

Сравнительный анализ показателей прямого ренина и активности ренина плазмы при мониторингировании пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников

Т.А. ИОНОВА*, д.б.н. Г.С. КОЛЕСНИКОВА, к.м.н. Н.Ю. КАЛИНЧЕНКО

Comparative analysis of direct renin levels and plasma renin activity for the purpose of monitoring the patients with congenital adrenal cortical hyperplasia

T.A. IONOVA, G.S. KOLESNIKOVA, N.YU. KALINCHENKO

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Минздрава РФ, Москва

Высокая распространенность заболеваний, протекающих с нарушением состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе среди эндокринных заболеваний детского возраста, диктует необходимость разработки и использования показателей, обладающих высокой специфичностью, точностью и чувствительностью. Наиболее часто в настоящее время используется показатель активности ренина в плазме (АРП). Однако зарубежными исследователями выявлена высокая корреляция между АРП и показателем прямого ренина плазмы, метод определения которого технически более прост и доступен. В отечественных публикациях результаты таких исследований не встречаются. Нами проведен сравнительный анализ показателей прямого ренина и АРП для мониторингирования состояния пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. Определение показателей АРП и прямого ренина плазмы с использованием соответствующих наборов проведено у 72 пациентов, наблюдавшихся в детском отделении ФГБУ ЭНЦ. 1-ю группу составили 44 пациента с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), 2-ю группу — 28 пациентов, предположительно без нарушения функции надпочечников. Показатели прямого ренина и АРП имеют близкое диагностическое значение, т.е. могут одинаково использоваться для диагностики нарушений функции РААС, в том числе у пациентов с ВДКН. Показатель прямого ренина обладает более высокой чувствительностью для выявления дефицита альдостерона, а АРП позволяет с большей точностью диагностировать гиперальдостеронизм и выявлять детей с передозировкой минералокортикоидной терапии. У пациентов (предположительно) без нарушения функции надпочечников процент отклонения значений АРП и прямого ренина от нормы также оказался высоким, что говорит о связи функции РААС с другими эндокринными органами.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), прямой ренин, активность ренина плазмы (АРП).

The high prevalence of diseases associated with the disturbances in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) including those affecting the children dictates the necessity of the development and application of highly specific, accurate, and sensitive indices. One of them widely used at present is plasma renin activity (PRA). Meanwhile, foreign researchers have demonstrated significant correlation between PRA and direct renin concentration that can be determined by a technically simpler and readily available method. We are unaware of the studies with the application of this approach reported in the Russian-language publications. The present work was designed to consider the possibility of using direct renin levels and PRA for monitoring health conditions of the children presenting with congenital adrenal cortical hyperplasia. PRA and direct renin concentrations were determined with the use of the relevant assay kits in 72 patients admitted to the Pediatric Department of Endocrinological Research Centre. Group 1 was comprised of 44 patients presenting with congenital adrenal cortical hyperplasia (CAH), group 2 consisted of 28 patients with the presumably unaffected adrenal function. Direct renin concentrations and PRA are known to have virtually identical diagnostic value, i.e. they can equally well be used to diagnose disorders of RAAS functions including those in the patients with CAH. However, the measurement of direct renin permits to more precisely detect hyperaldosteronism and identify children exhibiting symptoms of mineralocorticoid overdose. The patients with the supposedly normal functioning adrenal glands were also found to show high percentage of abnormal PRA values and direct renin levels which suggests the relationship between the functions of RAAS and other endocrine organs.

Key words: congenital adrenal cortical hyperplasia (CAH), direct renin, plasma renin activity (PRA).

Необходимость оценки состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в различных областях медицины, в том числе и в эндокринологии, диктуется клинической гетерогенностью состояний, связанных с изменением ее функции: поражение коры надпочечников (врожденные дефекты ферментных систем коры надпочечников, первичный гиперальдостеронизм, новообразования надпочечников и др.), патология почек и почечных сосу-

дов, заболевания сердечно-сосудистой системы и др. С начала 70-х годов XIX века начался активный поиск гормональных маркеров и разработка методик, позволяющих максимально точно оценить функцию РААС при различных состояниях и заболеваниях [1—6]. В настоящее время используются следующие лабораторные показатели: альдостерон, прямой ренин плазмы, активность ренина плазмы (АРП), а также различные коэффициенты (соотношение показате-

лей альдостерон/активность ренина, альдостерон/ренин, 17-ОНП/активность ренина и др.).

