5% девочек с полной мутацией были отнесены к диагностической группе РАС. При повторной диагностике (через 2,5 года) уже 80,6% мальчиков были отнесены к этой диагностической группе. При этом число девочек в группе РАС значительно не изменилось. Общий процент детей, которые при повторном изме-

рении были отнесены к группе РАС, составил 60%. При этом отрицательная динамика в наибольшей степени касалась социально-коммуникативных навыков и не затрагивала стереотипные формы поведения и интересов. В этом было наиболее значимое отличие между детьми с синдромом FX, попавшими в группу РАС, и детьми с идиопатическим аутизмом. У последних, напротив, обнаруживалось усиление симптоматики в разделе стереотипных форм поведения. Данные результаты частично могут объясняться техникой проведения обследования. Если при первичном тестировании в 50% случаев использовался модуль 2, а в 50% — модуль 3, то при повторной диагностике 80% детей обследованы при помощи модуля 3. Модуль 3 опирается на более развитую фразовую речь, в связи с чем, навыки социального обмена также в большей степени начинают рассматриваться в контексте речевой коммуникации. В связи с этим акцент в диагностике сдвигается с невербальных форм общения на вербальные. Т.е. в данном случае, мы опять подходим к мысли о связанности и взаимозависимости нарушений речевого развития и аутистического профиля в картине синдрома FX.

Особенности поведения. Лица мужского пола, имеющие синдром FX, часто демонстрируют выраженную гиперактивность, импульсивность и нарушения внимания [20]. Однако степень нарушений регуляции поведения также неодинакова. У части детей наблюдается выраженная гиперактивность, которая становится существенным препятствием для обучения и овладения различными навыками. У других детей подобный симптомокомплекс не так выражен.

Эмоционально-личностные особенности. Для детей с FXS характерен высокий уровень социальной тревожности. Часто они испытывают трудности при удержании глазного контакта, демонстрируют избегающее поведение в социальных ситуациях. Характерно, что в отличие от идиопатического аутизма при синдроме FX стабильность глазного контакта во многом зависит от привычности обстановки, в которой находится ребенок, степени его комфорта и доверия человеку, с которым он взаимодействует. В ряде случаев избегание зрительного контакта носит характер чрезмерной застенчивости, вызванной высокой социальной тревогой [20].

Было показано, что среди детей, подростков и взрослых обоих полов с FXS 82,5% соответствуют критериям по крайней мере одного тревожного расстройства, а у 58,3% — нескольких таких расстройств. Гораздо большее число испытуемых имели те или иные проявления тревожных расстройств, не достигающие, однако, клинической выраженности. Наиболее частыми тревожными расстройствами среди испытуемых были специфические фобии (64,9% мужчин и 51,4% женщин), социальная фобия (34,5% мужчин и 39,5% женщин) и селективный мутизм (28,1% мужчин и 25,3% женщин) [21].

Таким образом, на настоящий момент считается, что клиническая картина синдрома FX определяется отсутствием или выраженным дефицитом белка FMRP. Поскольку ген *FMR1*, отвечающий за синтез FMRP, расположен в X-хромосоме, синдром тяжелее проявляется у лиц мужского пола. Клиническая картина заболевания определяется умственным снижением, аутистическими признаками и рядом особенностей физического фенотипа. Коэффициент интеллекта у мальчиков и мужчин с FXS варьирует в диапазоне от 45 до 55 баллов. Известные на сегодняшний день случаи более мягкой картины интеллектуального не-

Таблица 1. Риск развития синдрома FX (полная мутация гена *FMR1*) у ребенка в зависимости от количества CGG-повторов у матери [22]

Премутация. Количество CGG-повторов у матери	Риск увеличения количества CGG-повторов до уровня полной мутации у ребенка, %
55—59	3,7
70—79	31,1
90—99	80,1
100—140+	94—100

доразвития связаны с мозаичным характером заболевания. У женщин разброс по уровню развития когнитивной сферы существенно больше за счет наличия второй копии X-хромосомы. Гораздо менее однозначным является социальное и речевое развитие у людей с FXS. Известно, что до 50% детей с FXS полностью удовлетворяют критериям для постановки диагноза аутизма. Еще 30% могут быть отнесены к группе РАС. Как оказалось, степень аутистических расстройств коррелирует с уровнем речевого развития у детей с FXS. В целом следует отметить, что разброс показателей речевого развития также достаточно велик. У части детей речь не формируется вовсе, у части уровень вербальной коммуникации соответствует невербальному интеллекту. Однако приблизительно 20% детей с FXS не имеют нарушений общения и социального взаимодействия, что ставит перед исследователями вопрос о том, какие факторы влияют на формирование клинической картины и ее тяжести в этой области.

