

## ВЫСОКОРЕНИНОВЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОТ СИМПТОМА К ДИАГНОЗУ

*А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, С.Б. Шустов*

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

Освещены современные представления о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также механизмы повышения кровяного давления в зависимости от ее активности. Представлены данные о распространенности и особенностях течения артериальной гипертензии с высоким уровнем ренина. Наряду с эссенциальной высокорениновой артериальной гипертензией рассмотрены вторичные артериальные гипертензии, сопровождающиеся высоким рениновым статусом, что усиливает диагностическую значимость определения данного вещества, а также объясняет особенности патофизиологических процессов, происходящих в организме больных. Продемонстрирована диагностическая значимость исследования ренинового статуса, позволяющего определить более успешную стратегию антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рениновый статус, высокорениновая артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет интегральную роль в гомеостазе кровяного давления, тканевой перфузии, объёма внеклеточной жидкости. РААС функционирует как необычная эндокринная ось, в которой главный эффекторный гормон (ангиотензин II) синтезируется во внеклеточном пространстве в результате протеолитического расщепления его предшественников. Ключевым регулятором активности РААС считается ренин, регулируемая секреция которого инициирует весь каскадный цикл названной системы. Несмотря на то, что открытие ренина датировано последними годами XIX столетия, значимость РААС в патогенезе сердечно-сосудистых и почечных расстройств стала очевидной и достаточно изученной лишь в 1970-1980-е годы, что, во многом обусловлено появлением на фармацевтическом рынке средств – блокаторов этой системы [1]. В 1898 г. скандинавские исследователи Tigerstedt и Bergmann опубликовали научные данные о существовании тепло-неустойчивой субстанции в экстракте коркового слоя почки кролика. Введение этого вещества в кровотоки другим лабораторным животным приводило к значительной системной гипертензии [2]. Описанный прессорный агент, секретлируемый почками, по предложению Tigerstedt и Bergmann, получил название “ренин”. На протяжении последующих трёх десятилетий наблюдалась оживлённая научная дискуссия относительно правомочности существования регуляторной системы с участием ренина. Опубликованная в 1934 г. работа Goldblatt et al. [3] показала нали-

чие резкого прироста кровяного давления в ответ на ренальную ишемию, индуцированную пережатием почечной артерии, став важной вехой в понимании механизмов регуляции синтеза ренина и его роли в патогенезе гипертензии. Вскоре было установлено, что ишемизированная почка, в дополнение к ренину, выделяет теплоустойчивую короткоживущую субстанцию. Эта научная находка способствовала формированию представлений о том, что прессорная активность ренина не является прямой, а реализуется посредством его протеолитического действия в отношении субстрата, находящегося в плазме (в конечном итоге, названного ангиотензиногеном), необходимого для образования активного прессорного пептида. Первоначально таковой был обозначен как “ангиотонин” или “гипертензин” различными, соревнующимися в этой научной эстафете исследовательскими группами из США (Page et al.) и Аргентины (Braun-Menendez et al.), которые, в конечном итоге, компромиссно согласились на термин “ангиотензин” [4]. В начале 1950-х годов L.T. Jr Skeggs et al. обнаружили, что ангиотензин существует в двух формах, которые в последующем получили название “ангиотензин I” и “ангиотензин II” [5]. В более поздних работах было установлено, что ангиотензин I расщепляется содержащимся в плазме энзимом, названным ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ), с образованием ангиотензина II [6]. Последующие работы Laragh, Genest, Davis, Ganong и других исследователей показали, что ангиотензин II обладает способностью стимулировать секрецию

альдостерона в коре надпочечников – главного регулятора баланса калия и натрия [7]. Таким образом, во второй половине XX столетия стало очевидным существование единой системы (РААС), вовлечённой в регуляцию как артериального давления, так и водно-электролитного баланса в организме.

Классический энзиматический каскад РААС сегодня хорошо известен и представлен в ряде изданий. Начальным звеном РААС служит юкстагломерулярный аппарат (ЮГА), где происходит биосинтез ренина. Клетки ЮГА расположены в области приносящих (а иногда, выносящих) артериол клубочка почки. Ренин, представляющий собой протеазу, синтезируется из предшественника – проренина [8]. В гранулах ЮГА-клеток запасается активная форма ренина, и в ответ на различные стимулы высвобождается сначала в почечный, а затем системный кровоток. Каждая молекула ренина способствует образованию нескольких молекул ангиотензина I [9]. Оцениваемая в периферической крови концентрация иммунореактивного ренина на 70-90% представлена проренином. Принципиально, секреция ренина регулируется при участии четырёх взаимодействующих факторов [10]. Во-первых, за счёт барорефлекторного механизма в афферентных артериолах, который срабатывает в ответ на изменение перфузионного давления (например, в условиях ортостаза). Во-вторых, посредством хеморецепторного механизма, реагирующего на изменение концентрации хлора в клетках плотного пятна (*macula densa*) дистальных трубочек (которые тесно прилегают к клеткам, продуцирующим ренин и фактически вместе с ними образуют ЮГА). Третий механизм секреции ренина представлен участием симпатической стимуляции бета<sub>1</sub>-адренорецепторов ЮГА. В-четвёртых, определённое значение имеет прямое подавляющее действие ангиотензина II в отношении активности юкта-гломерулярных клеток по механизму отрицательной обратной связи.

Циркулирующий ренин, проникая в ткани (эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов, эндокард), локально запускает дальнейший каскад реакций с образованием ангиотензина I, ангиотензина II, альдостерона. Ренин обеспечивает отщепление N-концевого фрагмента ангиотензиногена (глобулина с большой молекулярной массой) с образованием биологически инертного декапептида ангиотензина I. Первичное место продукции ангиотензиногена – печень, однако экспрессия mRNA ангиотензиногена об-

наружена и в других тканях – почках, головном мозге, сердце, сосудах, надпочечниках, яичниках, плаценте, жировой ткани [11]. Содержание ангиотензиногена в плазме относительно стабильно и не изменяется быстро, однако печеночная и внепеченочная продукция последнего увеличивается под влиянием эндогенных и экзогенных глюкокортикоидов, эстрогенов и других половых стероидов, тиреоидных гормонов, воспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа), ангиотензина II [11]. Надпочечниковая недостаточность, орхихтомия, гипотиреоз, дефицит инсулина ассоциированы со снижением плазменной концентрации и/или тканевой экспрессии mRNA ангиотензиногена. Длительное увеличение концентрации ангиотензиногена, наблюдаемое при беременности, синдроме Кушинга, терапии стероидами может вносить патогенетический вклад в развитие гипертензии, однако существуют указания на то, что хроническая стимуляция синтеза ангиотензиногена может быть частично компенсирована посредством снижения секреции ренина [1].

