

## РОЛЬ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

**Н.М. Громнацька**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра поліклінічної справи, сімейної медицини та дерматології, венерології (зав. - проф. О.Н. Надашкевич)

### Реферат

**Мета.** Вивчити полікомпонентність метаболічних порушень при метаболічному синдромі у дітей шляхом визначення стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та її зв'язок із основними кластерами метаболічного синдрому.

**Матеріал і методи.** Обстежено 157 дітей із надмірною масою тіла (індекс маси тіла від 90-го до 95-го перцентилів згідно віку та статі) та ожирінням (індекс маси тіла більше 95-го перцентилів згідно віку та статі). Першу групу (основну) становили 72 дитини із абдомінальним ожирінням, обвід талії яких становив >90-перцентилів поділу згідно віку та статі (1 група). Другу групу - 25 дітей із первинною артеріальною гіпертензією та нормальними показниками маси тіла. Група контролю була представлена 63 дітьми із нормальними показниками маси тіла та артеріального тиску. Для вивчення впливу окремих кластерів метаболічного синдрому та їх сполучення на показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи обстежені дітей поділено на 4 підгрупи. Перша підгрупа - 48 дітей із надлишковою масою тіла, 2 підгрупа - 41 дитина із надлишковою масою тіла та артеріальною гіпертензією, 3 підгрупа - 28 дітей із абдомінальним ожирінням, 4 підгрупа - 40 дітей із абдомінальним ожирінням та артеріальною гіпертензією. Проведено опитування згідно анкети, антропометрію (визначення маси, зросту, обводу шиї, талії, стегон та їх співвідношення, підрахунок індексу маси тіла, площі поверхні тіла), визначення у сироватці крові загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності, тригліцеридів, лептину, базальних рівнів інсуліну та глюкози, мікроальбумінурії, мікропротеїнурії, підрахунок коефіцієнту атерогенності, процентного співвідношення атерогенних фракцій холестерину до неатерогенних, індексів НОМА-IR і Саго, швидкості клубочкової фільтрації, ехокардіографію, вивчення варіабельності серцевого ритму. Дослідження стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи проводили шляхом визначення рівня альдостерону та реніну в сироватці крові дітей.

**Результати й обговорення.** При порівнянні рівнів альдостерону в групах дітей не виявлено вірогідної різниці у дітей із метаболічним синдромом, із артеріальною гіпертензією та здорових дітей ( $p_{1,2}=0,51$ ;  $p_{1,3}=0,51$ ;  $p_{2,3}=1,0$ ). Однак, рівень альдостерону в дітей із нормальною масою тіла та артеріальним тиском був у 1,5 рази нижчим, ніж у дітей із метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожиріння ( $p=0,51$ ). Високі значення альдостерону, які перевищували cut-off точки - 310 нг/мл, траплялися у дітей із метаболічним синдромом у 17,1% випадків, у дітей із нормальною масою тіла та артеріальним тиском