Состояния, ассоциированные с премутацией гена *FMR1*

Патогенез нарушений при премутации гена *FMR1*

Премутацией гена *FMR1* называется увеличение количества CGG-повторов в промоторе гена *FMR1* в диапазоне от 55 до 199. Как уже отмечалось выше, это состояние крайне нестабильно, имеет тенденцию к увеличению числа повторов при передаче из поколения в поколение по женской линии. Чем больше количество повторов у женщины, тем выше риск его экспансии до состояния полной мутации в следующем поколении. Иными словами, премутация представляет собой как бы промежуточное, переходное состояние между нормой и болезнью. В табл. 1 представлен риск развития синдрома FX в зависимости от количества CGG-повторов у матери.

В случае наличия премутации у отца передача заболевания по наследству также возможна. Однако при наследовании мутантной X-хромосомы от мужчины не происходит увеличения количества CGG-повторов. Поэтому существует только риск рождения девочки с премутацией. Возможность рождения детей с полной мутацией сохраняется в следующих поколениях. Исключение составляют аллели в так называемой серой зоне (49—54 повторов). Было показано, что в отличие от премутационных аллелей нестабильность серой зоны (тенденция к увеличению количества повторов) выше при передаче от мужчины (16% против 4% у женщин) [23].

Долгое время считалось, что премутационное состояние аллелей не ассоциировано с клинической картиной, и рассматривалось как переходное звено между нормальным

состоянием гена и его полной мутацией. Однако в середине 90-х годов XX века впервые была описана связь между генетическими нарушениями и формированием первичной овариальной недостаточности у женщин (синдром FX-ROI) [24]. Чуть позже была установлена роль премутации гена *FMR1* в клинической картине паркинсоноподобных нарушений у мужчин в пожилом возрасте [1]. Этот синдром получил название «синдром тремора и атаксии» (FXTAS — *fragile X tremor ataxia syndrome*). Важно также учитывать очень высокую распространенность премутации: 1:180 среди женщин, 1:230 среди мужчин. Это делает крайне важную задачу изучения всех аспектов здоровья людей-носителей премутации.

Этиология нарушений, связанных с премутацией гена *FMR1*, не так однозначна, как при полной мутации. Выделяется как минимум три патогенетических фактора, которые могут влиять на формирование клинической картины.

1. При премутации гена *FMR1* возникает умеренный дефицит белка FMRP (в среднем 85% от нормативного содержания в периферической крови) [25].

2. Повышение уровня *FMR1* мРНК. Увеличение CGG-повторов до значений, находящихся в интервале от 55 до 200, является причиной сверхэкспрессии гена *FMR1*, в результате которой количество соответствующей мРНК будет повышено в 2—10 раз в сравнении с нормой. Механизм, отвечающий за высокую транскрипционную активность гена, еще не найден, но известно, что чем больше количество повторов, тем больше образуется копий мРНК [26]. Эти мРНК обладают цитотоксическими свойствами и могут вызывать атрофию мозга, разрушение белого вещества, образование специфических включений в нейронах и астроцитах мозга [27].

3. RAN-трансляция (repeat associated non-AUG translation) на участке 5' UTR матричной РНК гена *FMR1*, в результате которой образуется полиглицинсодержащие пептиды (FMRpolyG), накопление которых несет нейротоксический эффект. Данный механизм исследуется относительно недавно, его роль была показана в патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как амиотрофический склероз и лобно-височная деменция [28].

Клиническая картина состояний, ассоциированных с премутацией гена *FMR1* во взрослом и детском возрасте

Премутация гена *FMR1* может вызывать целый ряд неврологических, соматических, эмоционально-личностных и когнитивных нарушений [1]. Их наличие и степень выраженности определяется сочетанием описанных выше патогенетических механизмов. Характерно, что клиническая картина в данном случае крайне неоднородна. У части людей проблемы со здоровьем обнаруживаются уже в детском и подростковом возрасте. В первую очередь речь идет о легких когнитивных дисфункциях, гиперактивности, аутистических чертах. В ряде случаев может наблюдаться повышенная тревожность, эмоциональная неустойчивость. Чаще всего, однако, эти особенности не препятствуют социальной адаптации, и дети обучаются в массовой школе, получают высшее образование. Во взрослом возрасте наиболее частыми проблемами являются эмоционально-личностные особенности, которые включают депрессивные эпизоды, обсессивно-компульсивные черты, тревожность. Соматические проблемы, которые также могут наблюдаться, начиная с подросткового возраста, включают про-

блемы с щитовидной железой, нарушения менструального цикла. В более старшем возрасте женщины могут столкнуться с трудностями зачатия, ранним (до 40 лет) наступлением климакса. Наиболее яркими проявлениями в пожилом возрасте считаются паркинсоноподобные расстройства, которые были объединены в так называемый синдром тремора и атаксии (FXTAS). Далее будет более подробно рассмотрены различные варианты функциональных нарушений у лиц с премутацией гена *FMR1*.

