

Получена: 08 Июня 2023 / Принята: 28 Января 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.002

УДК 616.453:577.175.5(045)

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ, У ЛИЦ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

**Тамара У. Эрмаханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>

**Римма Б. Базарбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

**Айнур К. Досанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

**Айгерим А. Жакебаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>

**Жазира А. Нурлыкаимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>

**Рита А. Касымалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-2158-5802>

<sup>1</sup> НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Дефицит 21-гидроксилазы (21-ОНД), вызванный мутациями гена CYP21A2, составляет более 90-95% случаев врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

**Цель:** изучить наиболее известные мутации гена CYP21A2 у детей казахской национальности с классической формой 21-ОНД.

**Материалы и методы исследования.** Проведено одномоментное когортное исследование врожденной дисфункции коры надпочечников с классическими формами 75 детей, в период 2019-2021гг, из них 50 детям проведено генетическое исследование. Исследовалась ДНК 35 детей с классической формой ВДКН казахской национальностей, проживающих в 7 регионах Казахстана. Для определения 12 наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 применялся метод long-range ПЦР с последующим проведением nested ПЦР для целевых участков гена и прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica («StatSoftInc.», США, версия 13.0). Корреляция между фенотипом и мутациями в гене CYP21A2 изучалась с использованием известной методики (Speiser et al., 1992; Wedell et al., 1994).

**Результаты:** В целом наиболее частыми у них были мутации I172N (37,7%) и I2splice (26,2%), за ними следовали повреждения Δ8bp (11,5%) и Q318X (9,8%). При сольтеряющей форме в 81,3% были обнаружены мутации I2splice, Q318X и Δ8bp исследованных аллелей. У пациентов с простой вирильной формой наиболее частыми были точечные мутации I172N и I2G, которые были выявлены на 82,6% аллелей. Генотип и фенотип хорошо коррелировали у 88% пациентов с 21-ОНД, у 12% определялось несоответствие клинического варианта обнаруженному генотипу. Высокая корреляция фенотип-генотип выявлена в нулевой, А и В группах, в группе С отмечалась большая клиническая вариабельность.

**Выводы.** Выявлено, что у детей казахской национальности с ВДКН, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы, чаще всего встречаются мутации I172N и I2splice. Выявлена высокая корреляция. Таким образом, частота мутаций CYP21A2 при ВДКН в нашем исследовании несколько отличалась от выявленных в других популяциях. Исследование будет полезным для организации и проведения ранней диагностики дефицита 21-гидроксилазы.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, CYP21A2.

### Abstract

## GENETIC FEATURES OF CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX CAUSED BY 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY IN PERSONS OF KAZAKH NATIONALITY

**Tamara U. Ermakhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>

**Rimma B. Bazarbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

**Ainur K. Dosanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

**Aigerim A. Zhakebaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>

**Zhazira A. Nurlykaimova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>

**Rita A. Kasymalieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-2158-5802>

<sup>1</sup> NGEI "Kazakh-Russian Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** 21-hydroxylase (21-OHD) deficiency caused by mutations in the CYP21A2 gene accounts for more than 90-95% of cases of congenital adrenal hyperplasia.

**Objective:** to study the most well-known mutations of the CYP21A2 gene in children of Kazakh nationality with the classical form of 21-OHD.

**Materials and research methods.** A one-stage cohort study was conducted with congenital adrenal hyperplasia with classical forms of 75 children in the period 2019-2021, of which 50 children underwent genetic testing. The DNA of 35 children with the classic form of CAH, living in 7 regions of Kazakhstan, was studied. To determine the 12 most common mutations in the CYP21A2 gene, long-range PCR was used, followed by nested PCR for target gene regions and direct automatic sequencing according to Sangeroy.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica application package (StatSoft Inc., USA, version 13.0). The correlation between phenotype and mutations in the CYP21A2 gene was studied using a well-known technique (Speiser et al., 1992; Wedell et al., 1994)

**Results:** Overall, I172N (37.7%) and I2splice (26.2%) mutations were the most common, followed by  $\Delta$ 8bp (11.5%) and Q318X (9.8%) lesions. In the salt-wasting form, I2splice, Q318X, and  $\Delta$ 8bp mutations of the studied alleles were found in 81.3%. In patients with a simple virile form, the most frequent point mutations were I172N and I2G, which were detected in 82.6% of alleles. The genotype and phenotype correlated well in 88% of patients with 21-OHD, and in 12% the clinical variant did not match the detected genotype. A high phenotype-genotype correlation was found in the zero, A and B groups, in the C group there was a large clinical variability.