В практике детского эндокринолога исследование РААС является неотъемлемой частью наблюдения за пациентами с нарушением функции коры надпочечников, в том числе с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), особенно с сольтеряющей формой, первичной надпочечниковой недостаточностью различного генеза, изолированным минералокортикоидным дефицитом (дефицит альдостеронсинтазы). Выявление гипонатриемии и гиперкалиемии в сочетании с характерной клинической картиной является достаточным для установления дефицита минералокортикоидов и назначения соответствующей заместительной терапии. Однако в дальнейшем оценка компенсации минералокортикоидного дефицита только по электролитам крови невозможна, так как выявляемые изменения не всегда отражают степень декомпенсации заболевания. Для оценки состояния РААС наиболее часто используется АРП. Однако, несмотря на точность и специфичность метода определения этого показателя, технические сложности этого метода не позволяют использовать его в рутинной практике. В последнее время в качестве альтернативного метода предложено измерять прямой ренин плазмы. Рядом зарубежных авторов [7, 8] проводилась сравнительная оценка результатов определения этих 2-х показателей и была выявлена сильная корреляционная связь между ними. Однако эти исследования проводились у взрослых добровольцев или пациентов с различными формами артериальной гипертонии. В доступной отечественной литературе результаты подобных исследований отсутствуют. Учитывая необходимость точного и постоянного мониторинга адекватности заместительной минералокортикоидной терапии у детей с дефицитом минералокортикоидов, мы провели сравнительный анализ этих двух показателей среди пациентов с ВДКН и в сопоставимой по возрасту группе сравнения (дети с заболеваниями, не сопровождающимися нарушением РААС).

Материал и методы

Ретроспективное исследование основано на анализе результатов измерения и сравнения показателей прямого ренина и АРП у 72 пациентов, наблюдавшихся в детском отделении ФГБУ ЭНЦ за 2-летний период. Нами были сформированы две группы пациентов: в 1-ю группу вошли 44 пациента с ВДКН (сольтеряющая форма дефицита 21-гидроксилазы). У пациентов измерение показателей ренина и АРП проводилось параллельно в различные временные промежутки. Все пациенты с ВДКН на момент исследования получали заместительную терапию глюко- и/или минералокортикоидами. 2-ю группу составили 28 пациентов, обследовавшихся

по поводу эндокринной патологии, не сопровождающейся нарушением функции надпочечников (хронический аутоиммунный тиреоидит в стадии эутиреоза, односторонний крипторхизм, задержка роста различного генеза). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту.

В качестве нормативных значений были приняты референсные значения используемых наборов (для прямого ренина 2,8—39,9 пмоль/л, для АРП: лежа — 0,5—1,9 нг/мл/ч, сидя — 1,9—6,0 нг/мл/ч).

Количественное определение прямого ренина в плазме с ЭДТА проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIASON («Diasorin», Италия). АРП измеряли радиоиммунологическим методом с помощью наборов IMMUNOTECH с использованием анализатора Perkin Elmer («Wallac», США). 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) исследовали иммуоферментным методом (с использованием наборов IMMUNOTECH).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP, StatPlus 2008 и Биостат («Практика», 1999). В ходе исследования анализировались выборки, подчиняющиеся нормальному распределению и характеризующиеся показателем $\mu \pm \sigma$, где μ — среднее, а σ — стандартное отклонение. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В 1-й группе пациентов с диагнозом ВДКН (44 человека) было проведено 59 измерений ренина и АРП. В табл. 1 представлено распределение измерений в зависимости от возраста пациентов. Из 59 измерений отклонение прямого ренина от нормативных значений выявлено в 34 (57,5%) случаях. Из них отклонение значений в сторону больших значений было зафиксировано в 21 (35,5%) случае, в 13 (22,0%) выявлены отклонения показателя в сторону меньших значений. Отклонение значений АРП в этой же группе выявлено в 39 (65,2%) случаях: в 17 (28,0%) показатель АРП превышал верхнюю границу нормы, в 22 (37,2%) — был ниже пороговых значений. При этом одновременное повышение показателя прямого ренина и АРП было отмечено у 17 (81,0%) из 21 ребенка, у 10 (48,2%) из 24 детей оба эти показателя оказались ниже нормы. Таким образом, процент измерений, входящих в референсный интервал для ренина и АРП, составил 42,5 и 34,8% соответственно (рис. 1). Учитывая почти равную степень отклонения сравниваемых показателей от нормы, можно сделать вывод, что оба показателя имеют близкое диагностическое значение. Более высокий процент совпадения повышенных значений ренина и АРП по сравнению со значениями «ниже нормы» позволяет сделать вывод о более высокой чувстви-