у 20,0% випадків і зовсім не було виявлено у дітей із артеріальною гіпертензією ( $p_{1,2}=0,57$ ;  $p_{1,3}=1,0$ ;  $p_{2,3}=0,54$ ). Альдостерон знаходився у прямій тісній залежності зі співвідношенням тригліцериди/холестерин ліпопротеїдів високої щільності ( $r=0,45$ ;  $p=0,042$ ), загальний холестерин/холестерин ліпопротеїдів високої щільності ( $r=0,48$ ;  $p=0,029$ ), тобто зі збільшення рівня альдостерону відбувалось збільшення проатерогенних тригліцеридів та загального холестерину. Кореляційної залежності між рівнем альдостерону та систолічного ( $r=0,28$ ;  $p=0,203$ ), та діастолічного ( $r=0,34$ ;  $p=0,129$ ) артеріального тиску в дітей із метаболічним синдромом не виявлено. Встановлено тісний зв'язок рівня альдостерону в дітей із метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожиріння та мікроальбумінурії ( $r=0,89$ ;  $p=0,04$ ). Аналіз рівня реніну в дітей із метаболічним синдромом, первинною артеріальною гіпертензією та здоровими дітьми із нормальними показниками маси тіла та артеріального тиску вірогідної різниці не виявив ( $p_{1,2}=0,44$ ;  $p_{1,3}=0,45$ ;  $p_{2,3}=0,72$ ). У дітей із метаболічним синдромом спостерігали тенденцію до зменшення рівня реніну в 4,0 рази порівняно із дітьми із нормальною масою тіла та артеріальним тиском ( $p=0,517$ ). При вивченні кореляційної залежності між реніном та показниками ліпідного обміну в дітей із метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожиріння знайдено залежність із загальним холестерином ( $r=0,574$ ;  $p=0,008$ ), холестерином ліпопротеїдів дуже низької щільності ( $r=0,83$ ;  $p=0,001$ ), холестерином-неліпопротеїдів високої щільності ( $r=0,46$ ;  $p=0,04$ ), відношенням загальний холестерин/холестерин ліпопротеїдів високої щільності ( $r=0,61$ ;  $p=0,004$ ), тригліцериди/холестерин ліпопротеїдів високої щільності ( $r=0,79$ ;  $p=0,001$ ) та індексом атерогенності ( $r=0,72$ ;  $p=0,001$ ). Тобто ренін тісно корелював із атерогенним спектром ліпідів та їх співвідношеннями. Виявлено вірогідний зв'язок рівня реніну та показника Low frequency ( $r=0,78$ ;  $p=0,01$ ) за результатами вивчення варіабельності серцевого ритму, тобто підвищення активності симпатичної нервової системи. При вивченні впливу реніну на структурно-функціональні параметри серця виявлено тісну кореляцію із кінцево-сistolічним розміром лівого шлуночка ( $r=0,86$ ;  $p=0,026$ ), кінцево-сistolічним об'ємом лівого шлуночка ( $r=0,82$ ;  $p=0,045$ ), кінцево-діастолічним об'ємом лівого шлуночка ( $r=0,81$ ;  $p=0,049$ ), тобто із побільшенням рівня реніну крові спостерігали збільшення систолічних та діастолічних розмірів лівого шлуночка серця. Вірогідний зв'язок встановлено між швидкістю клубочкової фільтрації нирок та реніном ( $r=0,78$ ;  $p=0,01$ ). Із підвищенням рівня реніну в дітей із метаболічним синдромом на тлі абдомінального ожи-

ріння спостерігали збільшення фільтраційної здатності нирок, можливо компенсаційного характеру. У дітей із нормальними показниками маси тіла та артеріального тиску виявлено тісний зв'язок між альдостероном та реніном і показниками вуглеводного обміну: рівнем інсуліну ( $r=0,99$ ;  $p=0,003$ ), індексами HOMA-IR ( $r=0,99$ ;  $p=0,007$ ) та Caro ( $r=0,98$ ;  $p=0,014$ ).

**Висновки.** У процес розвитку метаболічного синдрому в дітей включена ренін-ангіотензин-альдостеронова система, зв'язок якої із кластерами метаболічного синдрому є багатокомпонентним. Альдостерон при метаболічному синдромі відігравав провідну роль у потенціюванні дисліпідемії та ураженні нирок із появою мікроальбумінурії. Ренін задіяний у процесі дисрегуляції артеріального тиску, дисліпідемічних змін проатеротенного характеру, структурно-функціональних порушень лівого шлуночка у дітей із метаболічним синдромом; у дітей із нормальною масою тіла та артеріальним тиском - змін вуглеводного обміну із розвитком інсулінорезистентності. Система ренін-ангіотензин-альдостерону тісно пов'язана із вегетативною функцією у дітей із метаболічним синдромом через підвищення активності симпатичної нервової системи.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, діти і підлітки

## Abstract

### ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN

N.M. GROMNATSKA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

**Aim.** To study the components of the metabolic syndrome in children by evaluating the renin-angiotensin-aldosterone system and its relationships with basic clusters of the metabolic syndrome.