**Conclusions.** It was revealed that in children of Kazakh nationality with CAH caused by 21-hydroxylase deficiency, I172N and I2splice mutations are most common. A high correlation was found. Thus, the frequency of CYP21A2 mutations in CAH in our study was somewhat different from those found in other populations. The study will be useful for organizing and conducting early diagnosis of 21-hydroxylase deficiency.

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, CYP21A2.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚТАРДАҒЫ 21-ГИДРОКСИЛАЗА ТАПШЫЛЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ БҮЙРЕК ҮСТІ БЕЗІНІҢ ҚЫРТЫСЫНЫҢ ТУА БІТКЕН ДИСФУНКЦИЯСЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Тамара У. Эрмаханова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>

Римма Б. Базарбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

Айнур К. Досанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

Айгерим А. Жакебаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>

Жазира А. Нурлыкаимова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>

Рита А. Касымалиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-2158-5802>

<sup>1</sup> МЕББМ "Қазақстан-Ресей медициналық университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** CYP21A2 генінің мутацияларынан туындаған 21-гидроксилаза (21-OHD) тапшылығы туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясы жағдайларының 90-95%-дан астамын құрайды.

**Мақсаты:** 21-OHD классикалық формасы бар қазақ ұлты балаларындағы CYP21A2 генінің ең танымал мутацияларын зерттеу.

**Материалдар мен зерттеу әдістері.** 2019-2021 жылдар аралығында 75 баланың классикалық түрлерімен туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясымен бір сатылы когорттық зерттеу жүргізілді, оның ішінде 50 бала генетикалық тексеруден өтті. Қазақстанның 7 облысында тұратын туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясының классикалық түрімен ауыратын 35 баланың ДНҚ-сы зерттелді. CYP21A2 геніндегі ең көп таралған 12 мутацияны анықтау үшін ұзақ диапазондық ПТР, одан кейін мақсатты ген аймақтары үшін кірістірілген ПТР және Сэнгеру бойынша тікелей автоматты секвенирлеу қолданылды.

Алынған деректерді статистикалық өңдеу Statistica қолданбалы пакетін (StatSoft Inc., АҚШ, 13.0 нұсқасы) қолдану арқылы жүзеге асырылды. CYP21A2 геніндегі фенотип пен мутациялар арасындағы корреляция белгілі әдістеме арқылы зерттелді (Speiser және т.б., 1992; Wedell және т.б., 1994).

**Нәтижелер:** Жалпы алғанда, I172N (37,7%) және I2splice (26,2%) мутациялары ең көп таралған, одан кейін  $\Delta$ 8bp (11,5%) және Q318X (9,8%) зақымданулары болды. Тұзды жоғалту түрінде зерттелген аллельдердің I2splice, Q318X және  $\Delta$ 8bp мутациялары 81,3% табылды. Қарапайым вирил түрі бар науқастарда ең жиі нүктелік мутациялар I172N және I2G болды, олар аллельдердің 82,6% -ында анықталды. 21-OHD бар науқастардың 88% -ында генотип пен фенотип жақсы корреляцияланды, ал 12% клиникалық нұсқа анықталған генотипке сәйкес келмеді. Жоғары фенотип-генотип корреляциясы нәлдік, А және В топтарында, С тобында үлкен клиникалық өзгергіштік байқалды.

**Қорытындылар.** 21-гидроксилаза тапшылығынан туындаған туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясы бар қазақ ұлтының балаларында I172N және I2splice мутациялары жиі кездесетіні анықталды. Жоғары корреляция табылды. Осылайша, біздің зерттеуімізде CYP21A2 мутацияларының жиілігі басқа популяцияларда табылғандардан біршама ерекшеленеді. Зерттеу 21-гидроксилаза тапшылығының ерте диагностикасын ұйымдастыру және жүргізу үшін пайдалы болады.