Таблица 1. Определение прямого ренина и АРП по возрастным группам

Возраст	1—12 мес	1—3 года	3—6 лет	Старше 6 лет
Количество измерений	15	28	7	9

Таблица 2. Показатели прямого ренина у детей с ВДКН в зависимости от возраста

Возрастные группы	Показатели выше нормы	Показатели ниже нормы	Показатели в пределах нормы
до 12 мес	6	6	
1—3 года	8	5	
3—6 лет	4	0	
Старше 6 лет	3	2	
Всего	21	13	25

Таблица 3. Показатели АРП у детей с ВДКН в зависимости от возраста

Возрастные группы	Показатели выше нормы	Показатели ниже нормы	Показатели в пределах нормы
до 12 мес	6	7	
1—3 года	8	10	
3—6 лет	1	1	
Старше 6 лет	2	4	
Всего	17	22	20

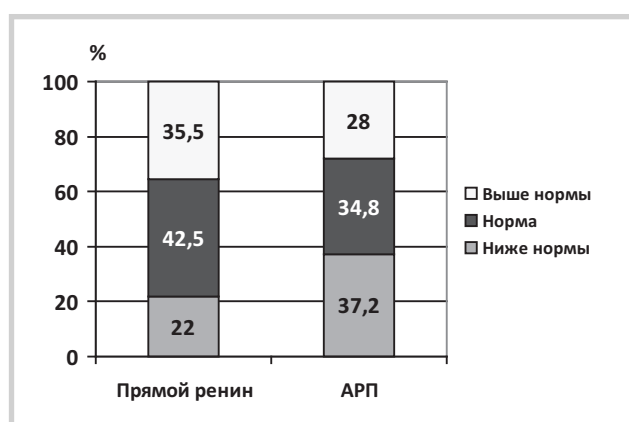


Рис. 1. Распределение значений прямого ренина и АРП относительно нормы в основной группе пациентов.

тельности методов для выявления заболеваний, протекающих с дефицитом минералокортикоидов (в том числе ВДКН) и/или позволяет лучше диагностировать минералокортикоидный дефицит в случаях недостаточности заместительной терапии. При этом ренин обладает более высокой чувствительностью по сравнению с АРП, что подтверждается тенденцией к более высокому проценту отклонения прямого ренина от нормы в сторону больших значений по сравнению с АРП. Более значимое отклонение АРП в сторону меньших значений позволяет предположить, что этот показатель более чувствителен в отношении избытка минералокортикоидов, в том числе передозировки минералокортикоидов. Разброс значений обоих показателей с отклонением в сторону больших и меньших значений по возрасту

представлен в табл. 2 и 3. Можно видеть, что наибольшее число отклонений от нормы как для ренина, так и для АРП приходится на возрастные группы до 1 года и от 1 года до 3 лет.

При отклонениях в сторону больших значений среднее значение (M1) показателя прямого ренина составило $134,4 \pm 110,65$, что более чем в 3 раза превышает верхний нормативный уровень. При отклонениях в меньшую сторону среднее значение (M2) показателя прямого ренина было равным $1,57 \pm 0,78$, что ниже нормы в 1,5 раза. При вычислении тех же параметров для АРП из-за разных референсных значений в зависимости от положения тела (лежа/сидя) оценивать средние показатели по подгруппе статистически некорректно. При сравнении относительных величин были получены следующие результаты: показатели АРП, превышающие норму (P1), были в среднем более чем в 3 раза выше верхнего нормального уровня, тогда как в подгруппе с отклонением в меньшую сторону этот показатель (P2) оказался в 1,5 раза ниже нормы (см. табл. 3). Для определения достоверности разности между величинами отклонений показателей от нормативных значений в каждой из подгрупп (табл. 4) нами был вычислен доверительный коэффициент t . Так, при сравнении 2 подгрупп с отклонением в сторону больших значений коэффициент t оказался равным 0,35, а при сравнении подгрупп с отклонением в сторону меньших значений — 0,4. Так как в обоих случаях $t < 2$, то с вероятностью безошибочного прогноза $p < 0,01$ можно утверждать, что различия показателей при сравнении ренина и АРП в этих подгруппах недостоверны, что еще раз подтверждает близкое диагностическое значение обоих показателей.