Ангиотензин I конвертируется в активный октапептид ангиотензин II посредством удаления C-концевого дипептида ангиотензин-превращающим ферментом. Этот этап биосинтеза ангиотензина II происходит на поверхности эндотелия. Существуют также альтернативные пути образования ангиотензина II напрямую из ангиотензиногена под воздействием катепсина G, калликреина и тонина, а также из ангиотензина I при участии химазы, наиболее активной в ткани сердца и сосудов [12]. Не АПФ-зависимые пути образования ангиотензина II активно изучаются. Известно, что в интактных почках 40% этого гормона образуется без участия АПФ, а в сердце, каротидных артериях человека, атеросклеротической бляшке экспериментальных животных – химазы служат доминирующим фактором образования ангиотензина II [12; 13].

Ангиотензин I и ангиотензин II являются субстанциями с очень коротким периодом полужизни. Они синтезируются максимально близко к месту их действия, при этом ренин служит циркулирующим гормональным сигналом, который запускает весь каскад реакций на эндотелиоцитах в различных локальных участках. Разнонаправленные эффекты ангиотензина II играют ключевую роль в поддержании циркуляторного гомеостаза. Наряду со стимулирующим действием в отношении секреции альдостерона корой надпочечников, ангиотензин II через активацию рецепторов первого типа (AT<sub>1</sub>)

приводит к констрикции почечных и системных артериол, повышению реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона, пролиферации гладкомышечных клеток, гипертрофии стенки сосудов и миокарда, фиброзированию тканей, активации симпатoadренальной системы, оксидативному стрессу. Рост АД и ОЦК, возникающий вследствие воздействия ангиотензина II и альдостерона на их органы-мишени, способствует поддержанию почечной перфузии и тем самым влечёт за собой снижение синтеза ренина. Установлена самостоятельная способность ангиотензина II подавлять синтез и секрецию ренина посредством активации  $AT_1$  рецепторов ЮГА почек [14]. Кстати, блокада синтеза ангиотензина II ингибиторами АПФ или его действия на  $AT_1$  рецепторы сартанами приводит к повышению секреции ренина клетками юктагломерулярного аппарата [15].

Активация рецепторов ангиотензина II второго типа ( $AT_2$ ) рецепторов приводит к противоположным эффектам. Под действием аминопептидазы-A из ангиотензина II образуется ангиотензин III. Под влиянием аминопептидазы N из ангиотензина III образуется ангиотензин IV, который имеет сродство к  $AT_1$  и  $AT_2$  рецепторам, но менее значительное чем у ангиотензина II. Реализация эффектов ангиотензина III и ангиотензина IV осуществляется путем стимуляции  $AT_3$  и  $AT_4$  рецепторов [16]. Соотношение активности ангиотензиновых рецепторов 1, 2, 3, 4 типов продолжает уточняться. Альтернативная РАС представлена АПФ-2, ферментом, преобразующим ангиотензин I и ангиотензин II в ангиотензин (1-7), который, стимулируя mas-рецепторы в органах-мишенях (почках, сердце, головном мозге, сосудах), оказывает действие, противоположное ангиотензину II. Это способствует вазодилатации, антипролиферации, антикоагуляции и натрийурезу [17].

Доказано, что ренин, помимо ферментативной, обладает также и гормональной активностью, воздействуя непосредственно на рецепторы к ренину, локализирующиеся в различных органах (головном мозге, сердце, сосудах, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, яичниках, жировой ткани). К указанным рецепторам имеет сродство и проренин, который может воздействовать на них без расщепления до ренина. Стимуляция рениновых рецепторов способствует активации пролиферации и фиброзированию органов-мишеней [18].

В отдельно взятых тканях обнаружена экспрессия мРНК ренина и ангиотензиногена (в

частности, головном мозге, коре надпочечников). Показано, что 90% активности ренина в надпочечнике приходится на клубочковый слой и более 90% ангиотензина II в коре надпочечника имеет местное происхождение. У экспериментальных животных двусторонняя нефрэктомия не снижает синтез супраренального ренина [19]. Эти данные поддерживают гипотезу о независимой (внепочечной) продукции ренина (а, следовательно, и ангиотензина II) в надпочечниках. Не ясно, функционирует ли надпочечниковая РАС как паракринная или аутокринная система или она имеет самостоятельное патологическое значение в продукции ангиотензина II, оказывающего не только местное, но и системное действие.

С учётом существования двух очевидных факторов, оказывающих ключевое влияние на уровень кровяного давления, а именно, фактора объёма (поддерживающего сердечный выброс и кровоток) и фактора активности РААС (поддерживающей периферическое сосудистое сопротивление), в соответствии с научной концепцией J.H. Laragh et al. (2011) выделено два патогенетических варианта системной гипертензии [20]. Первый из таковых представлен объём-зависимой (натрий-зависимой) АГ, обусловленной увеличением объёма циркулирующей крови. Второй вариант характеризуется чрезмерной вазоконстрикцией при реализации сосудосуживающих эффектов РААС, – т.н. ренин-зависимая АГ.

