

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.12-008.331

## РЕДКАЯ МОНОГЕННАЯ ПРИЧИНА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Соколенко А. В., Климшина Л. Р., Никитина И. Л.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Никитина Ирина Леоровна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.10.2024  
и принята к печати 25.10.2024

### РЕЗЮМЕ

Вторичная артериальная гипертензия обладает высокой гетерогенностью причин, уточнение ее этиологии представляет собой ключевой этап в процессе диагностики и лечения. Правильное определение причины гипертензии напрямую влияет на выбор терапевтической тактики и может существенно изменить прогноз для пациента. В ряде случаев для более точного выявления этиологического фактора может потребоваться молекулярно-генетическое исследование. Одной из редких, но значимых причин вторичной артериальной гипертензии является псевдогипоальдостеронизм, который может оставаться недиагностированным в течение длительного времени или быть ошибочно интерпретированным как первичная гипертензия. В данной статье представлен клинический случай пациентки 16 лет с псевдогипоальдостеронизмом III типа, история которой подчеркивает важность дифференциальной диагностики при выявлении этиологии артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте. В статье представлены основные клинические проявления заболевания, данные лабораторного, инструментального, молекулярно-генетического исследований, которые способствовали установлению диагноза и оптимизации лечения в данном случае.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гиперальдостеронизм, куллин, псевдогипоальдостеронизм, тиазидные диуретики, CUL3

*Для цитирования:* Соколенко А.В., Климшина Л.Р., Никитина И.Л. Редкая моногенная причина артериальной гипертензии. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(6):531-537. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-531-537. EDN: SYVKHR

# RARE MONOGENIC CAUSE OF ARTERIAL HYPERTENSION

Sokolenko A. V., Klimshina L. R., Nikitina I. L.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nikitina Irina L.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Received 07 October 2024; accepted  
25 October 2024

## ABSTRACT

Secondary arterial hypertension is characterized by a diverse range of etiological factors, making the clarification of its underlying causes a fundamental aspect of both diagnosis and treatment. Accurate identification of the etiology of hypertension directly influences therapeutic strategies and has significant implications for patient prognosis. In certain instances, molecular genetic testing may be necessary to pinpoint the specific etiological factor with greater precision. Among the rare but noteworthy causes of secondary arterial hypertension is pseudohypoaldosteronism, which can often remain undiagnosed for prolonged periods or be misclassified as primary hypertension. This article presents the clinical case of a 15-year-old female patient diagnosed with type IIE pseudohypoaldosteronism, emphasizing the critical role of differential diagnosis in managing arterial hypertension in pediatric and adolescent populations. We will explore the principal clinical manifestations of the condition, as well as the laboratory, instrumental, and molecular genetic findings that facilitated the accurate diagnosis and optimization of treatment for this patient.

**Key words:** arterial hypertension, Cullin, CUL3, hyperaldosteronism, pseudohypoaldosteronism, thiazide diuretics

*For citation: Sokolenko AV, Klimshina LR, Nikitina IL. Rare monogenic cause of arterial hypertension. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(6):531-537. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-531-537. EDN: SYVKHR*

**Список сокращений:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа, ЭхоКГ — эхокардиография, NCC — NaCl-котранспортер, WNK4 — безлизиновая протеинкиназа 4.

## ВВЕДЕНИЕ

Псевдогипоальдостеронизм ПЕ типа — редкая генетическая форма артериальной гипертензии (АГ), характеризующаяся гиперкалиемией, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, нормальным или повышенным содержанием альдостерона и низкой активностью ренина.

В мировой научной литературе описано около 200 семей с псевдогипоальдостеронизмом II типа, из них только 44 случая имели вариант, связанный с патологией в гене *CUL3* [1]. Псевдогипоальдостеронизм ПЕ типа, вызванный мутацией гена *CUL3*, характеризуется наиболее агрессивным течением в сравнении с псевдогипоальдостеронизмом, вызванным другими генетическими вариантами, при этом варианты в гене *CUL3* в основном наблюдались *de novo* [2].