Таблица 4. Статистические параметры для прямого ренина и АРП в основной группе пациентов

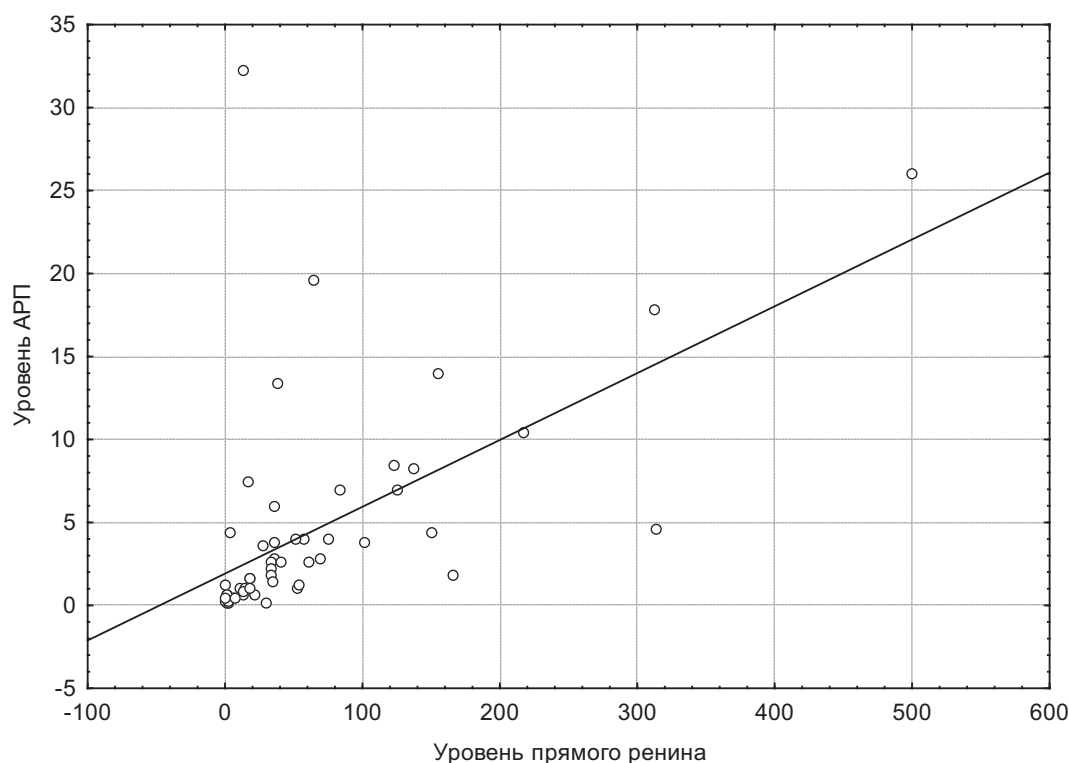
Показатель	Мин. значение	Макс. значение	Среднее (M1)±σ	Среднее (M2)±σ	P1	P2
Прямой ренин	0,5	500	134,4±110,65	1,57±0,78	—	—
АРП	0,1	32,2	—	—	419%	52%

В соответствии с вышеописанными методами статистики, нами были проанализированы результаты измерений прямого ренина и АРП во 2-й группе пациентов. Из 28 человек (предположительно без нарушений функции РААС) у 14 (50,0%) были выявлены отклонения значений ренина от нормы, а у 17 (60,7%) — отклонения от нормы показателя АРП. В подгруппу с превышением значений нормы прямого ренина вошли 13 человек, в подгруппу с низкими значениями ренина — 1 (табл. 5). У 9 пациентов АРП была выше верхнего нормального уровня, у 6 — ниже нормы для данного показателя (табл. 6). При этом, у большей части пациентов (13 человек, или 46,4%) были зафиксированы изменения как АРП, так и ренина в одноименную сторону. Таким образом, как и в 1-й группе пациентов, почти равная частота отклонений от нормы для ренина и АРП подтверждает вывод о близком диагностическом значении этих двух показателей. Поскольку пациенты, составляющие 2-ю группу, имели различную эндокринную патологию, данную группу нельзя считать контрольной, а полученные выводы достоверными ввиду недостаточного числа наблюдений.