Основанный на тестировании ренина диагностический подход базируется на концепции, согласно которой, независимо от текущего медикаментозного лечения, субнормальная АРП ( $<0,65$  нг/мл/ч) указывает на объём-зависимую гипертензию с задержкой натрия и жидкости в организме, в то время как значение  $> 6,5$  нг/мл/ч указывает на ренин-зависимую гипертензию с чрезмерной активацией РААС и сужением сосудов [21]. Норморениновым считается вариант с промежуточными значениями АРП (0,65-6,5 нг/мл/ч). Граничное значение АРП (0,65 нг/мл/ч) для разделения низко- и норморенинового статуса обосновано результатами исследований, выполненных у здоровых субъектов, в соответствии с которыми при нормальном потреблении натрия самая низкая АРП составляет 0,65 нг/мл/ч. [22]. Единицы измерения прямого ренина варьируют и зависят от предпочтений и технических возможностей отдельно взятой лаборатории. Так, низкорениновый и, напротив, высокорениновый статус определяются при

концентрации прямого ренина  $<6,5$  и  $>45$  мкЕд/мл,  $<2,8$  и  $>39,9$  пмоль/л или  $<0,8$  и  $>128$  пг/мл соответственно. Однако, возможны некоторые колебания граничных значений в зависимости от фирмы-изготовителя наборов реактивов [23, 24]. Следует полагать, что со временем, по мере совершенствования методов лабораторных исследований, повышения их чувствительности и специфичности, будет возможен пересмотр количественных критериев гипо- и гиперрениновой гипертензии.

Популяция гетерогенна по активности ренина плазмы. Установлено, что уровень ренина в плазме широко варьирует у больных эссенциальной АГ. Приблизительно 15% пациентов имеют незначительное либо умеренное увеличение активности ренина плазмы. Такая высокорениновая гипертензия чаще встречается среди молодых лиц (особенно, мужчин) с гиперсимпатикотонией и некоторым уменьшением объема циркулирующей плазмы. В обсервационном исследовании M.N. Aldermann et al. (1991), в котором участвовали 1717 пациентов с нелеченной мягкой и умеренной гипертензией (средний возраст участников 53 года, доля мужчин – 67%, доля афроамериканцев – 64%), было установлено, что встречаемость норморениновой формы заболевания составляет 56%, низкорениновой – 32%, высокорениновой – 12%. Примечательно, что пациенты с разным рениновым статусом характеризовались практически одинаковыми уровнями систолического АД, при этом диастолическое АД высокорениновых пациентов превышало таковое у норморениновых и низкорениновых лиц [25]. В более позднем обсервационном проекте британского общества гипертензии была подтверждена сходная структура встречаемости низкого, нормального и высокого ренинового статуса среди 850 леченных антигипертензивными препаратами пациентов, находившихся под наблюдением в амбулаторном звене [26].

При анализе выборки 790 леченных и не леченных пациентов (средний возраст  $47,4 \pm 14,8$  лет) с АГ как правило, исходно неизвестного генеза, направленных различными врачами для оценки состояния РААС в Лабораторную службу Хеликс, нами было изучено распределение ренинового статуса. По данным лаборатории, нормальная концентрация прямого ренина в крови соответствует 2,8-39,9 мкМЕ/мл. Исходя из этого, высокорениновый статус ( $>39,9$  мкМЕ/мл) наблюдался у 25% выборки, норморениновый – у 67%, и низкорениновый ( $<2,8$  мкМЕ/мл) – у 8% [27].

Применительно к выше указанным зарубежным и собственным исследованиям, в которых оценка ренинового статуса осуществлялась без детального уточнения присутствия различных заболеваний, сопровождающихся повышением содержания в крови ренина, следует предположить, что истинная распространенность эссенциальной гиперрениновой гипертензии может оказаться несколько меньшей.

Существуют определённые демографические особенности распределения ренинового статуса в популяции. В ранних исследованиях, посвящённых количественной оценке показателей РААС у пациентов с АГ было установлено, что, в отличие от концентрации альдостерона, содержанию ренина плазмы присуща тенденция к уменьшению с возрастом [28]. В эпидемиологическом исследовании PREVEND, выполненном в Нидерландах с включением 6228 человек в возрасте 28-75 лет, была установлена прямая линейная зависимость доли мужчин-участников от концентрации ренина плазмы (т.е. мужчины преобладали в максимальном квинтиле ренина) и, напротив, отрицательная линейная зависимость возраста субъектов от концентрации ренина плазмы (т.е. возраст оказался максимальным среди участников, отнесённых к минимальному квинтилю ренина) [29].

Учитывая вышеизложенное, изучение ренинового статуса пациента представляет практический интерес. Ренин может быть измерен посредством определения его концентрации в плазме либо оценки активности ренина плазмы. Концентрация прямого ренина является мерой массы ренина в циркулирующей крови (вне зависимости от его ферментативной активности), в то время как АРП служит мерой ферментативной активности ренина, то есть мерой его способности превращать ангиотензиноген в ангиотензин I. В целом, АРП коррелирует с концентрацией прямого ренина, однако эта взаимосвязь может нарушаться в некоторых случаях, например, при применении прямых ингибиторов ренина [20]. Считается, что используемое в настоящее время определение концентрации прямого ренина в отличие от исследования АРП характеризуется меньшей вариабельностью и большей воспроизводимостью результатов, а полученное значение практически не зависит от уровня эндогенного ангиотензиногена [30].

Выраженность поражения органов мишеней, в частности ремоделирования левых отделов сердца, почечной дисфункции в зависимости от ренинового профиля изучалась в различных ра-

ботах. Множественный регрессионный анализ, предпринятый M. Koga et al. (1998) показал, что высокая активность ренина плазмы является предиктором электрокардиографических признаков ГЛЖ как у мужчин, так и у женщин с АГ [31]. Данные собственных наблюдений за пациентами с гипертензией, показали, что индексированные по площади поверхности тела масса миокарда левого желудочка и объем левого предсердия, находились в прямой взаимосвязи с концентрацией ангиотензина I и альдостерона в крови [32, 33]. В многоцентровом англо-скандинавском исследовании ASCOT была обнаружена связь высокой АРП с риском развития почечной недостаточности [34].

M.H. Alderman et al. (1997) опубликовали данные о риске возникновения инфаркта миокарда у пациентов с мягкой и умеренной АГ в зависимости от АРП при средней продолжительности наблюдения в 3,6 лет [35]. Лица с высоким рениновым статусом характеризовались более чем трехкратным риском развития этого осложнения по сравнению с низкорениновыми субъектами (9,3 против 2,5 на 1000 человек за год).

Суб-анализ данных исследования HOPE, участники которого имели стабильное кардиоваскулярное заболевание или сахарный диабет в сочетании с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, показал, что наличие высокой относительно низкой АРП на этапе скрининга было ассоциировано с возрастанием в процессе последующего наблюдения вероятности возникновения главных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) на 49%, сердечно-сосудистой смерти в 2 раза, любой смерти на 55%, сердечной недостаточности на 56% [36].