Синдром тремора и атаксии (FXTAS). По различным оценкам синдром развивается у 40% мужчин-носителей премутации *FMR1* в возрасте после 50 лет и у 8% женщин в возрасте после 40 лет. Синдром характеризуется прогрессирующим тремором при произвольных движениях, нарушениями походки, паркинсонизмом, периферической невропатией, апноэ, мигренями [29].

У 71% людей с FXTAS отмечаются умеренные признаки ригидности верхних конечностей, в 57% наблюдается брадикинезия. В начале заболевания атаксия походки проявляется в виде нарушений танцевальной ходьбы. По мере прогрессирования нарушений, пациент может терять способность самостоятельно передвигаться. Тремор чаще всего наблюдается в верхних конечностях, на начальных этапах речь идет о постуральном треморе и треморе действия. На поздних этапах появляется тремор покоя.

Кроме вышеперечисленных неврологических симптомов в 50% случаев FXTAS возникают когнитивные нарушения, приводящие с возрастом к деменции. Характерно, что на начальных стадиях заболевания уровень IQ обычно соответствует нормативным показателям. Специфические трудности вызывают задания, направленные на оценку исполнительных функций: рабочая память, планирование, тормозный контроль. Среди субтестов теста Векслера хуже всего пациенты справляются с субтестами «арифметическая шкала» и «цифровая последовательность», в то время как другие показатели вербального интеллекта на этой стадии болезни не снижены [30, 31]. Типичным для начала болезни являются также изменения личности (тревожность, депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивные проявления). Сочетание этих двух групп симптомов характеризуют начальную стадию заболевания [32, 33]. На поздних этапах отмечается выраженное «диффузное» снижение интеллектуальных способностей по типу деменции [33]. Функциональная магнитно-резонансная томография, проведенная во время выполнения заданий на вербальную рабочую память, у носителей премутации выявляет снижение активации в префронтальной коре по сравнению с нормативными испытуемыми. У подгруппы людей с премутацией, у которых стоял диагноз FXTAS, также отмечалось снижение активации в правой вентральной нижней лобной коре [34].

Симптомы, наблюдаемые при синдроме тремора и атаксии, принято делить на большие и малые. К большим симптомам относится интенционный тремор, мозжечковая атаксия (клинические симптомы), патология белого вещества (радиологические симптомы), убиквитин-положительные внутриядерные включения (нейропатологические симптомы). К малым симптомам принято относить паркинсонизм, умеренные нарушения кратковременной памяти, нарушения исполнительных функций (клинические симптомы), умеренная генерализованная атрофия мозговой ткани (радиологические симптомы). При наличии 1 большого клинического симптома и 1 большого ра-

диологического или нейропатологического симптома диагноз считается подтвержденным. При наличии 2 больших клинических симптома или одного большого клинического и одного большого радиологического симптома диагноз считается вероятным. При сочетании одного большого клинического и одного малого радиологического диагноз считается возможным [35]. Для оценки уровня функционирования моторной сферы используется ранговая шкала Синдрома тремора и атаксии (FXTAS rating scale) [36], невропатологическая скрининговая шкала (The Neuropathy screening scale) и система CATSYS для оценки ранних, продромальных признаков заболевания [37].

Нейрокогнитивные нарушения во взрослом возрасте. У лиц-носителей премутации, которые не имеют выраженных симптомов нейродегенеративных нарушений, также отмечается снижение исполнительных функций [32, 38]. У мужчин в первую очередь страдают функции планирования, тормозный контроль и рабочая память. В женской популяции отмечается дефицит зрительно-пространственных представлений, конструктивных особенностей. Существенные трудности может вызывать решение математических задач [3]. По предварительным данным, женщины с премутацией значимо хуже справляются с задачами на восприятие незавершенных изображений, что может говорить в пользу дефицита функций дорзального зрительного пути, характерного для людей с полной мутацией.