**Methods.** The data of 157 overweight (body mass index from 90th to 95th percentile by age and sex) and obese (body mass index more than 95th percentile by age and sex) children were analyzed. The 1st group consisted of 72 children with abdominal obesity (waist circumference > 90th percentile by age and sex). The 2nd group consisted of 25 hypertensive children with normal body mass. The 3rd group (control) consisted of 63 healthy normotensive children with normal body mass. In order to study the effects of metabolic syndrome clusters and their associations with the renin-angiotensin-aldosterone system, the children were separated into 4 subgroups. The 1st subgroup consisted of 48 overweight children, the 2nd subgroup consisted of 41 hypertensive overweight children, the 3rd subgroup consisted of 28 obese children, and the 4th subgroup consisted of 40 hypertensive obese children. Patients' characteristics, including data obtained from a questionnaire, anthropometry (height, weight, waist and hip circumferences, body mass index, body surface area), total cholesterol, high-density cholesterol, low-density cholesterol, very-low-density cholesterol, triglycerides,

leptin, insulin, glucose, creatinine, microalbuminuria, calculation of atherogenic indices, HOMA-IR, and Caro indices, glomerular filtration rate, echocardiography, and heart rate variability. The renin-angiotensin-aldosterone system was evaluated by the serum aldosterone and renin levels.

**Results.** There was no difference in aldosterone concentrations among children with metabolic syndrome, hypertensive children, and healthy normotensive children with a normal body mass ( $p_{1,2}=0.51$ ;  $p_{1,3}=0.51$ ;  $p_{2,3}=1.0$ ). The aldosterone level was 1.5 times lower in normotensive children with a normal body mass than in children with metabolic syndrome with abdominal obesity ( $p=0.51$ ). High levels of aldosterone (310 ng/mL) were seen in 17.1% of children with metabolic syndrome, 20.0% of normotensive children with a normal body mass, and any hypertensive children ( $p_{1,2}=0.57$ ;  $p_{1,3}=1.0$ ;  $p_{2,3}=0.54$ ). There was a high correlation between aldosterone and the triglyceride/high-density cholesterol ratio ( $r=0.45$ ;  $p=0.042$ ) and the total cholesterol/high-density cholesterol ratio ( $r=0.48$ ;  $p=0.029$ ). Thus, an increased aldosterone concentration was associated with increased atherogenic triglyceride and total cholesterol levels. There were no correlations between aldosterone and systolic ( $p=0.28$ ;  $p=0.203$ ) and diastolic blood pressures ( $p=0.34$ ;  $p=0.129$ ). There was a high correlation between aldosterone and microalbuminuria in children with metabolic syndrome. There was no difference in the serum renin concentration among children with metabolic syndrome, hypertensive children, and healthy normotensive children ( $p_{1,2}=0.44$ ;  $p_{1,3}=0.45$ ;  $p_{2,3}=0.72$ ). In children with metabolic syndrome, the concentration of renin was 4 times lower than in normotensive children with a normal body mass ( $p=0.517$ ). There was a high correlation between renin and atherogenic lipids: total cholesterol ( $r=0.574$ ;  $p=0.008$ ), very-low-density cholesterol ( $r=0.83$ ;  $p=0.001$ ), non-high-density cholesterol ( $r=0.46$ ;  $p=0.04$ ), total cholesterol/high-density cholesterol ratio ( $r=0.61$ ;  $p=0.004$ ), triglyceride/high-density cholesterol ratio ( $r=0.79$ ;  $p=0.001$ ), and the atherogenic index ( $r=0.72$ ;  $p=0.001$ ). There was a high correlation between renin and low frequency activity on analysis of heart rate variability as a sign of sympathetic activation ( $r=0.78$ ;  $p=0.01$ ). Relationships between aldosterone levels and cardiac structural parameters (left ventricular systolic diameter, systolic volume, diastolic volume) were identified. There was a high correlation between renin levels and the glomerular filtration rate. In children with normal body mass and blood pressure, there were high correlations between renin levels and parameters of carbohydrate metabolism: insulin ( $r=0.99$ ;  $p=0.003$ ), HOMA-IR index ( $r=0.99$ ;  $p=0.007$ ), and the Caro index ( $r=0.98$ ;  $p=0.014$ ).