В проведенном проспективном исследовании 3791 пациентов (средний возраст 52 года) с гипертензией было отмечено, что исходная (до начала лечения) высокая активность ренина плазмы ассоциировалась с относительным приростом смертности от всех причин на 37% ( $p < 0,001$ ) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 70% ( $p < 0,001$ ). Продолжительность наблюдения составила в среднем 16 лет. Авторы показали, что АРП значительно увеличивает риск, определяемый по Фремингемской модели [37].

Авторы исследования PREVEND [29] установили, что кровяное давление и ренин плазмы симультанно увеличивают сердечно-сосудистый риск. Другими словами, нахождение пациента в подгруппе наиболее высокого систолического АД и одновременно наиболее высокой

концентрации ренина влечёт за собой наихудший сценарий развития кардиоваскулярных последствий при долговременном наблюдении по сравнению с нормотензивными лицами с низким содержанием ренина в плазме.

Важно подчеркнуть, что уровень ренина плазмы служит надёжным прогностическим признаком прежде всего у нелеченых больных АГ. Проведенные многочисленные исследования показали, что связь между ренином плазмы и кардиоваскулярным риском у пациентов, получавших лечение, неустойчива в различных группах гипертензивной популяции в различных клинических условиях, свидетельствуя о необходимости дальнейших исследований в этом направлении [38]. Нельзя также не заметить, что лица, получающие ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, в последующем имеют значительно меньший риск возникновения сердечно-сосудистых событий, однако сама по себе терапия названными классами лекарственных средств сопровождается приростом АРП. По-видимому, вклад этого прироста не столь существенен для какого-либо ремоделирования органов-мишеней. Во всяком случае органопротективные свойства ингибиторов АПФ и сартанов явно превосходят гипотетические последствия, связанные с повышением АРП на фоне их применения.

Измерение ренина плазмы до начала лечения может способствовать улучшению представлений об особенностях патогенеза гипертензии и, следовательно, может быть индикатором наиболее успешной стратегии антигипертензивной терапии. Известно, что у гипертензивных пациентов с низким рениновым статусом кровяное давление в лучшей степени корригируется назначением натрийуретических (анти-объемных) лекарственных препаратов, таких как тиазидные диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, альфа-блокаторы. Напротив, к числу препаратов, эффективных при высокой АРП, принято относить бета-блокаторы, препараты центрального действия, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов, прямые ингибиторы ренина. Эффективными у пациентов с различным рениновым статусом считаются альфа-бета-блокаторы [39, 40]. Селективные подходы к ведению высоко- и низко- рениновых больных нуждаются в дальнейшем изучении. Представляется важным метод радиочастотной абляции почечных артерий, поскольку таковой сопровождается уменьшением общего и локального по-

чечного симпатического паттерна, оказывающего влияние на продукцию ренина. Однако, для серьёзных выводов нужны специально спланированные исследования.

Наряду с эссенциальной высокорениновой АГ существует ряд вторичных артериальных гипертензий, сопровождающихся высоким рениновым статусом, что усиливает диагностическую значимость определения данного гормона, а также объясняет особенности патофизиологических процессов, происходящих в организме больных. К заболеваниям и состояниям с очень высоким уровнем ренина относят реноваскулярную гипертензию, ренин-секретирующие опухоли (рениному) и гипернефрому (синдром Grawitz, ренальную карциному). Повышение уровня ренина наблюдается также при вторичных гипертензиях, обусловленных наличием паренхиматозных заболеваний почек, феохромоцитомы. Высокий уровень ренина плазмы не обязательно ассоциирован с повышенным кровяным давлением. Существует ряд состояний, сопровождающихся высоким рениновым статусом и нормальным (или даже пониженным) кровяным давлением. Речь, в частности, идёт о нефротическом синдроме, хронической надпочечниковой недостаточности, кровотечениях, сердечной недостаточности, циррозе печени, дегидратации. При выявлении повышенного уровня ренина необходимо помнить о возможном наличии синдрома Барттера-Гительмана, для которого характерны гипокалиемия, гиперальдостеронизм, а также нормотензия.

В одном из недавно опубликованных исследований румынскими авторами [41] было отмечено, что из 321 молодого пациента с выраженной гипертензией в возрасте от 18 до 35 лет у 121 определялся повышенный уровень ренина плазмы (обозначенный местной лабораторией как  $>4,3$  нг/мл). Анализ причин, лежащих в основе патогенеза высокорениновой АГ, позволил выявить стеноз почечной артерии в 40,5% случаев, феохромоцитому в 49,59% случаев, одностороннюю гипоплазию почки в 6,61% случаев, почечно-клеточный рак в 3,3%. Из названных состояний, рак почки сопровождался самым высоким уровнем ренина в плазме. Исследователи пришли к заключению о том, что определение ренина плазмы у молодых пациентов с артериальной гипертензией, особенно с умеренно высокими значениями АД является важным в выяснении этиологии АГ [41].

Реноваскулярная АГ возникает при наличии гемодинамически значимого (50-70%) стено-

за почечной артерии, приводящего к ишемии почки и активации РААС. Встречаемость реноваскулярной гипертензии составляет 4% среди всех случаев АГ [42]. Наиболее частыми причинами развития реноваскулярной гипертензии служат атеросклероз почечных артерий (75% случаев), фибромышечная дисплазия (20-25%), неспецифический аортоартериит (5-15%) [43, 44]. По данным крупномасштабного популяционного исследования, гемодинамически значимый стеноз почечных артерий выявлялся у 6,8% лиц старше 65 лет [45]. Вместе с тем, при наличии признаков генерализованного атеросклероза стенозирующее поражение почечных артерий было отмечено в 50% случаев. [46, 47]. Фибромышечная дисплазия, вторая по частоте причина реноваскулярной АГ, чаще встречается у лиц молодого возраста, преимущественно женщин. К относительно редким причинам реноваскулярных АГ следует отнести коллагенозы (неспецифический аортоартериит и другие), гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии, а также врожденную патологию (атрезию и гипоплазию почечных артерий, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы). Среди клинико-anamnestических особенностей реноваскулярной АГ следует выделить ранний или наоборот поздний дебют гипертензии, резистентный её характер, отсутствие должного снижения АД в ночные часы, признаки мультифокального атеросклероза, ухудшение функции почек после начала приема ингибиторов АПФ, гипертонические кризы с отеком легких. В физикальном статусе следует обратить внимание на сосудистые шумы при выслушивании живота в проекции почечных артерий, иные сосудистые шумы, выраженную ангиопатию сетчатки [48]. Асимметрия размеров почек по данным УЗИ обнаруживается у 60-70% пациентов с реноваскулярной АГ. С целью диагностики нарушений почечного кровотока используется дуплексное сканирование почечных артерий (специфичность метода 98%, чувствительность – 97%) [49]. Высокоинформативными исследованиями являются спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография, а «золотым стандартом» диагностики – брюшная ангиография. Селективный забор крови из почечных вен с определением соотношения АРП с обеих сторон и в нижней полой вене обладает низкой чувствительностью и специфичностью и не может быть рекомендован для скрининга реноваскулярной гипертензии, однако данная методика позволяет оценить функциональную