Синдром первичной овариальной недостаточности у женщин (FXPOI — fragile X-associated primary ovarian insufficiency) наблюдается примерно у 20% женщин с премутацией. Первичной овариальной недостаточностью называют форму эндокринного бесплодия, характеризующуюся отсутствием фолликулов или нарушением их созревания. Данная патология развивается у 20% женщин с премутацией, причем наиболее подвержены риску лица с количеством повторов от 70 до 100. Основными симптомами является нерегулярный менструальный цикл, наступление ранней менопаузы, бесплодие, повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона [39, 40].

Эмоционально-личностные (психиатрические) нарушения. Нарушения эмоционально-личностной сферы являются еще одним достаточно типичным проявлением премутации. Было показано, что нарушения настроения, депрессия, тревожное расстройство, панические атаки, социофобии встречаются среди лиц с премутацией значительно чаще, чем в среднем по популяции и среди людей, воспитывающих детей с умственной отсталостью, не ассоциированной с мутацией гена *FMRI*. Так, в исследовании J. Roberts [41] было установлено, что у женщин с премутацией в сравнении с группой женщин, имевших на протяжении жизни эпизоды тревожного и депрессивного состояния, существенно повышен риск развития депрессии (43% — премутация, 31% — контрольная группа), панических атак (8,6% — премутация, 3,2% — контрольная группа). Примечательно, что согласно результатам этого исследования риск развития заболеваний был выше у людей с низким количеством повторов, что ставит под сомнение связь между дефицитом *FMRP* и эмоционально-личностными расстройствами.

Нарушения развития в детском возрасте. До настоящего момента мы говорили о проблемах со здоровьем у взрослых людей с премутацией. Возникает закономерный вопрос о том, имеются ли какие-то нарушения развития в детском возрасте? В первую очередь речь идет о когнитив-

ном профиле, поведенческих и эмоционально-личностных особенностях. Было показано, что дети с премутацией имеют повышенный риск развития симптомов аутизма [18, 42], СДВГ [43] и эпилепсии [44]. Так, РАС встречаются у 14—19% мальчиков и 1—5% девочек, что существенно превышает риск РАС в целом по популяции. Наибольший риск развития эпилепсии отмечается у мальчиков с премутацией, имеющих симптомы аутизма. Характерно также, что определенные особенности развития у части детей обнаруживаются с рождения. В первую очередь они касаются снижения уровня развития невербальной коммуникации, гиперчувствительности к сенсорным стимулам [45, 46] и аномалий перцептивных процессов [47]. Перечисленные нарушения детского возраста могут рассматриваться как более мягкий вариант симптомов, характерных для полной мутации *FMRI*.

Таким образом, для людей с премутацией характерен широкий спектр возможных симптомов и состояний. Сюда относится своеобразный когнитивный профиль, включающий снижение исполнительных функций и пространственных представлений, синдром FXTAS, синдром первичной овариальной недостаточности (FXPOI), эмоционально-личностные нарушения, расстройства аутистического спектра.

Вопросы диагностики синдрома в общей клинической практике

Люди с синдромом FX, ассоциированным с полной мутацией гена *FMRI*, имеют выраженные черты физического и поведенческого фенотипа. Синдром может быть заподозрен по сочетанию определенных признаков, касающихся особенностей внешности, развития и семейного анамнеза. Несмотря на это, выявляемость синдрома остается низкой. Средний возраст постановки диагноза FXS у мальчиков в Европе и Северной Америке составляет 35—37 мес, у девочек диагностируется позже. По статистике 50% семей, в которых воспитывается мальчик с синдромом FX, успевают родить второго ребенка до постановки правильного диагноза старшему. Приблизительно в половине случаев младший ребенок также является носителем полной мутации [48]. В нашей стране средний возраст постановки диагноза значительно старше, нередко случаи, когда дети остаются недиагностированными до подросткового возраста. В отсутствии полномасштабного популяционного генетического скрининга огромное значение приобретает точечная диагностика при наличии жалоб, характерных для состояния полной мутации или премутации.

Ранней постановке диагноза будет способствовать осведомленность врачей общей практики, врачей-неврологов и психоневрологов о синдроме. Также существенный сдвиг стал бы возможен, если бы врачи, участвующие в обследовании женщины на этапе планирования беременности, могли грамотно оценить риски наличия премутации. В особенности это касается случаев первичной овариальной недостаточности. Напомним, что около 6—8% всех случаев первичной овариальной недостаточности составляет как раз премутация гена *FMRI* [49].

Для удобства клиницистов существует несколько диагностических шкал, позволяющих на основе простого клинического наблюдения и опроса родителей оценить риск наличия синдрома FX у ребенка. Дети, попадающие в группу высокого риска, должны направляться на генетическое обследование.