*Cullin-3* является продуктом экспрессии гена *CUL3* и, в качестве лиганда, повсеместно экспрессируется, выступая ключевым компонентом комплексов лигазы, участвующих в убиквитинировании других белков. Результатом инактивирующей мутации данного гена является повышенное накопление промежуточных субстратов, что существенно нарушает нормальные физиологические процессы. В нефроне эти механизмы приводят к накоплению безлизиновой протеинкиназы 4 (*WNK4*), субстрата комплекса лигазы *CUL3*. *WNK4* гиперактивирует NaCl-котранспортер (*NCC*) посредством фосфорилирования, что приводит к увеличению реабсорбции ионов натрия в дистальном извитом канальце, что, в свою очередь, способствует развитию артериальной гипертензии, а также влияет на экскрецию ионов калия, что приводит к гиперкалиемии. В сосудистой системе образование каталитически неактивных лигазных комплексов с участием *CUL3* вызывает накопление субстратов *RhoA* и фосфодиэстеразы 5-го типа (*ФДЭ-5*). Увеличение сигнала *RhoA/ROCK* киназы усиливает вазоконстрикцию, в то время как увеличение *ФДЭ-5* снижает биодо-

ступность циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к снижению вазодилатации и повышению артериальной жесткости. Сочетание этих эффектов лежит в основе формирования АГ при псевдогиперальдостеронизме [1]. Таким образом, патогенные варианты в гене *CUL3*, вызывающие семейную гиперкалиемическую гипертензию, нарушают регуляцию и функцию активности убиквитинлигазы [3, 4].

Из-за повсеместной экспрессии мутантный белок может оказывать свое влияние и за пределами сердечно-сосудистой системы, что является причиной разнообразия фенотипов заболевания. Так, в когорте из 35 человек более чем у 90 % наблюдалась задержка общего развития, задержка развития речи и языка, дисморфические черты лица (высокий лоб, длинное лицо и др.), легкая или тяжелая степень умственной отсталости, у 55 % — аномалии конечностей (двусторонняя клинодактилия пятого пальца, гипоплазия тенара, одна ладонная складка, контрактура голеностопного сустава/стопы, полая стопа, кожная синдактилия второго/третьего пальцев стопы, вальгусная деформация большого пальца стопы и т. д.), у 38 % — расстройства аутистического спектра. Дополнительно у 57 % отмечались признаки дисграфии, медленной обработки информации и нарушения пространственного мышления, возбуждения, агрессивности, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также обсессивно-компульсивного расстройства [5]. Сообщалось о нескольких группах пациентов с врожденными пороками сердца [6]. У нескольких пациентов были отмечены аномальные (утолщенные) рубцы, замедленное заживление ран и легкое образование синяков, кожная дисхромия [5].

Гипертензия при псевдогипоальдостеронизме, как правило, рефрактерна к антигипертензивной терапии, при этом лечение тиазидными диуретиками устраняет нарушения электролитного баланса и снижает артериальное давление (АД) у данной категории пациентов [7]. Тиазидные диуретики, которые действуют путем блокирования транслокации ионов через *NCC*, напрямую устраняют электролитные нарушения и снижают давление у пациентов с псевдогипоальдостеронизмом, предоставляя дополнительные доказательства роли *NCC* при этом заболевании [3].

Таким образом, корректная идентификация этиологии вторичной артериальной гипертензии позволяет разрабатывать более целенаправленные и эффективные методы терапии, что, в свою очередь, может улучшить клинические результаты и повысить качество жизни пациентов, обеспечивая более индивидуализированный подход к лечению.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка 15 лет поступила в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с подозрением на гипертрофическую кардиомиопатию в связи с обнаруженной на плановой флюорографии кардиомегалией. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 14 мм (Z-score +3,89), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) 11 мм (Z-score +2,41), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 62 %, на митральном клапане (МК) минимальная приклапанная регургитация, на трикуспидальном клапане (ТК) регургитация от минимальной приклапанной до 1 степени (рис. 1).