Предварительные данные о значительном проценте отклонений обоих показателей от нормативных значений в группе детей, предположительно не имеющих нарушений РААС, позволяют сделать вывод, что патология других эндокринных органов и систем может оказывать влияние на состояние РААС.

При расчете коэффициента корреляции Спирмена между показателями ренина и АРП в обеих исследуемых группах отмечена сильная статистически достоверная положительная связь (в группе пациентов с ВДКН — $r=0,78$, $p<0,01$, рис. 2, во 2-й группе — $r=0,81$, $p<0,05$, рис. 3), на основании чего можно сделать вывод о возможности использования обоих показателей для диагностики состояний, связанных с изменениями в функции РААС.

Как известно, глюкокортикоиды, являющиеся основой терапии пациентов с любой формой ВДКН, обладают некоторой минералокортикоидной активностью. При расчете коэффициента корреляции Спирмена между уровнем 17-ОНП и ренином и 17-ОНП и АРП в группе пациентов с ВДКН в обоих случаях нами была выявлена слабая положительная

Рис. 2. Коэффициент корреляции (r) в основной группе пациентов.

корреляционная связь этих показателей ($r=0,35$ и $0,34$ соответственно, $p<0,01$), что говорит о том, что степень компенсации глюкокортикоидного дефицита не отражает таковую минералокортикоидного.

Данные настоящего исследования не позволяют сравнить информативность обоих методов по принципу решающей матрицы (чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность)

из-за отсутствия объективных клинических и/или независимых лабораторных критериев компенсации минералокортикоидного дефицита.

Обсуждение

РААС представляет собой совокупность последовательно образующихся в организме и взаимосвя-

Таблица 5. Показатели прямого ренина у детей 2-й группы в зависимости от возраста

Возрастные группы	Показатели выше нормы	Показатели ниже нормы	Показатели в пределах нормы
Дети 1 мес жизни	1	0	
1—12 мес	4	0	
1—3 года	2	0	
3—6 лет	5	0	
Старше 6 лет	1	1	
Всего	13	1	14

Таблица 6. Показатели АРП у детей 2-й группы в зависимости от возраста

Возрастные группы	Показатели выше нормы	Показатели ниже нормы	Показатели в пределах нормы
Дети 1 мес жизни	3	0	
1—12 мес	5	0	
1—3 года	1	0	
3—6 лет	0	0	
Старше 6 лет	0	6	
Всего	9	6	13