значимость стеноза [44, 48]. Решение о тактике лечения пациентов с реноваскулярной АГ принимается с учетом данных дополнительных исследований. Чрескожное стентирование почечной артерии показано у больных молодого возраста, преимущественно женщин, с неконтролируемой АГ при фибромышечной дисплазии (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Эффективность данной процедуры продемонстрирована в 82-100% случаев, однако, возможен рестеноз в 10-11% [42]. При атеросклеротическом стенозе почечной артерии чрескожное стентирование не рекомендуется, в случае если последние 6-12 месяцев функция почек оставалась стабильной и АГ удалось контролировать с помощью адекватной медикаментозной терапии (класс рекомендаций II, уровень доказанности B) [50].

Ренинома (опухоль из юкстагломерулярных клеток – гладкомышечных клеток афферентных артериол юкстагломерулярного аппарата, синдром Robertson-Kihara) считается весьма редкой причиной ренин-опосредованной АГ и сопровождается выраженным повышением уровня ренина. Со времен первого доклада P. Robertson et al. в 1967 [51] до настоящего времени опубликовано немногим более 100 клинических случаев данного заболевания [52]. Ренинома, как правило, диагностируется у подростков и лиц молодого возраста, редко у детей и пожилых лиц [53, 54, 55, 56]. Соотношение больных рениномой мужчин и женщин составляет 1:1,8 [54]. Ренинома сопровождается триадой симптомов – артериальной гипертензией, повышением АРП, гипокалиемией. Ренинома представляет собой доброкачественную опухоль, однако, описаны единичные клинические случаи злокачественного течения с сосудистой инвазией и метастазированием в легкие [57, 58]. Автономная стойкая секреция ренина юкстагломерулярными клетками приводит к активации РААС, периферической вазоконстрикции, задержке натрия, системной гипертензии с развитием гипокалиемии и метаболического алкалоза [59]. Эти патофизиологические изменения не являются специфичными для рениномы и, как правило, присутствуют при всех ренин-опосредованных гипертензиях. В связи с наличием гиперальдостеронизма, пациенты могут жаловаться на частые мочеиспускания, мышечную слабость [60]. Размеры рениномы, как правило, не превышают 2-3 см [61]. Эта опухоль располагается поверхностно в корковом веществе почки, имеет при радиологическом изображении пониженную плотность либо, сопоста-

вимую с плотностью почечной паренхимы, что может вести к ошибочному заключению о наличии кисты или других доброкачественных поражений почек [62]. По мнению некоторых авторов [63], рениному следует заподозрить при наличии радиологического изображения почечной кисты и пароксизмальной либо злокачественной гипертензии. При исследовании уровня ренина выявляется его повышение в 2-7 раз относительно референсных величин. Высокая концентрация альдостерона плазмы, гипокалиемия и метаболический алкалоз могут направить диагностический поиск на исключение ренальных и супраренальных причин гипертензии. После выявления высокоренинового статуса при артериальной гипертензии важно провести дифференциальную диагностику между первичным источником (секрецией ренина опухолью) и вторичными причинами гиперренинемии (например, стенозом почечной артерии, ренопаренхиматозными заболеваниями, феохромоцитомой). Селективный забор крови из почечных вен с определением соотношения содержания ренина с обеих сторон и в нижней полой вене используется для определения локализации (стороны) гиперпродукции ренина [64]. Особенно это актуально при малых размерах опухоли, не выявляемых КТ и МРТ [65]. Было высказано предположение, что соотношение  $> 1,5$  является диагностически значимым [60]. До оперативного лечения рениномы, по-видимому, патогенетически обосновано назначение препаратов, подавляющих активность РААС – ингибиторов ренина, ингибиторов АПФ, сартанов, возможно антагонистов альдостерона [66]. После хирургического удаления опухоли (резекция почки) артериальное давление в большинстве случаев нормализуется [60]. Отдельные случаи персистирующей гипертензии после устранения рениномы обусловлены другими причинами гипертензии либо изменениями внутренних органов, связанными с длительно существующей АГ [61, 67]. Долгосрочные наблюдения за такими пациентами практически не освещены в доступной литературе.

С очень высоким уровнем ренина в плазме протекает гипернефрома (синдром Grawitz, ренальная карцинома). В клинической картине следует обратить особое внимание на одностороннюю боль в пояснице, потерю аппетита, похудание, макрогематурию. Повышение ренина носит многократный характер относительно нормы.

Имеются сообщения о ренин-секретирующих экстраренальных опухолях – карциноме легких, аденокарциноме поджелудочной желе-

зы, маточной трубы [68]. Обзорная рентгенография имеет ограниченное диагностическое значение. На рентгенограммах грудной полости иногда выявляются вторичные изменения при артериальной гипертензии, такие как кардиомегалия, кардиогенный отек легких.