Таблица 2. Шкала балльной оценки симптомов, наблюдаемых при синдроме FX, обладающих наибольшим диагностическим весом [51]

Признак	Балл
Мягкая, «вельветовая» кожа на ладонях рук, избыточная кожа на тыльной стороне ладони (можно собрать в «складку»)	2
Плоскостопие	2
Большие оттопыренные ушные раковины	2
Подошвенная складка	1
Большие яички у мальчиков после наступления пубертата	1
Случаи интеллектуальной недостаточности в семье	1
Аутистическое поведение	1
Итого	4 6

Таблица 3. Симптомы, которые могут встречаться при премутации гена FMR1

Симптом	Детский возраст	Взрослый возраст	Женский пол	Мужской пол
Особенности когнитивной сферы: задержка развития, трудности школьного обучения, специфические трудности при обучении математике	+		+	+
Задержка речевого развития и/или своеобразие речи	+		+	++
Расстройства аутистического спектра (нарушения глазного контакта, стереотипное поведение, двигательные аутостимуляции, избегание тактильного контакта и т.д.)	+		+	++
Синдром дефицита внимания, гиперактивность в детском возрасте	+		+	++
Неврологические симптомы в старшем возрасте. Судороги, прогрессирующий тремор (у людей старшего возраста), атаксия, нарушения ходьбы, нарушения равновесия, нарушения кратковременной памяти, потеря чувствительности в конечностях		+	+	++
Психиатрические проблемы: депрессия, шизофрения, биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, шизоаффективное расстройство, шизоидный тип личности и т.д.		+	++	+
Поведенческие проблемы: импульсивность, вспышки гнева и агрессия, обращения к специалистам и/или прием медикаментов по поводу поведенческих трудностей	+	+		+
Застенчивость, социальная тревога, чрезмерное беспокойство, обращения к специалистам и/или прием медикаментов по поводу эмоциональных проблем	+	+	+	
Ранняя менопауза, проблемы с зачатием		+	+	

Примечание. Знаком «+» отмечены группы (возрастные и гендерные), в которых симптом может наблюдаться. Знак «++» означает, что для данной группы симптом более характерен.

В США наибольшей популярностью пользуется Fragile X Checklist (Hagerman, 1991) [50]. Опросник состоит из 13 пунктов, каждый из которых указывает на один из признаков FXS. Степень выраженности симптомов оценивается по 3-балльной шкале (0, 1 или 2). Авторы данной анкеты указывают на пороговое значение — 16 баллов — для включения ребенка в группу риска по FXS и направления на генетическое обследование.

На русском языке в настоящий момент представлена одна методика — Модифицированная ранговая шкала количественной оценки основных клинических симптомов у детей с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, разработанная на базе ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологии С.А. Тюшкевич и соавт. в 2006 г. [6]. Оценка включает 14 клинических признаков, экспрессивность каждого из которых оценивается в баллах. Отсутствию клинического признака соответствует оценка 0 баллов, а наибольшей степени выраженности симптома — 3 балла.

Недостатком данных методик является трудоемкость заполнения: многие признаки сложно оценить в рамках краткого, неразвернутого осмотра ребенка. Это также делает оценку очень субъективной. Для упрощения процедуры предпринимаются попытки выяснить, какие при-

знаки синдрома обладают наибольшим диагностическим весом, и уже на их основе составить максимально краткий и быстрый опросник. На основе метаанализа данных [51] было показано, что самыми значимыми признаками синдрома являются следующие: мягкая, «вельветовая» кожа на ладонях рук, избыточная кожа на тыльной стороне ладони (можно собрать в «складку»), плоскостопие, большие оттопыренные ушные раковины, подошвенная складка, большие яички у мальчиков после наступления пубертата, случаи интеллектуальной недостаточности в семье, аутистическое поведение. Эти симптомы легли в основу скрининговой анкеты. Три первых признака считаются наиболее сильными, за каждый из них при положительной оценке начисляется 2 балла. Все они связаны с гиперэластичностью соединительной ткани, вызванной нарушением строения эластина. Остальные пункты оцениваются как 0 или 1 (**см. табл. 1**). Под аутистическим поведением в данном случае понимается весь спектр проблем, ассоциированный с этим заболеванием. Однако следует помнить, что наиболее частыми симптомами являются плохой зрительный контакт, махи руками («крылышки») и постукивания руками. Таким образом, максимальное количество баллов у мальчиков после наступления пубертата — 10. У девочек и мальчиков до начала подросткового возраста —

9. При превышении порогового значения в 5 баллов считается необходимым направить ребенка на генетическое обследование.