**Түйінді сөздер:** туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясы, 21-гидроксилаза тапшылығы, CYP21A2.

**Библиографическая ссылка:**

Эрмаханова Т.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Жакебаева А.А., Нурлыкаимова Ж.А., Касымалиева Р.А. Генетические особенности врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, у лиц казахской национальности // Наука и Здоровоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 15-21. doi 10.34689/SH.2024.26.1.002

Ermakhanova T.U., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K., Zhakebaeva A.A., Nurlykaimova Zh.A., Kasymalieva R.A. Genetic features of congenital dysfunction of the adrenal cortex caused by 21-hydroxylase deficiency in persons of Kazakh nationality // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 15-21. doi 10.34689/SH.2024.26.1.002

Эрмаханова Т.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Жакебаева А.А., Нурлыкаимова Ж.А., Касымалиева Р.А. Қазақтардағы 21-гидроксилаза тапшылығына байланысты бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының генетикалық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б.15-21. doi 10.34689/SH.2024.26.1.002

**Введение**

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) с дефицитом фермента 21-гидроксилаза (СYP21A2; OMIM 201910) - аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся недостаточной выработкой кортизола и альдостерона [18,10,4]. Частота заболевания составляет 1 случай на 10 – 18 тыс. новорожденных [18]. Полная потеря активности фермента 21-гидроксилазы клинически проявляется как сольтеряющая форма (СТФ). Менее выраженный дефицит фермента, которого достаточно для синтеза альдостерона, проявляется либо в виде простой вирильной (ПВФ), либо неклассической формы ВДКН [4,20]. Причем, иногда у детей раннего возраста для появления сольтеряющего синдрома достаточно даже незначительного дефицита 21-гидроксилазы [18,4,11]. Классические варианты ВДКН у девочек обычно характеризуются смешанными гениталиями, тогда как мальчики могут иметь либо макрогенитосомию, либо вообще не обнаруживать никаких признаков при рождении [20,15].

СТФ представляет опасное для жизни состояние, особенно в раннем младенчестве, что объясняется двумя причинами: во-первых, низким потреблением детьми натрия и, во-вторых, известной физиологической резистентностью к действию минералокортикоидов [14,12].

Несвоевременное назначение терапии глюкокортикоидами при классических вариантах у детей обоего пола приводят к раннему появлению вторичных половых признаков внегонадного генеза. Неклассическая форма, которая встречается примерно в 10 раз чаще, чем классическая, в детском возрасте проявляется обычно ранним адренархе [16,5].

Поскольку ВДКН относится к категории заболеваний с потенциально высокой летальностью и высоким риском ошибок в выборе паспортного пола ребенка при

рождении, в США и ряде европейских стран и в течение многих лет используется тотальный неонатальный скрининг. [12,5,7].

Известно, что ВДКН обусловлена мутацией в гене СYP21A2, который находится на хромосоме 6p в непосредственной близости от его псевдогена (СYP21A2P), гомологичного первому на 96–98%. Показано, что около 75% мутаций в гене СYP21A2 при ВДКН возникает из-за мейотического недифференцирования псевдогена СYP21A2P. Большинство мутаций относится к наследуемым, и лишь небольшая их часть связана с редкими спонтанными мутациями или мутациями de novo [6,14,12].

**Цель данного исследования:** изучить наиболее известные мутации гена СYP21A2 у детей казахской национальности с классической формой 21-OHD.

**Материалы и методы исследования.**

Проведено одномоментное когортное исследование врожденной дисфункции коры надпочечников с классическими формами 75 детей, в период 2019-2021гг, из них 50 детям проведено генетическое исследование.

Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из крови детей с классической формой ВДКН. Когорта обследованных, не связанных родством, состояла из 35 детей с ВДКН, проживающих в 7 регионах Казахстана и состоящих на диспансерном учете у детских эндокринологов. *Критерии включения:* дети до 18 лет с диагностированной по клинико-лабораторным данным врожденной дисфункцией коры надпочечников с классическими формами. *Критерии исключения:* старше 18 лет и другими причинами надпочечниковой недостаточности. Возраст детей колебался от 0 до 18 лет, средний возраст пациентов составлял 5,4±3,8лет. Распределение детей с ВДКН по паспортному полу и формам заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1.

**Распределение детей с ВДКН по паспортному полу и формам заболевания, абс/%**

(Table 1. Distribution of children with CAH by gender and forms of the disease, abs/%)

Клиническая форма	Всего пациентов	Мальчики (внутри данной формы)	Девочки (внутри данной формы)
Сольтеряющая	19 (54,3%)	12 (63,2%)	7 (36,8%)
Простая вирильная	16 (45,7%)	5 (31,3%)	11 (68,7)
Всего:	35 (100%)	17 (48,6%)	18 (51,4%)

Информированное согласие на молекулярно-генетический анализ было получено у всех родителей. Тема исследования Одобрено локальным этическим комитетом КазМУНО (№2 от 13 декабря 2018г).