Ещё одним патогенетическим фактором высокорениновой гипертензии служит хромоаффинома (феохромоцитома или параганглиома). Феохромоцитома – опухоль, исходящая из хромоаффинных клеток надпочечников, секретирующих один или несколько катехоламинов: адреналин, норадреналин, дофамин. Параганглиомой считается опухоль, происходящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, живота и таза [69, 70]. Случай гиперрениновой гипертензии у пациентки с норадреналин-секретирующей параганглиомой забрюшинного пространства мы наблюдали в клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Течение заболевания у пациентки 53 лет характеризовалось злокачественным гипертензивным синдромом с поражением органов-мишеней (выраженной концентрической гипертрофией левого желудочка, интравитреальными кровоизлияниями, преходящими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе). При исследовании гормонального статуса было отмечено значительное (многократное) повышение в крови уровня норметанефрина, хромогранина А, а также прямого ренина – 500 мкМЕ/мл (норма лаборатории 2,8-39,9 мкМЕ/мл). Концентрация альдостерона плазмы соответствовала референсным значениям. Через месяц после хирургического удаления параганглиомы наблюдалось достоверное уменьшение уровня АД, а также нормализация вышеперечисленных лабораторных нейрогормональных показателей в крови. Уровень прямого ренина снизился до 20,8 мкМЕ/мл, что, по-видимому, подтвердило вклад гиперкатехоламинемии, вызванной наличием гормонально активной опухоли, в генез гиперренинового статуса пациентки.

Не исключено, что у больных с гормонально активными хромоаффинными опухолями, в условиях повышенного системного артериального давления, теоретически следует ожидать снижение уровня ренина плазмы вследствие регуляции его секреции барорецепторным механизмом афферентной артериолы, реагирующей на изменение почечного перфузионного давления. В отдельных работах имеются указания

на нормальный рениновый статус у больных с надпочечниковыми феохромоцитомами [72]. Вместе с тем, нельзя не учитывать, по меньшей мере, два механизма развития гиперрениемии при хромоаффиномах. Во-первых, важное значение имеет воздействие катехоламинов на  $\beta_1$ -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почки с последующим высвобождением ренина и активацией РААС. Во-вторых, при вненадпочечниковых параганглиомах расположение новообразования близкое к почечной артерии может способствовать её компрессии (что было обнаружено у нашей больной в приведенном клиническом случае). Дополнительный (гиперрениновый) механизм приводит к более выраженным проявлениям гипертензии и частично объясняет персистирующую форму повышения АД при хромоаффинных новообразованиях. У некоторых больных отмечается повышение уровня альдостерона, что может приводить к диагностическим ошибкам. Кроме того, хромоаффинные клетки являются клетками диффузной нейроэндокринной системы и поэтому при опухолевом перерождении способны секретировать другие пептиды и гормоны, помимо катехоламинов: АКТГ, соматостатин, кальцитонин, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), опиоидные пептиды [73]. В литературе приведено описание 16 случаев эктопической секреции других гормонов при феохромоцитоме: 6 случаев секреции АКТГ, по 2 случая секреции кальцитонина, кортизола, а также отдельные случаи секреции интерлейкина-6, тестостерона, ВИП, альдостерона и ренина [74]. «Неклассические» клинические проявления особенно характерны для феохромоцитом сложного строения с клеточными композициями и полигормональной активностью. Гетерогенный компонент таких опухолей представлен структурами нейроэктодермального происхождения (ганглиозные, шванновские элементы). Хромоаффиномы с элементами нейроэктодермального происхождения могут секретировать энкефалины, соматостатин, субстанцию Р, кальцитонин, нейротензин, АКТГ [75].

Таким образом, исследование ренинового статуса является актуальным. Это позволяет предположительно выделить ведущий патофизиологический механизм повышения кровяного давления, а также определить более успешную стратегию антигипертензивной терапии.



## Литература

1. *Atlas S.A.* The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition / S.A. Atlas // *J Manag Care Pharm.* – 2007. – Vol. 13, № 8 Suppl B. – P. 9-20.
2. *Phillips M.I.* The discovery of renin 100 years ago / M.I. Phillips, K.M. Schmidt - Ott // *News Physiol. Sci.* – 1999. – Vol. 14. – P. 271-274.
3. *Goldblatt H.* Studies on experimental hypertension: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia / H. Goldblatt, J. Lynch, R.F. Hanzel et al. // *J. Exp. Med.* – 1934. – Vol. 59. – P. 347-379.
4. *Piepho R.W.* An overview of antihypertensive therapy in the 20th century / R.W. Piepho, J. Beal // *J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 40. – P. 967-977.
5. *Ferrario C.M.* Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-(1-7): An Evolving Story in Cardiovascular Regulation / C.M. Ferrario // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – P. 515-521.
6. *Skeggs L.T Jr.* The preparation and function of the hypertension-converting enzyme / L.T Jr Skeggs, J.R Kahn, N.P. Shumway // *J. Exp. Med.* – 1956. – Vol. 103. – P. 295-299.
7. *Sealey J.E.* The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis / J.E Sealey, J.H Laragh In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 2 ed. New York: Raven Press. – 1995. – P. 1763-1795.
8. *Danser A.H.* Renin, pro-renin and the putative (pro) renin receptor / A.H. Danser, J. Deinum // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1069-1076.
9. *Максимов М.Л.* Лабораторная диагностика активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / М.Л. Максимов, О.В. Дралова, В.Л. Купрейчик и соавт. // *Креативная кардиология.* – 2010. – № 1. – С. 54-61.
10. *Brown M.J.* Renin: friend or foe / M.J. Brown // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1026-1033.
11. *Morgan L.* Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology / L. Morgan, F.B. Pipkin, N. Kalsheker // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1211-1222
12. *Urata H.* Identification of high specific chymase as a major angiotensin II-forming enzyme in the human heart / H. Urata, A. Kinoshita, K.S. Misono et al. // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 22348-22357.
13. *Ihara M.* Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta / M. Ihara, H. Urata, A. Kinoshita et al. // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1399-1405.
14. *Kurtz A.* Regulation of renin secretion by angiotensin II- AT1 receptors / A. Kurtz, C. Wagner // *J Am Soc Nephrol.* – 1999. – Vol. 10, Suppl. 11. – P. 162-168.
15. *Azizi M.* Integrating drug pharmacokinetics for phenotyping individual renin response to angiotensin II blockade in humans / M. Azizi, A. Bissery, M. Lamarie-Cliche et al. // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 785-790.
16. *Paul M.* Physiology of local renin-angiotensin systems / M. Paul, A.P. Mehr, R. Kreutz // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86, № 3. – P. 747-803.
17. *Santos R.A.* Angiotensin - (1-7) and the renin-angiotensin system / R.A. Santos, A.J. Ferreira // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2007. – Vol. 16. – P. 122-128.
18. *Nguyen G.* Prorenin and (pro)renin receptor, a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents / G. Nguyen, A.H. Danser // *Exp. Physiol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 557-563.
19. *van Kats J.P.* Adrenal angiotensin. Origin and site of generation / J.P. van Kats, W. Chai, D.J. Duncker et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1045-1051.
20. *Laragh J.H.* The Plasma Renin Test Reveals the Contribution of Body Sodium-Volume Content (V) and Renin-Angiotensin (R) Vasoconstriction to Long-Term Blood Pressure / J.H. Laragh, J.E. Sealey // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 1164-1180.
21. *Laragh J.* Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles / J. Laragh // *Am. J. Med.* – 1973. – Vol. 55. – P. 261.
22. *Laragh J.* Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension / J. Laragh // *Am J Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 733-742.
23. *Funder J.W.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline / J.W. Funder, R.M. Carey, C. Fardella et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 3266-3281.
24. *Laragh J.H.* The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content and renin-angiotensin vasoconstriction to long term blood pressure / J.H. Laragh, J.E. Sealey // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24. – P. 1164-1180.
25. *Alderman M.H.* Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension / M.H. Alderman, Shanta Madhavan, L. Wee Ooi et al. // *The new England J. of medicine.* – 1991. – P. 1098-1104.