**Conclusions.** The renin-angiotensin-aldosterone system appears to be involved in the development of metabolic syndrome. The relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system and metabolic syndrome has many components. Aldosterone levels in children with metabolic syndrome are related to atherogenic dyslipidemia and the development of microalbuminuria as a sign of metabolic

*kidney damage. Renin causes dysregulation of blood pressure, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, changes in the structural parameters of the heart, and changes in the glomerular filtration rate. The renin-angiotensin-aldosterone system affects the autonomic nervous system by activating the sympathetic nervous system in children with metabolic syndrome.*

**Keywords:** *metabolic syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system, children and adolescents*

## Вступ

Компоненти нейрогуморальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є взаємопов'язаними і взаємозалежними. Ренін - протеолітичний фермент, що каталізує перетворення ангіотензиногену у ангіотензин I. Ангіотензин II, що утворюється із ангіотензину I під дією ангіотензин-конвертуючого ферменту, стимулює синтез і секрецію альдостерону [3]

Система РААС регулює судинний тонус, водно-сольовий обмін та динаміку артерійного тиску (АТ). Стверджують, що компоненти РААС відіграють значну роль у розвитку кардіоваскулярних трофічних процесів, артерійної гіпертензії (АГ), гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) із подальшим наростанням і ремодельованням, розвитком серцево-судинних ускладнень та нефросклерозу [7, 11]. Дані про зв'язок вмісту альдостерону та рівня АТ є суперечливими [15, 17], хоча підвищений рівень альдостерону виявляють у 57% пацієнтів із АГ [9].

До функції РААС відносять регуляцію розвитку жирової тканини у плані перетворення преадипоцитів у адипоцити [2, 6, 18]. Стверджують, що активація РААС відіграє важливу роль у розвитку дисліпідемії [11].

Виявлено, що система РААС має провідне значення у потенціюванні судинного запалення та розвитку резистентності до інсуліну (ІР). Motoshima H., et al. (2012) надали огляд зв'язку РААС із ІР, основною патогенезу якого є посилення перекисного окислення ліпідів у тканинах. Вважають, що альдостерон безпосередньо сприяє розвитку ускладнень атеросклерозу та ЦД 2 типу [14].

Тривала гіперактивація РААС і безпосередньо альдостерону відіграє провідну роль у виникненні й підтримці ендотеліної дисфункції, механізмом розвитку якої вважають неспецифічний запальний процес, продукцію прозапальних цитокінів та молекул адгезії у стінці судин, вазоконстрикцію та збільшення загального перифе-

рійного судинного опору із подальшим розвитком АГ [7, 11].

Доведено, що активація РААС відіграє важливу роль у виникненні та наростанні АГ, дисліпідемії, а через них гіпертрофії ЛШ, ремодулюванні серця і судин, розвитку хронічної серцевої та ниркової недостатності. Активність РААС визначають за вмістом її компонентів: альдостерону, реніну та ангіотензину в крові [11].

У наведених працях вивчався вплив РААС на окремі патологічні стани, доцільним є вивчення її впливу на комплекс взаємопов'язаних клінічно-біохімічних кластерів у складі МС у дітей.

Мета - вивчити полікомпонентність метаболічних порушень при МС у дітей шляхом визначення стану системи РААС та її зв'язок із основними кластерами МС.

## Матеріал і методи

Обстежено 157 дітей із надмірною масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) від 90-го до 95 -го перцентилів згідно віку та статі) та ожирінням (ІМТ більше 95-го перцентилів згідно віку та статі). Першу групу (основну) становили 72 дитини із абдомінальним ожирінням, обвід талії яких становив >90-перцентилів поділу згідно віку та статі.

У 2 групу увійшли 25 дітей із первинною артерійною гіпертензією (АГ), ІМТ яких знаходився у межах вікової норми (від 25-го до 90-го перцентилів), АТ перевищував 95-ий перцентиль поділу згідно віку, статі та зросту.

У якості контролю вибрано 63 практично здорові дитини із нормальною масою тіла та показниками АТ (ІМТ від 12,0 до 24,2 кг/м<sup>2</sup>, у середньому 18,6±2,5 кг/м<sup>2</sup>, що становило від 25-го до 90-го перцентилів поділу ІМТ згідно віку та статі), нормальними показниками обводу талії (менше 90-го перцентилів згідно віку та статі) та нормальними показниками АТ (менше 90-го перцентилів згідно віку та статі). Вік дітей у 1 та 2 групі був у межах від 9 до 18 років, середній вік дітей контрольної групи не відрізнявся від віку дітей 1 та 2 групи і становив 15,0 (12,0-17,0) років.