*Молекулярно-генетический анализ мутации в гене CYP21A2*

Для определения 12 наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 применялся метод long-range ПЦР с последующим проведением nested ПЦР для целевых участков гена и прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. Использовался следующий набор мутации: Δ8bp, Q318X, R356W, E6 cluster (I236N, V237E, M239K), F306+t, I2splice, I172N, P30L, V281L, P453S.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica («StatSoftInc.», США, версия 13.0).

Корреляция между фенотипом и мутациями в гене CYP21A2 изучалась с использованием известной методики разделения генотипов на 4 подгруппы с учетом гомо- или гетерозиготного состояния мутантных аллелей и степени дефицита фермента 21-гидроксилазы (Speiser et al., 1992; Wedell et al., 1994):

- группа 0 – дети с нулевой активностью фермента (мутантные аллели Del/con, Δ8bp, Q318X, R356W, E6 cluster, F306+t в гомозиготном или составном гетерозиготном состояниях, имеющие мутацию данной группы),

- группа А – дети с активностью 21-гидроксилазы менее 1% (I2splice в гомо- или гетерозиготном составном состояниях, имеющие мутацию из группы 0 и А (AA, A0)),

- группа В – пациенты с активностью 21-гидроксилазы в пределах 1-5% (I172N в гомо- или гетерозиготном составном состояниях, имеющие мутацию из групп 0, А и В (BB, BA, B0));

- группа С – дети, у которых активность 21-гидроксилазы составляет 10-50% (мутации P30L, V281L, P453S в гомо- или гетерозиготном составном

состояниях, имеющие мутацию из одной из групп (CC, CB, CA, C0)).

Согласно другим исследованиям (White et al., 1994), мутации из нулевой и А подгруппы способствуют развитию СТФ, из подгруппы В – ПФФ, из подгруппы С – неклассической формы ВДКН.

С учетом представленных данных в когорте клинических фенотипов была проведена оценка позитивной предсказательной ценности (ППЦ): количество детей с СТФ с носительством мутаций нулевой группы, деленное на общее количество пациентов с нулевым генотипом, умноженное на 100. Соответственно ППЦ для пациентов группы А была равна: количеству пациентов с СТФ в группе А, деленное на общее количество пациентов с генотипом А, умноженное на 100. ППЦ для групп В и С рассчитывалась следующим образом: ППЦ В и С равны количеству пациентов с ПФФ в группе В и С, разделенному на общее количество пациентов с генотипом В и С, умноженное на 100 [13].

### Результаты

В настоящем исследовании мы изучили 35 детей от неродственных браков, страдающих ВДКН, обусловленной мутациями в гене CYP21A2. Обнаружение на обоих аллелях гомо-гетерозиготных мутаций было достигнуто у 28 из 35 пациентов, что составило 80,0%. В пяти случаях (14,3%) мутация была обнаружена в одной аллели, у 2 (5,7%) пациентов никаких из 12 частых мутаций не было обнаружено.

В целом частые 12 мутаций гена CYP21A2 были идентифицированы в 61 аллелях (87,1%), из них в 30,0% случаев выявлялся гомозиготный генотип, в 70% - гетерозиготный.

Анализ спектра диагностированных мутаций показал (Таблица 2), что наиболее частые мутации I172N и I2splice встречались в 37,7% и 26,7% мутировавших аллелей соответственно. Следующими часто обнаруживаемыми были мутации Δ8bp (11,5%) и Q318X (9,8%).

Таблица 2.

### Распределение аллельных вариантов у детей казахской национальности.

(Table 2. Distribution of allelic variants in children of Kazakh nationality).

Этническая группа (кол-во хромосом)	Частота аллельного варианта, %					
	Δ8bp	I2spl	I172N	Q318X	R356W	Другие варианты
Казахи (61)	7 (11,5%)	16 (26,2%)	23 (37,7%)	6 (9,8%)	3 (4,9%)	6 (9,8%)

У пациентов, страдающих синдромом СТФ, мутации I2splice, Q318X и Δ8bp были обнаружены в 81,3% исследованных аллелей. Наиболее частыми у пациентов с ПФФ были точечные мутации I172N и I2G, которые были выявлены на 82,6% аллелей.