Данные осмотра: физическое развитие среднее, гармоничное (рост 156 см (-1 SDS), масса тела 54 кг, индекс массы тела (ИМТ) 22,2 кг/м<sup>2</sup> (+1 SDS). Кожные покровы нижних конечностей дисхромичны, с мраморным рисунком, склонны к образованию келоидных рубцов и медленному заживлению ран. Отмечались аномалии прикуса — диастема, тремы. Со стороны скелетно-мышечной системы: сколиоз позвоночника, общая скелетная диспластичность, миопия, добавочные шейные ребра С7.

При первичном измерении частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд. в мин., АД на руках: 140/100 мм рт. ст. — 160/100 мм рт. ст., АД на ногах: 170/100 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, усилен-

ние 1 тона над аортой, мягкий систолический шум на верхушке сердца.

Пациентка к общению открыта, словоохотлива, обращает на себя внимание отсутствие стеснения при осмотре, умеренная гиперактивность, инфантильность. Обучается в общеобразовательной школе, со школьной программой справляется с трудом, основной государственный экзамен сдала неудовлетворительно. По результатам консультации нейропсихолога получены данные за легкое когнитивное снижение по типу снижения уровня обобщения, низкий уровень слухоречевой памяти, очень низкий уровень концентрации внимания.

Активных жалоб не предъявляет. При подробном расспросе указывает на одышку при интенсивных физических нагрузках при сдаче спортивных нормативов на уроках физической культуры в школе.

Семейный анамнез отягощен по артериальной гипертензии — у двоюродного брата пациентки по материнской линии АГ с 12 лет, в настоящее время получает медикаментозную терапию.

По данным суточного мониторирования АД выявлена систоло-диастолическая АГ с максимальными значениями до 180/106 мм рт. ст. Было проведено обследование для поиска причин развития АГ.

Был исключен почечный (реноваскулярный и ренопаренхиматозный) генез АГ по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастным усилением. Исключены кардио-

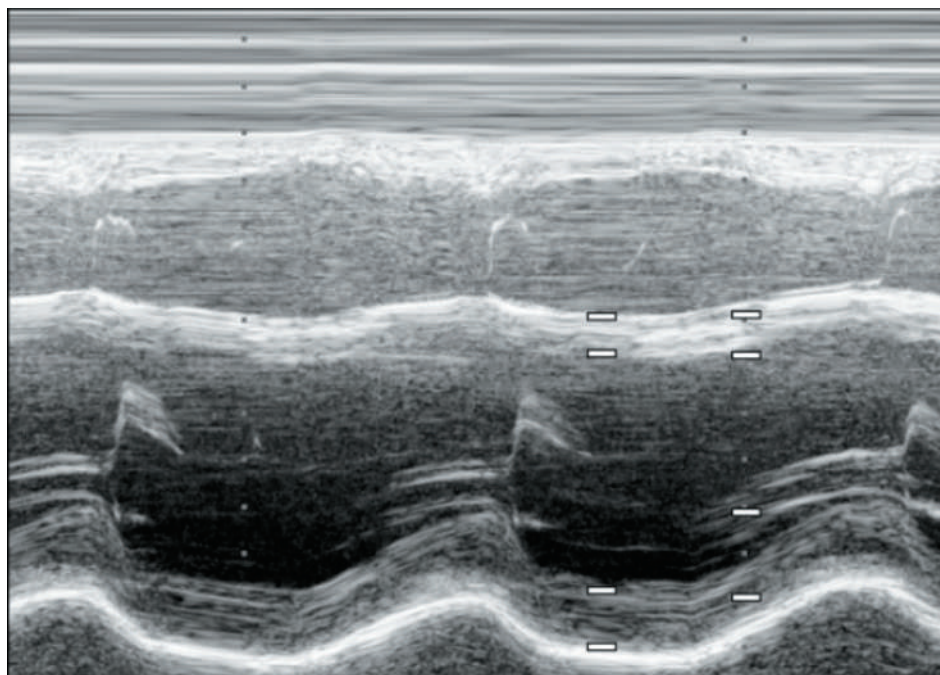


Рис. 1. Эхокардиография до начала лечения

Figure 1. Echocardiography before treatment

васкулярные причины АГ по данным МСКТ ангиографии аорты. По результатам МСКТ надпочечников с контрастным усилением — без патологии.