У обстеження не було залучено дітей із вторинними формами АГ та генетичними формами ожиріння.

Згідно рішення International Diabetes Federation (IDF) (2007) діагностичними критеріями МС для дітей і підлітків 10-16 років вважають

абдомінальне ожиріння (обвід талії >90 персентиля згідно віку та статті), рівень тригліцеридів (ТГ) >1,7 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) <1,03 ммоль/л, систолічний артеріальний тиск (САТ) >130 мм.рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) >85 мм.рт.ст., глюкоза крові натще >5,6 ммоль/л або діагностований ЦД 2 типу. Особливістю IDF(2007) ознак МС є те, що абдомінальне ожиріння виділено як основний компонент МС, а інші чотири як додаткові критерії [19].

У дітей, які були старші за 16 років, використовували критерії IDF (2005) для дорослих: абдомінальне ожиріння - обвід талії для жінок >80 см і >94 см для чоловіків та 2 додаткових із наведених нижче: рівень ТГ крові  $\geq 1,7$  ммоль/л, рівень ХСЛПВЩ 1,03 ммоль/л у чоловіків і <1,29 ммоль/л у жінок, САТ >130 та/або ДАТ >85 мм.рт.ст., рівень глюкози крові натще >5,6 ммоль/л, або діагностований цукровий діабет 2 типу [1].

АГ діагностували за показниками АТ вищими 95-го персентиля згідно віку та статі.

Визначення вмісту ЗХС та ТГ у сироватці крові проводили колориметричним ферментним методом після ферментного гідролізу та окислення із контрольною сироваткою фірми Roshe на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Integra 400 Plus. Для визначення ХСЛПВЩ використовували пероксидний колориметричний ферментаційний метод із набором Cholesterol (фірми Roshe та Human).

Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) вираховували за формулою W.T. Friedewald, et al. (1972):

$$\text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,18 \text{ (ммоль/л)}$$

Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) визначали на основі емпіричних результатів вирахованням у сироватці крові із ТГ за формулою:

$$\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,18 \text{ (ммоль/л)}$$

Вміст глюкози у сироватці крові визначали глюкозооксидним методом. Для ідентифікації рівня базального інсуліну в крові використовували метод твердофазного імуоферментного аналізу на автоматичному імуоферментному аналізаторі "Tecan Sunrise" (Австрія) та Stat Fax 1904 із використанням реактиву Insulin Enzyme Immunoassay Kit фірми DRG Instruments GmbH, Germany. Гіперінсулінемією вважали підвищення кон-

центрації базального інсуліну >11,4 мкОД/мл [8].

Вираховували індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance) за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}]: 22,5 \text{ (од.)} \text{ (D.R. Matthews et al, 1985)}$$

Визначення альдостерону та реніну сироватки крові проводили імуоферментним методом із використанням набору реагентів фірми Вектор-Бест (Росія). Проведено визначення рівня альдостерону та реніну 41 дитині із абдомінальним ожирінням, 8 дітям із первинною артеріальною гіпертензією та 15 дітям із нормальною масою тіла та показниками АТ, 20 дітям 1 підгрупи, 17 дітям 2 підгрупи, 16 дітям 3 підгрупи, 22 дітям 4 підгрупи.

Для визначення органних змін серця та параметрів центральної гемодинаміки проводили ехокардіографію на ультразвуковому сканері TOSHIBA XARIO (Японія) секторним датчиком 2Мг за стандартним методом згідно рекомендацій American Society of Echocardiography [12].

Оцінку вегетативного гомеостазу проводили методом визначення варіабельності серцевого ритму (BCP) за допомогою системи експрес-аналізу ритму серця (кардіоінтервалографії) на комп'ютерному електрокардіографі "Полі-Спектр" фірми "Нейрософт" (Росія).

Статистичне опрацювання отриманого матеріалу проводили за допомогою інтегрованих систем для комплексного статистичного аналізу та обробки даних STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, USA) [4]. Результати подано у вигляді медіани із інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й персентиль) - Me [25;75], де Me - медіана, 1-й та 3-й квартилі. Парне міжгрупове порівняння кількісних показників проводили із використанням U-критерію Mann-Whitney. Для визначення зв'язку між якісними характеристиками використовували Fisher's Exact Test. Дослідження взаємозв'язку між кількісними показниками проводили за допомогою коефіцієнта парної лінійної кореляції Спірмена (r).