Помимо этого, рекомендуется опрашивать родителей относительно наличия у членов семьи признаков, характерных для премутации. В группу риска по премутации в первую очередь попадают мать ребенка, бабушка и дедушка по материнской линии, братья и сестры матери. В табл. 2 перечислены основные симптомы. Симптомы, относящиеся к особенностям развития, нужно оценить ретроспективно. Следует помнить, что обычно перечисленные симптомы наблюдаются на фоне нормативного интеллекта и отражают профиль развития, а не какую-то грубую задержку. Наличие любого количества положительных симптомов будет усиливать результаты скрининга ребенка.

Заключение

Мутации гена *FMRI*, заключающиеся в увеличении количества тринуклеотидных повторов в его промоторе, являются очень распространенным явлением. Наиболее часто встречается состояние, получившее название премутации (по различным оценкам до 1:130 в популяции).

Премутация может вызывать эндокринные, гинекологические, нейродегенеративные нарушения. Наряду с этим в детском возрасте отмечаются легкие когнитивные нарушения, высокий по сравнению с нормативной популяцией риск РАС и СДВГ. При передаче из поколения в поколение происходит увеличение количества CGG-повторов, что может стать причиной рождения ребенка с полной мутацией и развитием синдрома FX. Синдром характеризуется тяжелой умственной отсталостью, расстройствами аутистического спектра, поведенческими нарушениями. Несмотря на достаточно характерную клиническую картину, а также наличие типичных нарушений в семейном анамнезе, синдром чаще всего диагностируется поздно. К сожалению, очень редко удается поставить правильный диагноз при состояниях, ассоциированных с премутацией гена *FMRI*. В настоящей статье подробно рассмотрена клиническая картина нарушений, вызванных мутациями гена *FMRI*, приведено обсуждение скрининговых методик, позволяющих выявить людей, попадающих в группу высокого риска по данным заболеваниям.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-013-00750.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hagerman R, Hagerman P. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2002;12(3):278-283. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(02\)00299-X](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(02)00299-X)
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB, Moine H, Kooy FR, Tassone F, Gantoi I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;29(3):17065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.65>
- Lozano R, Rosero C, Hagerman R. Fragile X spectrum disorders. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2014;3(4):134-146. <https://doi.org/10.5582/iridr.2014.01022>
- Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KY, Mele A, Fraser CE, Stone EF, Chen C, Fak JJ, Chi SW, Licatalosi DD, Richter JD, Darnell RB. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell*. 2011;146:247-261. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.013>
- Van der Molen MJW, Huizinga M, Huizinga HM, Ridderinkhof KR, Van der Molen MW, Hamel BJC, Curfs LMG, Ramakers GJA. Profiling Fragile X Syndrome in males: Strengths and weaknesses in cognitive abilities. *Research in Developmental Disabilities*. 2010;426-439. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.10.013>
- Тюшкевич С.А., Переверзева Д.С., Мамохина У.А., Данилина К.К., Салимова К.Р., Горбачевская Н.Л. *Рекомендации по комплексному сопровождению семей, воспитывающих детей с синдромальными формами РАС. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X*. М. 2018. Tyushkevich SA, Pereverzeva DS, Mamohina UA, Danilina KK, Salimova KR, Gorbachevskaya NL. *Rekomendacii po kompleksnomu soprovozhdeniyu semej, vospityvayushchih detej s sindromal'nymi formami RAS. Sindrom umstvennoj otstalosti, scepennoj s lomkoj hromosomoj X*. М. 2018. (In Russ.).
- Loesch D, Hagerman R. Unstable mutations in the FMR1 gene and the phenotypes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;769:78-114. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5434-2_6
- Pretto D, Mendoza-Morales G, Lo J. CGG allele size somatic mosaicism and methylation in FMR1 premutation alleles. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51(5):309-318. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102021>
- de Vries BB, Wiegers AM, Smits AP, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Fryns JP, Curfs LM, Halley DJ, Oostra BA, van den Ouweland AM, Niermeijer MF. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet*. 1996;58(5):1025-1032.
- Sterling A, Abbeduto L. Language development in school-age girls with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2012;56(10):974-983. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01578.x>
- Abbeduto L, Murphy MM, Cawthon SW, Richmond EK, Weissman MD, Karadottir S, O'Brien A. Receptive language skills of adolescents and young adults with Down syndrome or fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*. 2003;108(3):149-160. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2003\)108%3C0149:rlsoaa%3E2.0.co;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2003)108%3C0149:rlsoaa%3E2.0.co;2)
- Roberts J, Price J, Barnes E, Nelson L, Burchinal M, Hennon EA, Moskowitz L, Edwards A, Malkin C, Anderson K, Misenheimer J, Hooper SR. Receptive vocabulary, expressive vocabulary, and speech production of boys with fragile X syndrome in comparison to boys with Down Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*. 2007;112(3):177-193.
- Lewis P, Abbeduto L, Murphy M, Richmond E, Giles N, Bruno L, Schroeder S. Cognitive, language and social-cognitive skills of individuals with Fragile X Syndrome with and without autism. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2006;50(7):532-545. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2006.00803.x>
- Philofsky A, Hepburn SL, Hayes A, Hagerman R, Rogers SJ. Linguistic and cognitive functioning and autism symptoms in young children with Fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*. 2004;109(3):208-218. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2004\)109%3C208:lacfaa%3E2.0.co;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2004)109%3C208:lacfaa%3E2.0.co;2)
- Roberts J, Mirrett P, Burchinal M. Receptive and expressive communication development of young males with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*. 2001;106(3):216-230. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2001\)106%3C0216:raecdo%3E2.0.co;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2001)106%3C0216:raecdo%3E2.0.co;2)
- Abbeduto L, Murphy MM, Kover ST, Giles ND, Karadottir S, Amman A, Bruno L, Kim JS, Schroeder S, Anderson JA, Nollin KA. Signaling non-comprehension of language: A comparison of fragile X syndrome and Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*. 2008;113(3):214-230. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2008\)113\[214:snolac\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2008)113[214:snolac]2.0.co;2)
- Finestack L, Richmond E, Abbeduto L. Language development in individuals with Fragile X Syndrome. *Topics in Language Disorders*. 2009;29(2):133-148. <https://doi.org/10.1097/tld.0b013e3181a72016>
- Clifford S, Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Taylor AK, Loesch DZ. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37(4):738-747. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0205-z>