В таблице 3 генотипы сгруппированы в соответствии с их прогнозируемыми функциональными последствиями и реализованным клиническим фенотипом. Два пациента в группе с нулевой мутацией, как и предполагалось, страдали СТФ, ППЦ составила 100,0%. В группе А 12 (92%) из 13 пациентов соответствовали ожидаемому фенотипу СТФ, у 1 (8%) пациента фенотип соответствовал вирильной форме ВДКН.

В группе В (прогнозируемой как ПФФ) было обнаружено 15 пациентов с прогнозируемой формой, 1 пациент с сольтерьющей формой ВДКН. В группе С, прогнозируемой как неклассическая форма, у 2 детей обнаружен СТФ. Рассчитанные значения ППЦ для фенотипической позитивной корреляции с группами диагностированных мутаций оказались достаточно высокими и составили в группах: нулевая - 100%; А – 92%; В – 94%; С - 0%. Отсутствие фенотипической корреляции с носительством мутаций группы С, вероятно, объясняется тем, что все пациенты этой группы являлись гетерозиготными носителями мутаций P30L, V281L и более тяжелой мутации из группы О (Δ8bp).

Таблица 3.

**Значения позитивной предсказательной ценности при анализе генотип-фенотип у пациентов с сольтеряющей и вирильной формами врожденной дисфункции коры надпочечников.**

(Table 3. Values of positive predictive value in genotype-phenotype analysis in patients with salt-wasting and viril forms of congenital adrenal hyperplasi).

Генотип	Количество пациентов с сольтеряющей формой	Количество пациентов с вирильной формой	ППЦ (позитивная предсказательная ценность)
Группа 0	2	-	100%
Группа А	12	1	92 %
Группа В	1	15	94 %
Группа С	2	0	0
ВСЕГО*	17	16	

\*у двоих пациентов мутации не обнаружены.

**Обсуждение**

Проведенное нами исследование впервые позволило описать спектр и частоту наиболее частых 12 мутаций (Δ8bp, Q318X, R356W, E6 cluster (I236N, V237E, M239K), F306+t, I2splice, I172N, P30L, V281L, P453S. в гене CYP21A2), вызывающих ВДКН у детей казахской популяции.

Обследовано 35 неродственных детей с ВДКН из 7 регионов Казахстана. Молекулярно-генетический анализ проводился по 12 наиболее часто встречающимся мутациям в гене CYP21A2.

Показана высокая диагностическая информативность используемой «панели» мутаций в гене CYP21A2 в казахской популяции, которая составила 87,1% и существенно не отличалась от аналогичного значения для изученных ранее популяций - 90–96% [7, 17, 13]. Спектр и встречаемость 12 наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 в изученной нами выборке пациентов несколько отличались от таковых, полученных другими исследователями [8, 17, 21, 3, 13]. В отличие от других популяций у казахских детей наиболее часто встречается мутация I172N (37,7 %), далее в порядке убывания следуют мутации I2splice (26,2 %) и Δ8bp (11,5%) и Q318X (9,8 %).

Необходимо отметить, что использование в обследованной нами популяции набора из 12 мутаций привело к идентификации у 5 (14,3%) пациентов только одного патологического аллеля, тогда как другой аллель не нес какой - либо известной мутации. У 2 (5,7%) пациентов с клинической картиной ВДКН 21ОНД мутации в гене CYP21A2 не были обнаружены вообще. Учитывая, что все эти 7 пациентов имели классические для ВДКН клинико-лабораторные параметры, у них в дальнейшем потребуются полное секвенирование генов CYP21A2 и CYP11B1 для исключения дефицита 11-гидроксилазы.

Существует мнение, что фенотип при ВДКН определяется носительством менее тяжелой мутации в гене CYP21A2 (20,21). В исследуемой нами выборке из 35 пациентов с ВДКН высокая корреляция генотипа с фенотипом обнаружена при носительстве нулевой мутации (ППЦ =100,0%) и мутаций группы А (ППЦ=92,0%), что полностью согласуется с проведенными ранее исследованиями [11,7,12,8]. Как и предполагалось, оба пациента с нулевыми мутациями страдали СТФ ВДКН. Кроме того, СТФ ВДКН имели 2 пациента из группы С - носители мутаций V281L и P30L. Незначительное расхождение между наблюдаемыми и

прогнозируемыми клиническими фенотипами наблюдалось у пациентов с мутацией I2splice группы А, из них 92% имели фенотип СТФ, а 8% пациентов продемонстрировали фенотип ПВФ. Вероятность того, что пациенты в группе В с мутацией I172N имеют ПВФ, составила 94%. Аналогичные нашим результаты показаны в ряде исследований, в которых также описано расхождение между фенотипами и генотипами [3,13].