У всіх процедурах статистичного аналізу розраховували рівень вірогідності (p). За критичний рівень приймали значення 0,05.

### Результати й обговорення

При порівнянні рівнів альдостерону в 1, 2 та 3 групах дітей не виявлено вірогідної різниці у дітей

Рівень альдостерону в крові дітей залежно від наявності МС та АГ

Показник	1 група (n=41)	2 група (n=8)	3 група (n=15)
Рівень альдостерону крові, нг/мл	133,2(43,7-243,9)	108,6 (36,7-11,8)	89,7(44,8-248,6)
n (%) дітей з високими значеннями альдостерону >310 нг/мл	7 (17,1)	0(0)	3(20,0)

Різниця між групами невірогідна ( $p > 0,05$ )

із МС, АГ та у здорових дітей ( $p_{1,2}=0,51$ ;  $p_{1,3}=0,51$ ;  $p_{2,3}=1,0$ ). Однак, слід зауважити, що рівень альдостерону в дітей із нормальною масою тіла та АГ був у 1,5 рази нижчим, ніж у дітей із МС на тлі абдомінального ожиріння ( $p=0,51$ ), що відповідає даним про підвищений рівень альдостерону в осіб із МС на тлі надлишкової маси тіла. Припускають, що жирова тканина спроможна секретувати поки ще не ідентифіковані альдостерон-стимулюючий або мінералкортикоїд-релізінг фактори, які стимулюють атерогенез та синтез альдостерону [4, 10, 17] (табл. 1).

Високі значення альдостерону, які перевищували cut-off точки - 310 нг/мл, траплялися у дітей із МС у 17,1%, у дітей із нормальною масою тіла та АГ у 20,0% випадків і зовсім не були виявлені у дітей із АГ ( $p_{1,2}=0,57$ ;  $p_{1,3}=1,0$ ;  $p_{2,3}=0,54$ ).

Порівняння концентрації альдостерону в крові у підгрупах дітей із різним рівнем вгодованості та наявністю АГ показав, що рівень альдостерону в дітей із надлишковою масою тіла та АГ, із генералізованим ожирінням та абдомінальним ожирінням у 1,5 рази перевищував рівень альдостерону в дітей із нормальною масою тіла та АГ ( $p > 0,05$ ), що відповідає даним про підвищений рівень альдостерону в осіб із надлишковою масою тіла [10] і заперечує дані Martinez-Acuayo A., et al. [13] зворотної залежності маси жиру із одного боку та рівня альдостерону і співвідношення альдостерон/ренін із іншого (табл. 2). Вважають, що в осіб із ожирінням важливим джерелом посиленої секреції альдостерону є абдомінальна, інтраперикардіальна та периваскулярна жирова тканина [10].

Аналіз взаємозалежності рівня альдосте-

рону та показників ліпідного обміну в дітей із абдомінальним ожирінням при МС показав, що альдостерон знаходився у прямій тісній залежності зі співвідношенням ТГ/ХСЛПВЩ ( $r=0,45$ ;  $p=0,042$ ), ЗХС/ХСЛПВЩ ( $r=0,48$ ;  $p=0,029$ ), тобто, зі збільшенням альдостерону відбувалося збільшення проатерогенних ТГ та ЗХС, що відповідає літературним джерелам. Альдостерон викликає розвиток суттєвих метаболічних порушень та корелює зі змінами у ліпідному спектрі крові та безпосередньо розвитком МС [10].

Кореляційної залежності між рівнем альдостерону та АГ у дітей із МС на тлі абдомінального ожиріння не виявлено, та рівень кореляції із САТ становив ( $r=0,28$ ;  $p=0,203$ ), із ДАТ ( $r=0,34$ ;  $p=0,129$ ).

Виявлено тісний зв'язок рівня альдостерону в дітей із МС на тлі абдомінального ожиріння та мікроальбумінурії ( $r=0,89$ ;  $p=0,04$ ), тобто, підвищення рівня альдостерону супроводжувалося розвитком дисметаболических змін у нирках у дітей із МС, виявом яких була мікроальбумінурія.