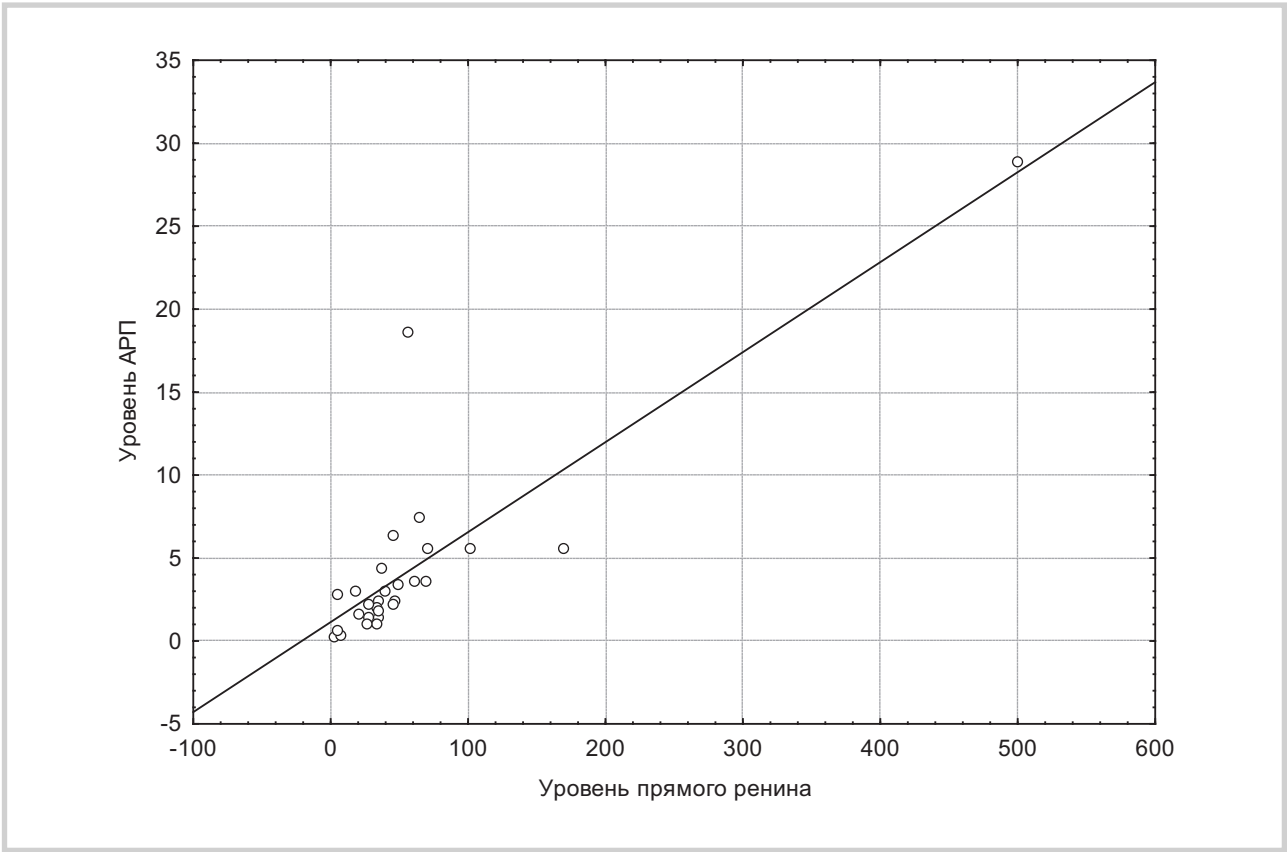


Рис. 3. Коэффициент корреляции (r) в контрольной группе пациентов.

занных между собой биологически активных веществ, участвующих в регуляции водно-солевого обмена и артериального давления, и включает ренин, ангиотензиноген, ангиотензины и альдостерон. Ренин — это протеолитический фермент, активная форма которого образуется в юктагломерулярных клетках почек из проренина, который в свою очередь синтезируется печенью. Образование активного ренина в почках в основном стимулируется двумя основными факторами: 1) гипоксией (в результате снижения кровотока по почечным артериям); 2) гипонатриемией. В результате воздействия этих факторов ренин катализирует образование ангиотензина I (АТІ) из ангиотензиногена. Ангиотензин I преобразуется в ангиотензин II (АТІІ), который стимулирует синтез альдостерона. Функция альдостерона заключается в поддержании оптимального водно-солевого баланса между внешней и внутренней средой организма. Для оценки функционального состояния РААС используется определение следующих показателей: ренин, АРП, альдостерон, ангиотензин II, а также соотношение различных показателей [9]. Концентрацию собственно ренина в плазме принято называть прямым ренином, а скорость превращения ангиотензиногена в ангиотензин I рассматривают как АРП, или непрямой ренин. Для измерения уровня прямого ренина существует несколько способов. Однако наиболее современным является хемилюминесцентный иммуноанализ (CLIA), схожий по принципу с ИФА, но обладающий большей чувствительностью и специфичностью. АРП определяют радиоиммунологическим методом, основанным на измерении количества образовавшегося в течение 1 ч ангиотензина I.