19. Lee M, Martin G, Berry-Kravis E, Losh M. A developmental, longitudinal investigation of autism phenotypic profiles in fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2016;8(1):47. <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9179-0>
20. Wheeler A, Raspa M, Bann C, Bishop E, Hessel D, Sacco P, Bailey DB. Anxiety, attention problems, hyperactivity, and the Aberrant Behavior Checklist in fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;164(1):141-155. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36232>
21. Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessel D. Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2010;3(1):57-67. <https://doi.org/10.1007/s11689-010-9067-y>
22. Nolin S, Brown W, Glicksman A, Houck GE, Gargano AD, Sullivan A, Bincalana V, Brøndum-Nielsen K, Hjalgrim H, Holinski-Feder E, Kooy F, Longshore J, Macpherson J, Mandel J, Matthijs G, Rousseau F, Steinbach V, Väisänen M, Koskull H, Sherman SL. Expansion of the Fragile X CGG Repeat in Females with Premutation or Intermediate Alleles. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(2):454-464. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2004.11.059>
23. Sullivan AK, Crawford DC, Scott EH, Leslie ML, Sherman SL. Paternally transmitted FMR1 alleles are less stable than maternally transmitted alleles in the common and intermediate size range. *Am J Hum Genet*. 2002;70(6):1532-1544. <https://doi.org/10.1086/340846>
24. Conway G, Hettiarachchi S, Murray A, Jacobs P. Fragile X premutations in familial premature ovarian failure. *The Lancet*. 1995;346(8970):309-310. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92194-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92194-x)
25. Tassone F, Hagerman R, Taylor A, Gane L, Godfrey T, Hagerman P. Elevated Levels of FMR1 mRNA in Carrier Males: A New Mechanism of Involvement in the Fragile-X Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;66(1):6-15. <https://doi.org/10.1086/302720>
26. Jiraanont P, Sweha SR, Alolaby RR, Silva M, Tang HT, Durbin-Johnson B, Schneider A, Espinal GM, Hagerman PJ, Rivera SM, Hessel D, Hagerman RJ, Chutabhakdikul N, Tassone F. Clinical and molecular correlates in fragile X premutation females. *eNeurological Sci*. 2017;7:49-56.
27. Brown SS, Stanfield AC. Fragile X premutation carriers: A systematic review of neuroimaging findings. *J Neurol Sci*. 2015;352(1-2):19-28. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.031>
28. Glineburg MR, Todd PK, Charlet-Berguerand N, Sellier C. Repeat-associated non-AUG (RAN) translation and other molecular mechanisms in Fragile X Tremor Ataxia Syndrome. *Brain Res*. 2018;1693(Pt A):43-54. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.006>
29. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, Des Portes V, Jardini T, Levine R, Berry-Kravis E, Brown WT, Schaeffer S, Kissel J, Tassone F, Hagerman PJ. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *American Journal of Human Genetics*. 2003;72(4):869-878. <https://doi.org/10.1086/2F374321>
30. Grigsby J, Brega AG, Jacquemont S, Loesch DZ, Leehey MA, Goodrich GK, Hagerman RJ, Epstein J, Wilson R, Cogswell JB, Jardini T, Tassone F, Hagerman PJ. Impairment in the cognitive functioning of men with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *J Neurol Sci*. 2006;248(1-2):227-233.
31. Grigsby J, Brega AG, Leehey MA, Goodrich GK, Jacquemont S, Loesch DZ, Cogswell JB, Epstein J, Wilson R, Jardini T, Gould E, Bennett RE, Hessel D, Cohen S, Cook K, Tassone F, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Impairment of executive cognitive functioning in males with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord*. 2007;22(5):645-650. <https://doi.org/10.1002/mds.21359>
32. Cornish KM, Li L, Kogan CS. Age-dependent cognitive changes in carriers of the fragile X syndrome. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2008;44(6):628-636. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2006.11.002>
33. Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA, Cogswell J, Goodlin-Jones BL, Gane LW, Grigsby J, Leehey MA, Tassone F, Hagerman RJ. Psychiatric phenotype of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males: newly described fronto-subcortical dementia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(1):87-94. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0112>