Обращает на себя внимание отсутствие корреляции генотип-фенотип у пациентов - носителей мутаций из группы С. Вопреки логике у 2 пациентов вместо неклассической формы развилась сольтеряющая. Возможно, объяснение кроется в том, что все пациенты этой группы являлись носителями мутаций P30L, V281L в гетерозиготном состоянии и другой более тяжелой мутации - Δ8bp.

Аналогичные результаты по неоднозначной взаимосвязи фенотипов с генотипами и носительством недиагностируемых редких мутаций у пациентов с ВДКН описаны и другими исследователями. Фенотипическая изменчивость отмечается даже у братьев и сестер с одинаковыми генотипами. Наблюдаемое несоответствие между генотипом и фенотипом может быть результатом либо постулируемой внепочечной активности гидроксилазы, либо других факторов, которые изменяют стероидный синтез или действие стероидов [1, 19]. Предполагается, что различное количество рецепторов или разная степень связывания с андрогенами, кортизолом или альдостероном также могут вносить вклад в фенотипическую изменчивость. Более того, активность факторов транскрипции и экспрессия транспортных белков могут регулироваться индивидуально [2].

Таким образом, проведенный нами анализ коррелятивных взаимосвязей фенотипических проявлений с носительством генотипа показал высокую прогностическую ППЦ у пациентов в группах 0, А и В, что было отмечено и другими авторами [17, 13, 9].

В исследуемой нами выборке высокая корреляция между генотипом и фенотипом показана в группах носителей тяжелых и средней тяжести мутаций. Общий ППЦ составил 72%. Но это не исключает необходимости строгого и долгосрочного клинического наблюдения, которое является обязательным для всех пациентов с ВДКН даже после гормональной и молекулярной диагностики.

Полученные нами корреляции фенотипа с генотипом свидетельствуют о необходимости последующего молекулярно-генетического исследования для определения количества копий гена CYP21A2 и псевдогена CYP21A1P, а также диагностики протяженных делеций в гене CYP21A2, позволяющей установить зиготность выявленных вариантов.

#### Выводы

1. Впервые описаны спектр и частота встречаемости наиболее частых 12 мутаций гена CYP21A2 у 35 детей казахской национальности с клинико-биохимическими проявлениями ВДКН.

2. Впервые показано, что у детей казахской национальности с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, наиболее частыми мутациями являются I172N, выявленная 37,7% случаев, и I2splice, обнаруженная в 26,2% случаев.

3. Обнаружена высокая корреляция между генотипом и фенотипом в группах 0, А и В с общим ППЦ – 72%.

4. Использование метода long-range ПЦР с последующим прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру продемонстрировало высокую диагностическую информативность используемой «панели» мутаций в гене CYP21A2 для казахской популяции – 87,1%.

5. У 5,7% пациентов использование данной панели мутаций не идентифицировало их генетический вклад в развитие ВДКН, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и создания национальной диагностической панели частых мутаций CYP21A2 в казахской популяции.

**Конфликт интересов.** Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование.** Отсутствует.

#### Литература:

1. Chen W., Xu Z., Nishitani M., et al. Complement component 4 copy number variation and CYP21A2 genotype associations in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Hum Genet.* 2012. 131. P.1889–94.

2. Chen W., Xu Z., Sullivan A., et al. Junction site analysis of chimeric CYP21A1P/ CYP21A2 genes in 21-hydroxylase deficiency // *Clin Chem.* 2012. 58. P.421–30.

3. De Carvalho D.F., Miranda M.C., Gomes L.G., Madureira G., Marcondes J.A., Billerbeck A.E., Rodrigues A.S., Presti P.F., Kuperman H., Damiani D., et al. Molecular CYP21A2 diagnosis in 480 Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia before newborn screening introduction// *European Journal of Endocrinology.* 2016. 175. P.107–116.

4. El-Maouche D., Arlt W., Merke D.P. Congenital adrenal hyperplasia // *The Lancet.* 2017. 390(10108). P. 2194–2210.

5. Han T.S., Walker B.R., Arlt W., Ross R.J. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia // *Nat Rev Endocrinol.* 2014. 10(2). P.115-124.