По результатам лабораторного обследования: тиреоидный статус — эутиреоз (ТТГ — 2,764 мМЕ/л (0,350–4,940), Т4 св. — 12,7 пмоль/л (9,0–19,0)); ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — отмечается значимое повышение уровня альдостерона, альдостерон/ренинового соотношения с низкорезервентным уровнем ренина и нормокалиемией (альдостерон — 779,76 пг/мл (13,37–233,55), ренин — 3,03 пг/мл (2,14–61,83), альдостерон/рениновое соотношение — 257,35 (0,52–37,83), К — 5,20 ммоль/л (3,50–5,50)).

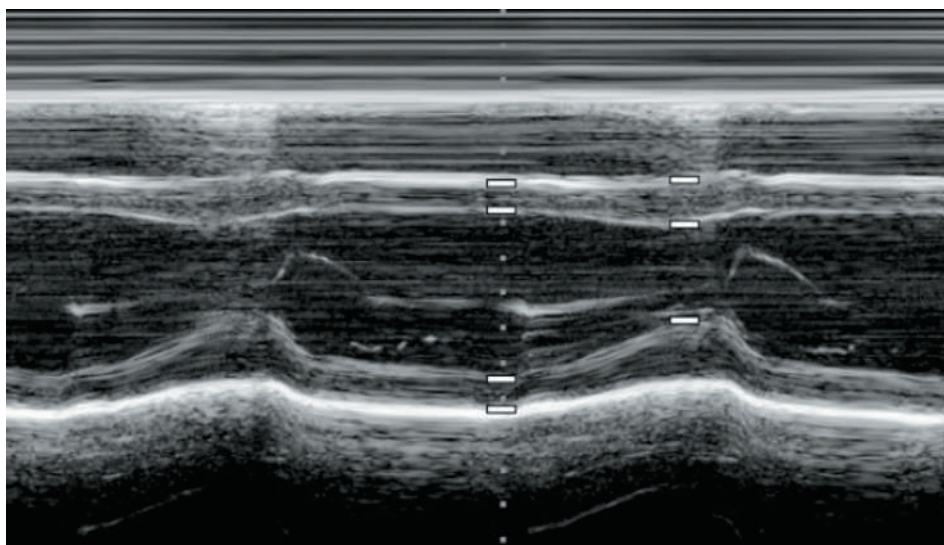
В соответствии с клиническими рекомендациями, были определены показания для проведения подтверждающего теста с водной нагрузкой, по результатам которого постинфузионный уровень альдостерона не супрессирован и составил 73,32 пг/мл (7,3 нг/дл, или 204,4 пмоль/л). [8]. Таким образом, подтвержден диагноз «первичный гиперальдостеронизм».

Для исключения глюкокортикоид-подавляемого первичного гиперальдостеронизма пациентке был проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. В результате уровень кортизола составил 0,0 нмоль/л (101,2–535,7 нмоль/л), уровень альдостерона — 175,35 пг/мл (не супрессирован), что исключило данный генез первичного гиперальдостеронизма.