Необходимость определения уровня ренина и/или его активности не только в эндокринологии, но и в других областях медицины, обусловлено высокой распространенностью заболеваний, связанных со снижением/повышением его продукции, а также важностью своевременной диагностики и коррекции таких состояний. В детской практике жизнеугрожающим состоянием является как дефицит альдостерона, так и его избыток. Клиническим проявлением недостаточности альдостерона является синдром потери соли, приводящей к дегидратации, гиповолемии, гиперкалиемии и гипонатриемии. При несвоевременной помощи наступает летальный исход. При избыточной продукции альдостерона развивается артериальная гипертензия. Поэтому необходимость правильной диагностики, адекватного подбора терапии у таких больных, диктует необходимость разработки маркеров заболевания, которые, с одной стороны, позволяют диагностировать наличие данной патологии у детей в раннем возрасте, а с другой — проводить мониторинг состояния таких пациентов в течение всей жизни [3]. На протяжении долгого времени методом выбора для

оценки функционального состояния РААС считалось определение АРП [5]; были разработаны и до настоящего времени используются референсные значения данного показателя для большого числа возрастных групп [10, 11]. Однако метод определения АРП имеет ряд недостатков: 1) более трудоемкий процесс подготовки (строгие требования к температурному режиму, объему образца, правилам хранения) и стандартизации образцов крови [12, 13], 2) зависимость показателя от концентрации как самого ренина, так и от содержания ангиотензиногена [4, 8, 12]. Ввиду этого активно дискутируется возможность использования прямого ренина вместо АРП для оценки нарушений работы РААС [1, 14—17]. В зарубежной литературе [7] имеются данные о тесной корреляции прямого и непрямого ренина у здоровых пациентов разных возрастных групп (новорожденные, дети, подростки, взрослые), а также о сравнении эффективности определения этих показателей при различных заболеваниях. Так, в 1989 г. при сравнении прямого ренина и АРП у здоровых людей и пациентов с различными видами артериальной гипертензии была выявлена тесная корреляция этих показателей в широком диапазоне значений ($r=0,85$, $p<0,01$) [18]. В исследовании С. Krüger и соавт. [8] была также продемонстрирована высокая положительная корреляция этих показателей и доказана высокая точность и чувствительность обоих методов для оценки адекватности минералокортикоидной терапии у пациентов с ВДКН. Интересно, что при исследовании показателя ренина и его активности в 2 группах (в 1-й группе пробы крови были использованы после однократной заморозки, во 2-й группе ренин определялся после не однократной разморозки проб) авторы нашли, что во 2-й группе показатель прямого ренина был в 2 раза выше, чем в 1-й. Коэффициенты корреляции в обеих группах были равны соответственно 0,6 и 0,88 ($p<0,01$). Таким образом, было доказано влияние условий хранения проб крови на показатель прямого ренина, что может объяснять его повышенные значения при нормальных значениях АРП и адекватно подобранной заместительной терапии минералокортикоидами.

В большом количестве зарубежных работ [6, 18—21] было показано, что использование прямого ренина может являться альтернативой определению АРП. В одном исследовании было также продемонстрировано, что АРС у пациентов с ВДКН тесно коррелирует с формой дефицита 21-гидроксилазы и является более специфичным маркером минералокортикоидного дефицита, нежели только АРП [22].

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что показатели прямого ренина и АРП имеют близкое диагностическое значение, т.е. могут использоваться для диагностики нарушений функции РААС, в том числе у пациентов с ВДКН. Это под-

тверждается: 1) почти равной степенью отклонения сравниваемых показателей от нормы, 2) отсутствием значимых различий показателей при сравнении между собой подгрупп с отклонением в большую и меньшую сторону и 3) наличием сильной статистически значимой положительной корреляции между показателями. Как и в работе К. Tsunoda [2], несмотря на сильную корреляцию прямого ренина и АРП в обеих группах, выявлена тенденция к снижению коэффициента корреляции между этими показателями при возрастании концентрации прямого ренина. На основании коэффициента корреляции между 17-ОНП и двумя исследуемыми показателями нами сделан вывод об отсутствии значимой их зависимости от компенсации глюкокортикоидного и минералокортикоидного дефицита, что было показано и ранее [8]. Мы нашли также, что прямой ренин — более чувствительный показатель дефицита альдостерона, а АРП позволяет с большей точностью диагностировать гиперальдостеронизм и выявлять детей с передозировкой минералокортикоидной терапии. Наши данные о наибольшей частоте отклонений прямого

ренина и АРП от нормативных значений в возрастных группах до года и от 1 года до 3-х лет говорят о высокой вариабельности показателей в различные возрастные периоды и диктуют необходимость разработки референсных интервалов для разных возрастных групп, особенно для детей младшего возраста. При анализе группы пациентов с различной эндокринной патологией (исключая патологию РААС) предварительные результаты позволяют сделать вывод о связи функции РААС с другими эндокринными органами, что, однако, требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г.С. Колесникова, Н.Ю. Калинин