26. *Brown Morris J.* Clinical Value of Plasma Renin Estimation in the Management of Hypertension / J. Brown Morris // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, № 8. – P. 1013-1016.
27. *Барсуков А.В.* К вопросу об особенностях ренинового статуса в популяции пациентов с артериальной гипертензией / А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, М.Ю. Нижегородцев // *Мат. Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 175-летию кафедры госпитальной терапии и 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова “Избранные вопросы внутренней медицины”.* – СПб: ВМедА, 2016. – С. 16.
28. *de Leeuw P.W.* Vasoregulation and renal function / P.W. de Leeuw // *Ijrukkerij Ened-Neede.* – 1978. – 21 p.
29. *de Boer R.A.* Plasma renin and outcome in the community: Data from prevend / R.A. de Boer, N.F. Schrotten, S.J. Bakker et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2351-2359.
30. *Гончаров Н.П.* Оценка информативности определения активности ренина плазмы и прямого ренина при диагностике первичного альдостеронизма / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова, Г.В. Кацяя и соавт. // *Проблемы эндокринологии.* – 2012. – № 5. – С. 21-27.
31. *Koga M.* Plasma renin activity could be a useful predictor of left ventricular hypertrophy in essential hypertensives / M. Koga, M. Sasaguri, S. Miura et al. // *Journal of human hypertension.* – 1998. – Vol. 12, № 7. – P. 455-461.
32. *Барсуков А.В.* Особенности структурно-функционального ремоделирования сердца и нейрогуморальной регуляции кровообращения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих асимметричную гипертрофию левого желудочка / А.В. Барсуков, Е.В. Пронина, М.В. Резванцев // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2007. – № 2. – С. 14-17.
33. *Глуховской Д.В.* Особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от геометрических особенностей левого предсердия / Д.В. Глуховской, А.В. Барсуков, А.В. Гордиенко и соавт. // *Врач-аспирант.* – 2012. – № 4.1 (53). – С. 123-132.
34. *Sever P.S.* Is plasma renin activity a biomarker for the prediction of renal and cardiovascular outcomes in treated hypertensive patients? Observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) / P.S. Sever, C.L. Chang, M.F. Prescott et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol 33, № 23. – P. 2970-2979.
35. *Alderman M.* Urinary sodium excretion and myocardial infarction in hypertensive patients: a prospective cohort study / M. Alderman, J. Sealey, H. Cohen et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65 (2 Suppl). – P. 682-686.
36. *Verma S.* Plasma renin activity is associated with increased cardiovascular events and mortality in the HOPE Study / S. Verma, M. Gupta, D.T. Holmes et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 453.
37. *Gonzalez M.C.* Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / M.C. Gonzalez, H.W. Cohen, J.E. Sealey et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 1181-1186.
38. *Volpe M.* Plasma renin and cardiovascular risk: what is the evidence for an association? / M. Volpe, T. Unger // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 125, № 1. – P. 50-59.
39. *Laragh J.H.* Abstract, closing summary, and table of contents for Laragh's 25 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension / J.H. Laragh // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 12. – P. 1173-1177.
40. *Buhler F.R.* Renin profiling to select anti-hypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients / F.R. Buhler, P. Bolli, W. Kiowski et al. // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 77. – P. 36-42.
41. *Stoicescu M.* The role of increased plasmatic renin level in the pathogenesis of arterial hypertension in young adults / M. Stoicescu, C. Csepento, G. Muțiu et al. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, 1 Suppl. – P. 419-423.
42. *Safian R.D.* Renal artery stenosis / R.D. Safian, S.C. Textor // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 431-442.
43. *Ram C.V.* Renovascular hypertension / C.V. Ram // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 1997. – Vol. 6. – P. 575-579.
44. *Чазова И.Е.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов и соавт. // *Системные гипертензии.* – 2010. – № 3. – С. 5-26.
45. *Hansen K.J.* Prevalence of renovascular disease in elderly: a population based study / K.J. Hansen, M.S. Edwards et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 36. – P. 443-451.
46. *Crowley J.J.* Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheteriza-

tion / J.J. Crowley, R.M. Santos, R.H. Peter et al. // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol. 136. – P. 913-918.

47. *Caps M.T.* Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery / M.T. Caps, C. Perissinotto, R.E. Zierler et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2866-2872.

48. *Rundback J.H.* Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. American Heart Association / J.H. Rundback, D. Sacks, K.C. Kent et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1572-1585.

49. *Soares G.M.* Renal artery duplex ultrasonography as a screening and surveillance tool to detect renal artery stenosis: a comparison with current reference standard imaging / G.M. Soares, T.P. Murphy, M.S. Singha et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2006. – Vol. 25. – P. 293-298.

50. *Mancia G.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *J. of Hypertension.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281-1357.