Учитывая подтвержденную автономную секрецию альдостерона, развитие артериальной гипертензии в молодом возрасте, наследственный анамнез, пациентке проведено молекулярно-гене-

тическое обследование для исключения семейных форм первичного гиперальдостеронизма. До получения результатов генетического обследования пациентке была назначена терапия конкурентным антагонистом альдостерона — спиронолактоном в дозе 12,5 мг/сут с последующей титрацией до 25 мг/сут. Выписана в стабильном состоянии под наблюдение по месту жительства. В последующем, через полтора месяца, на амбулаторном приеме отмечается отчетливый тренд снижения АД, с целью достижения целевых значений доза спиронолактона была увеличена до 37,5 мг/сут, а еще через 3 месяца — до 50 мг/сут.

В результате молекулярно-генетического обследования в гене *CUL3* в 9 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе патогенный вариант (HG38, chr2:224503722A>T, c.1307T>A) в гетерозиготном состоянии. Гетерозиготные мутации в гене описаны при задержке развития с аутизмом или без него, или с судорогами и при псевдогипоальдостеронизме ПЕ типа с аутосомно-доминантным типом наследования. Проведенное впоследствии генетическое обследование матери и отца пациентки не выявило патогенных мутаций в гене *CUL3*, что указывает на возникновение данной мутации *de novo*. Таким образом, на основании комплекса данных клинического фенотипа и генетического обследования был подтвержден диагноз псевдогиперальдостеронизма. К моменту получения результатов генетического тестирования терапия спиронолактоном продолжалась уже 6 месяцев. Отмечена положительная динамика со стороны сердечно-сосудистой системы: по данным ЭхоКГ



**Рис. 2. Эхокардиография через год после начала лечения**

**Figure 2. Echocardiography one year after the start of treatment**

исследования, уменьшилась толщина миокарда МЖП — от 8,4 (Z-score +0,51) до 12,2 мм (Z-score +3,01), ЗСЛЖ — от 10 (Z-score +1,5) до 11 мм (Z-score +2,03). С учетом клинического диагноза было принято решение присоединить к терапии АГ гипотиазид, не отменяя при этом спиронолактон. Комбинированная терапия — спиронолактон 25 мг и гипотиазид 12,5 мг — вызвала значимое снижение среднего АД за сутки, тем не менее, сохранялись эпизоды повышения САД до 130 мм рт. ст., в связи с чем спустя 3 месяца доза гипотиазида была увеличена до 25 мг/сут. На фоне приема данной терапии удалось достичь полного регресса гипертрофии миокарда левого желудочка: МЖП 7,5 мм (Z-score -0,09), ЗСЛЖ 8,1 мм (Z-score +0,48) (рис. 2). На рисунке 3 изображен график изменения АД на фоне коррекции терапии в динамике.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном случае окончательный диагноз был поставлен спустя 7 месяцев после начала обследования. Ключевую роль сыграли результаты генетического тестирования и обнаружение патологического варианта в гене *CUL3*.

Согласно литературе для псевдогипоальдостеронизма, вызванного мутацией в гене *CUL3*, характерна фенотипическая триада — гипертония, гиперкалиемия и метаболический ацидоз [1]. В данном случае заболевание протекало в виде АГ с гиперальдостеронизмом, низкорегулируемым ренином, нормокалиемией и умеренным компенсированным гиперхлоремическим ацидозом. Особенности нейроразвития, аномалии прикуса, скелета, дисхромия кожи, вероятно, связаны с выявленной мутацией.

Девочке был назначен гипотиазид, эффективность которого доказана и обоснована у пациентов с псевдогипоальдостеронизмом IIЕ типа. Желательный клинический эффект был достигнут, на что указывает динамика АД и ЭхоКГ. Прогноз благоприятный.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует случай вторичной АГ в юношеском возрасте, приведшей к развитию выраженной гипертрофии миокарда и кардиомегалии. Представленный клинический случай интересен тем, что причиной АГ здесь стал псевдогипоальдостеронизм, вызванный ранее не описанной *de novo* мутацией в гене *CUL3* у пациентки со скудной в целом клинической симптоматикой. Дефектный белок Куллин-3 вызывает нарушения не только в процессе регуляции тонуса сосудов, но и играет роль в развитии гиперкалиемии, костных и соединительнотканых аномалий, нарушений психического развития, расстройств аутистического спектра. Необходимо подчеркнуть важность регулярного контроля АД у детей и подростков вне зависимости от субъективных проявлений и самочувствия, а при выявлении артериальной гипертензии — проведения дифференциальной диагностики для установления вторичных причин развития АГ, включая генетические тесты при неочевидном диагнозе, для назначения патогенетической терапии.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