Сбор и обработка материала — Г.С. Колесникова, Н.Ю. Калинин, Т.А. Ионова

Написание текста — Н.Ю. Калинин, Т.А. Ионова

Редактирование — Г.С. Колесникова, Н.Ю. Калинин

ЛИТЕРАТУРА

1. Asbert M., Jiménez W., Gaya J., Ginés P., Arroyo V., Rivera F., Rodés J.J. Comparison between plasma renin activity and direct measurement of immunoreactive renin. Assessment of the renin-angiotensin system in cirrhotic patients. *Hepatology* 1992; 15: 1—2: 179—183.
2. Tsunoda K., Abe K., Yasujima M., Seino M., Imai Y., Sato M., Omata K., Kudou K., Takeuchi K., Hagino T. et al. Comparison of immunoreactive renin and plasma renin activity in human plasma. *J Exp Med* 1989; 158: 3: 179—186.
3. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 3: 245—291.
4. Plouin P.F., Cudek P., Arnal J.F., Guyene T.T., Corvol P. Immunoradiometric assay of active renin versus determination of plasma renin activity in the clinical investigation of hypertension, congestive heart failure, and liver cirrhosis. *Horm Res* 1990; 34: 3—4: 138—141.
5. Griffiths K.D., Anderson J.M., Rudd B.T., Virdi N.K., Holder G., Rayner P.H. Plasma renin activity in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1984; 59: 4: 360—365.
6. Trenkel S., Seifarth C., Schobel H. et al. Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2002; 110: 80—85.
7. Fiselier T., Derckx F., Monnens L., Van Munster P., Peer P., Schalekamp M. The basal levels of active and inactive plasma renin concentration in infancy and childhood. *Clin Sci (Lond)* 1984; 67: 4: 383—387.
8. Krüger C., Höper K., Weissörstel R., Hensen J., Dörr H.G. Value of direct measurement of active renin concentrations in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 10: 858—861.
9. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Колесникова Г.С. и др. Гормональный анализ в диагностике болезней эндокринных желез М: АдамантЪ 2009.
10. Fiselier T.J., Lijnen P., Monnens L., van Munster P., Jansen M., Peer P. Levels of renin, angiotensin I and II, angiotensin-converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 1: 3—7.
11. Ресурсы интернета: <http://www.aruplab.com/>
12. Sealey J.E. Plasma renin activity and plasma prorenin assays. *Clin Chem* 1991; 37: 10: Pt 2: 1811—1819.
13. Nicari M.J. Specimen processing and renin activity in plasma. *Clin Chem* 1992; 38: 4: 598.
14. Zuo W.M., Pratt R.E., Heusser C.H., Bews J.P., de Gasparo M.M., Dzau V.J. Characterization of a monoclonal antibody specific for human active renin. *Hypertension* 1992; 19: 3: 249—254.
15. Blazy I., Guillot F., Laborde K., Dechaux M. Comparison of plasma renin and prorenin in healthy infants and children as determined with an enzymatic method and a new direct immunoradiometric assay. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 5: 413—418.
16. Dessi-Fulgheri P., Cocco F., Glorioso N., Bandiera F., Madeddu P., Rappelli A. Immunoradiometric assay of active renin in human plasma: comparison with plasma renin activity. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9: 8—9: 1383—1390.
17. Simon D., Hartmann D.J., Badouaille G., Caillot G., Guyenne T.T., Corvol P., Pau B. Two-site direct immunoassay specific for active renin. *Marchand J Clin Chem* 1992; 38: 10: 1959—1962.
18. Corbin F., Douville P., Lebel M. Active renin mass concentration to determine aldosterone-to-renin ratio in screening for primary aldosteronism. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2011; 4: 115—120.
19. Wu V.C., Kuo C.C., Chang H.W. et al. Diagnosis of primary aldosteronism: comparison of post-captopril active renin concentration and plasma renin activity. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 657—663.
20. Perschel F.H., Schemer R., Seiler L. et al. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem* 2004; 50: 1650—1655.
21. Rossi G.P., Barisa M., Belfiore A. et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 2010; 28: 1892—1899.
22. Nimkarn S., Lin-Su K., Berglund N., Wilson R.C., New M.I. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: 1: 137—142.