51. *Robertson P.W.* Hypertension due to a renin-secreting renal tumour / P.W. Robertson, A. Klidjian, L.K. Harding et al. // *Am J Med.* – 1967. – Vol. 43, № 6. – P. 963-976.

52. *Kuroda N.* Juxtaglomerular cell tumor: a morphological, immunohistochemical and genetic study of six cases / N. Kuroda, S. Maris, F.A. Monzon et al. // *Hum. Pathol.* – 2013. – Vol. 44, № 1. – P. 47-54.

53. *Garel L.* Reninoma of the left kidney / L. Garel, P. Robitaille, J. Dubois et al. // *Radiographics.* – 1993. – Vol. 13, № 2. – P. 477-479.

54. *Shao L.* Juxtaglomerular cell tumor in an 8-year-old girl / L. Shao, M. Manalang, L. Cooley // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2008. – Vol. 50, № 2. – P. 406-409.

55. *Méndez G.P.* Juxtaglomerular cell tumor of the kidney: case report and differential diagnosis with emphasis on pathologic and cytopathologic features / G.P. Méndez, C. Klock, V. Nosé // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2011. – Vol. 19, № 1 – P. 93-98.

56. *Mao J.* Recurrent hypertensive cerebral hemorrhages in a boy caused by a reninoma: rare manifestations and distinctive electron microscopy findings / J. Mao, Z. Wang, X. Wu et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 802-805.

57. *Duan X.* Metastatic juxtaglomerular cell tumor in a 52-year-old man / X. Duan, P. Bruneval, R. Hammadeh et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28, № 8. – P. 1098-1102.

58. *Altaf H.* Shera. Recurrent malignant juxtaglomerular cell tumor: A rare cause of malignant

hypertension in a child / H. Altaf Shera, A. Aejaз Baba, H. Iftikhar Bakshi et al. // *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 152-154.

59. *Gennari F.J.* Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport / F.J. Gennari // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 626-636.

60. *Wong L.* Reninoma: case report and literature review / L. Wong, T.H. Hsu, M.G. Perlroth et al. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 368-373.

61. *Haab F.* Renin-secreting tumors: Diagnosis, conservative surgical approach and long-term results / F. Haab, J.M. Duclos, T. Guyenne et al. // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P. 1781-1784.

62. *McVicar M.* Hypertension secondary to renin-secreting juxtaglomerular cell tumor: Case report and review of 38 cases / M. McVicar, C. Carman, M. Chandra et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 404-412.

63. *Hanna W.* Juxtaglomerular cell tumour (reninoma) with paroxysmal hypertension / W. Hanna, B. Tepperman, AG. Logan et al. // *CMAJ.* – 1979. – Vol. 120. – P. 957-959.

64. *Wolley M.* Reninoma: the importance of renal vein renin ratios for lateralisation and diagnosis / M. Wolley, R.D. Gordon, M. Stowasser // *Am J Nephrol.* – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 16-19.

65. *Osawa S.* Juxtaglomerular cell tumor that was preoperatively diagnosed using selective renal venous sampling / S. Osawa, Y. Hosokawa, T. Soda et al. // *Intern Med.* – 2013. – Vol. 52, № 17. – P. 1937-1942.

66. *Rajagopalan S.* Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies / S. Rajagopalan, G.L. Bakris, W.T. Abraham et al. // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 444-910.

67. *Martin S.A.* Juxtaglomerular cell tumor: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature / S.A. Martin, L.A. Mynderse, D.J. Lager et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 116, № 6. – P. 854-863.

68. *Rubenstein J.N.* Juxtaglomerular apparatus tumour: A rare surgically correctable cause of hypertension / J.N. Rubenstein, S.E. Eggener, M.R. Pins et al. // *Rev. Urol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 192-195.

69. *DeLellis R.A.* World Health Organization (2004) WHO Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz et al. // Lyon: IARC Press. – 2004.

70. *Jacques W.M. Lenders.* Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / W.M. Jacques Lenders, Duh Quan-

Yang, Graeme Eisenhofer et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, № 6. – P. 1915-1942.

71. *Pacak K.* Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005 / K. Pacak, G. Eisenhofer, H. Ahlman et al. // Nat. Clin. Prac. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 3. – P. 92-102.

72. *Славнов В.Н.* Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями / В.Н. Славнов, С.Ю. Савицкий, Н.П. Строганова // Укр. Кардиол. Журн. – 2013, № 4. – С. 111-116.

73. *Ветшев П.С.* Феохромоцитомы: клиника, диагностика, хирургическое лечение / П.С. Ветшев, В.Б. Симоненко, Л.И. Ипполитов и соавт. // Анн. хир. гепатол. – 2003. – № 8 (2). – С. 48-55.

74. *Kirkby-Bott J.* Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study / J. Kirkby-Bott, L. Brunaud, M. Mathonet et al. // World J Surg. – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 1382-1388.

75. *Пальцев М.А.* Патологическая анатомия: национальное руководство / М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц // М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2011. – С. 1264.

*А.В. Барсуков*

*Тел.: +79213522165*

*E-mail: avbarsukov@yandex.ru*

**А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, С.Б. Шустов.** Высокорениновые артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 7-18.

## HIGH-RENIN HYPERTENSIONS: FROM SYMPTOM TO DIAGNOSIS

*A.V. Barsukov, N.N. Korneychuk, S.B. Shustov*

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

### Abstract

The article highlights the current understanding of renin-angiotensin-aldosterone system functioning, as well as mechanisms for blood pressure raising depending on its activity. Authors presented data on the prevalence and characteristics of arterial hypertension with high levels of renin. Along with high-renin essential hypertension authors considered secondary arterial hypertensions accompanied by high-renin status increasing the diagnostic value of this hormone determination and explains the features of pathophysiological processes occurring in patients' organism. Authors proved the importance of renin status diagnostic studies allowing defining a successful strategy of antihypertensive therapy.

**Key words:** renin-angiotensin-aldosterone system, renin status, high-renin hypertension, secondary hypertension.

### Authors

*A.V. Barsukov*

*Tel.: +79213522165*

*E-mail: avbarsukov@yandex.ru*

**A.V. Barsukov, N.N. Korneychuk, S.B. Shustov.** High-renin hypertensions: from symptom to diagnosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 7-18.