6. Hannah-Shmouni F., Chen W., Merke D.P. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2017. 46(2). P.435–458.

7. Jenkins-Jones S., Parviainen L., Porter J. et al. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia // *Eur J Endocrinol.* 2018. 178(4). P.309-320.

8. Krone N., Braun A., Roscher A.A., Knorr D., Schwarz H.P. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2000. 85. P. 1059–1065.

9. Marino R., Ramirez P., Galeano J., Perez Garrido N., Rocco C., Ciaccio M., Warman D.M., Guercio G., Chaler E., Maceiras M. et al. Steroid 21-hydroxylase gene mutational spectrum in 454 Argentinean patients: genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology.* 2011. 75. P. 427–435.

10. Merke D.P., Mallappa A., Arlt W., Perriere A.B., Hirschberg A.L., Juul A., Newell-Price J., Perry C., Prete A., Rees D.A., Reisch N., Stikkelbroeck N., Touraine Ph., Maltby K., Treasure F.P., Porter J., Ross R. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021. 106. P.2063–2077.

11. Merke D.P., Poppas D.P. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Dec. 1(4). P. 341–352.

12. Merke D.P., Auchus R.J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *N Engl J Med.* 2020. 383(13). P.1248-1261.

13. New M.I., Abraham M., Gonzalez B., Dumic M., Razzaghy-Azar M., Chitayat D., Sun L., Zaidi M., Wilson R.C., Yuen T. Genotype– phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency // *PNAS.* 2013. 110. P.2611–2616.

14. Parsa A.A., New M.I. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017. 165. P.2–11.

15. Podgórski R., Aebischer D., Stompor M., Podgórska D., Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods // *Acta Biochimica Polonica.* 2018. 65(1). P.25–33.

16. Rushworth R.L., Torpy D.J., Falhammar H. Adrenal crisis // *N Engl J Med.* 2019. 381(9). P.852-861.

17. Riedl S., Röhl F., Bonfig W., Brämswig J., Richter-Unruh A., Fricke-Otto S., Bettendorf M., Riepe F., Kriegshäuser G., Schönau E., Even G., Hauffa B., Dörr H., Holl R.W., Mohnike K. on behalf of the AQUAPE CAH Study Group. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients // *Endocrine Connections.* 2019. 8. P. 86–94.

18. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P., Meyer-Bahlburg H.L., Miller W.L., Murad M.H. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline, 2018 // J Clin Endocrinol Metab. - November 2018. 103(11). pp.1–46.

19. Vrzalova Z., Hrubá Z., Hrabincova E.S. et al. Chimeric CYP21A1P/CYP21A2 genes identified in Czech patients with congenital adrenal hyperplasia // Eur J Med Genet. 2011. 54. pp.112–7.

20. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Endocrine Reviews. 2000. 21. pp. 245–291.

21. Wang R., Yu Y., Ye J., Han L., Qiu W., Zhang H., Liang L., Gong Z., Wang L. 21-hydroxylase deficiency-induced congenital adrenal hyperplasia in 230 Chinese patients: genotype-phenotype correlation and identification of nine novel mutations // Steroids. 2016. 108. pp. 47-55.

#### Сведения об авторах:

**<sup>1</sup>Эрмаханова Тамара Узбекбаевна** - старший преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 778 820 54 89, e-mail: t.ermakhanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**<sup>1</sup>Базарбекова Римма Базарбековна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 777 210 88 22, e-mail: rimma.bazarbekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**<sup>1</sup>Досанова Айнура Касымбековна** - к.м.н., ассоц.профессор кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 707 787 02 40, e-mail: ak.dossanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**<sup>1</sup>Жакебаева Айгерим Абдыхальковна** – преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 747 272 54 47, e-mail: avek@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**<sup>1</sup>Нурлыкаимова Жазира Айтбаевна** - к.м.н., старший преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 701 226 27 76, e-mail: nurlykaimova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**<sup>1</sup>Касымалиева Рита Алимбековна** - к.м.н., старший преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 701 557 84 05, e-mail: rkasymalievaa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>, г.Алматы, Республика Казахстан;

#### Контактная информация:

**Эрмаханова Тамара Узбекбаевна** – старший преподаватель кафедры эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, Аскарлова 8.

**e-mail:** t.ermakhanova@gmail.com

**Тел.:** 8 778 820 54 89