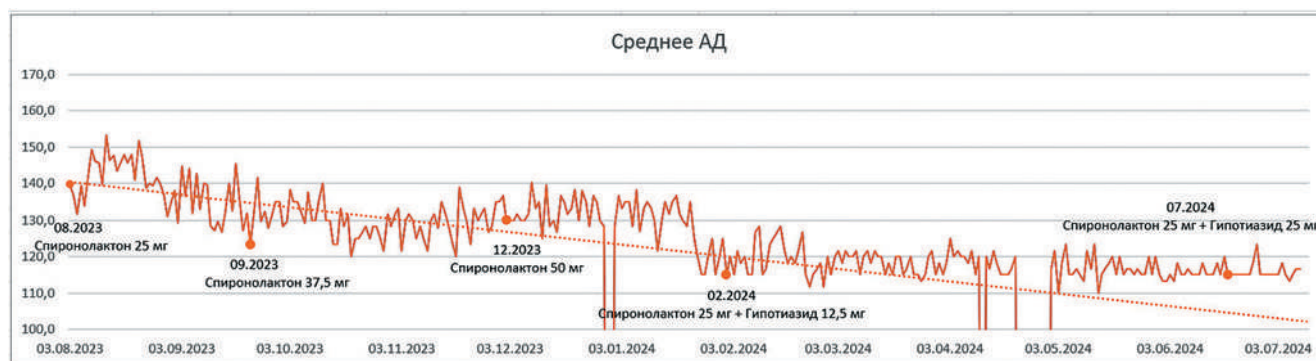


Рис. 3. Динамика значений артериального давления на фоне проводимого лечения

Figure 3. Dynamics of blood pressure values against the background of ongoing treatment

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Sharma P, Chatrathi HE. Insights into the diverse mechanisms and effects of variant CUL3-induced familial hyperkalemic hypertension. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):286.
2. Hureauux M, Mazurkiewicz S, Boccio V, et al. The variety of genetic defects explains the phenotypic heterogeneity of Familial Hyperkalemic Hypertension. *Kidney International Reports.* 2021;6(10):2639–52.
3. Zhao Y, Schubert H, Blakely A, et al. Structural bases for Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter inhibition by thiazide diuretic drugs and activation by kinases. *Nature Communications.* 2024;15(1):7006.
4. Chatrathi HE, Collins JC, Wolfe LA, et al. Novel CUL3 Variant Causing Familial Hyperkalemic Hypertension Impairs Regulation and Function of Ubiquitin Ligase Activity. *Hypertension.* 2022;79(1):60–75.
5. Blackburn PR, Ebstein F, Hsieh TC, et al. Loss-of-Function Variants in CUL3 Cause a Syndromic Neurodevelopmental Disorder. *Ann Neurol.* 2024.
6. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013;498(7453):220–3.
7. Cornelius RJ, Maeoka Y, McCormick JA. Renal effects of cullin 3 mutations causing familial hyperkalemic hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2023;32(4):335–43.
8. Mel'nichenko GA, Platonova NM, Bel'cevich DG, et al. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. Based on the materials of the Draft clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75–85. In Russian [Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75–85].

**Информация об авторах:**

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколенко Анна Вадимовна, студент 6 курса Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Климшина Лейла Рамазановна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой Института меди-

цинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Authors information:**

Nikitina Irina L., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Childhood Diseases with Clinic at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Sokolenko Anna V., student at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Klimshina Leila R., Assistant at the Department of Childhood Diseases with Clinic at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.