34. Hashimoto RI, Backer KC, Tassone F, Randi J, Hagerman RJ, Rivera SM. An fMRI study of the prefrontal activity during the performance of a working memory task in premutation carriers of the fragile X mental retardation 1 gene with and without fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Journal of Psychiatric Research*. 2010;45(1):36-43. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.030>
35. Leehey M. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. *Journal of Investigative Medicine*. 2009;57(8):830-836. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e3181af59c4>
36. Leehey MA, Berry-Kravis E, Goetz CG, Zhang L, Hall DA, Li L, Rice CD, Lara R, Cogswell J, Reynolds A, Gane L, Jacquemont S, Tassone F, Grigsby J, Hagerman RJ, Hagerman PJ. FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in premutation carriers. *Neurology*. 2008;70(16):1397-1402. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000281692.98200.f5>
37. Allen E, Juncos J, Letz R, Allen EG, Juncos J, Letz R, Rusin M, Hamilton D, Novak G, Shubeck L, Tinker SW, Sherman SL. Detection of early FXTAS motor symptoms using the CATSYS computerized neuromotor test battery. *Journal of Medical Genetics*. 2008;45(5):290-297. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054676>
38. Hashimoto R, Javan AK, Tassone F, Hagerman RJ, Rivera SM. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Brain*. 2011;134(3):863-878. <https://doi.org/10.1093/brain/awq368>
39. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4569-4574. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0347>
40. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril*. 2007;87(3):456-465.
41. Roberts JE, Bailey DB, Mankowski J, Ford A, Sideris J, Weisenfeld LA, Heath TM, Golden RN. Mood and anxiety disorders in females with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(1):130-139. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30786>
42. Bailey DJ, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(16):2060-2069. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32439>
43. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet*. 2004;74(5):805-816. <https://doi.org/10.1086/386296>
44. Chonchaiya W, Au J, Schneider A, Hessel D, Harris SW, Laird M, Mu Y, Tassone F, Nguyen DV, Hagerman RJ. Increased prevalence of seizures in boys who were probands with the FMR1 premutation and co-morbid autism spectrum disorder. *Human Genetics*. 2011;131(4):581-589. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1106-6>
45. Wheeler A, Sideris J, Hagerman R, Berry-Kravis E, Tassone F, Bailey D. Developmental profiles of infants with an FMR1 premutation. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2016;8(1):40. <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9171-8>
46. Raspa M, Wylie A, Wheeler A, Kolacz J, Edwards A, Heilman K, Porges SW. Sensory difficulties in children with an FMR1 Premutation. *Frontiers in Genetics*. 2018;9:351. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00351>
47. Gallego P, Burris J, Rivera S. Visual motion processing deficits in infants with the fragile X premutation. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2014;6(1):29. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-29>
48. Bailey DB Jr, Raspa M, Bishop E, Holiday D. No change in the age of diagnosis for fragile x syndrome: findings from a national parent survey. *Pediatrics*. 2009;124(2):527-533. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2992>
49. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*. 2005;283:1327-1332.
50. Hagerman R, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. *American Journal of Medical Genetics*. 1991;38(2-3):283-287. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320380223>
51. Lubala T, Lumaka A, Kanteng G. Fragile X checklists: A meta-analysis and development of a simplified universal clinical checklist. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2018;6(4):526-532. <https://doi.org/10.1002/mgg3.398>

Поступила
Received
Принята к печати
Accepted