Вивчення кореляційного зв'язку між рівнем альдостерону в здорових дітей із нормальними показниками маси тіла та АГ показали тісну залежність із значеннями САТ ( $r=0,34$ ;  $p=0,0053$ ) та ДАТ ( $r=0,22$ ;  $p=0,05$ ), що підтверджує дані про вплив альдостерону на регуляцію АТ та формування АГ [5].

Вивчення кореляційного зв'язку між рівнем альдостерону та показниками вуглеводного обміну в здорових дітей із нормальною масою тіла та АГ показали, що при підвищенні рівня альдостерону збільшувалися показники глюкози натще ( $r=0,99$ ;  $p=0,029$ ), інсуліну ( $r=0,99$ ;  $p=0,006$ ),

Таблиця 2

Рівень альдостерону в підгрупах та групах дітей із надлишковою масою тіла, ожирінням та АГ

Показник	1 підгрупа (n=20)	2 підгрупа (n=17)	3 підгрупа (n=16)	4 підгрупа (n=22)	2 група (n=8)	3 група (n=22)
Рівень альдостерону крові, нг/мл	80,3 (46,8-253,8)	133,6 (47,8-219,4)	133,2 (39,7-221,1)	78,1 (43,1-256,9)	108,6 (36,7-111,8)	89,7 (44,8-248,6)

Різниця між групами та підгрупами невірогідна ( $p > 0,05$ )

Таблиця 3

Рівень реніну в крові дітей залежно від наявності МС та АГ

Показник	1 група (n=41)	2 група (n=8)	3 група (n=15)
Рівень реніну крові, нг/мл	18,8(9,9-84,9)	28,8(17,4-116,3)	76,4(12,2-91,1)
n (%) дітей з високими значеннями реніну (>24,6 нг/мл)	18(43,9)	5(62,5)	8(53,3)

Різниця між групами невірогідна ( $p > 0,05$ )

індексу НОМА-IR ( $r=0,98$ ;  $p=0,018$ ) та індексу Саго ( $r=0,98$ ;  $p=0,017$ ), що підтверджує літературні джерела залежності вуглеводного обміну та розвитку інсулінорезистентності від РААС [10] та ролі альдостерону в розвитку кластерів МС [5].

Отже, альдостерон приймав безпосередню участь у формуванні МС через формування дисліпідемії із підвищенням проатерогенних фракцій ліпідів крові та вияву МАУ. Функція альдостерону в здорових дітей була пов'язана із показниками вуглеводного обміну, розвитком інсуліно-резистентності та формуванням АГ.

Аналіз рівня реніну в дітей із МС, первинною АГ та здоровими дітьми вірогідної різниці не виявив ( $p_{1,2}=0,44$ ;  $p_{1,3}=0,45$ ;  $p_{2,3}=0,72$ ). Навпаки, у дітей із МС спостерігали тенденцію до зменшення рівня реніну в 4,0 рази, порівняно із дітьми із нормальною масою тіла та АГ. Отримані дані відповідають висновкам, що наведено у літературних джерелах [2, 6, 10, 18]: у хворих із МС та абдомінальним ожирінням незважаючи на підвищений АТ, затримку натрію і рідини, збільшення об'єму циркулюючої крові активність реніну плазми лишається нормальною або навіть зниженою, при збільшенні рівня альдостерону в крові (табл. 3).

Проаналізовано поширеність високих значень реніну в дітей 3 груп. Виявлено, що значення, що перевищували відрізнні точки, у трьох групах були подані однаково ( $p_{1,2}=0,71$ ;  $p_{1,3}=1,0$ ;  $p_{2,3}=1,0$ ).

Проведено аналіз рівнів реніну у дітей 4 підгруп, для яких притаманним було збільшення маси від 1 до 4 підгрупи та приєднання кластера АГ у 2 та 4 підгрупі, та 2 групою і 3 групою (табл. 4).

Рівень реніну крові у дітей 1 підгрупи був у 4,7 рази менший, ніж у дітей 2 групи ( $p=0,02$ ) й у 2,5 рази менший, ніж 2 підгрупи ( $p=0,001$ ), тобто, АГ вірогідно більшою мірою впливала на рівень реніну, ніж надлишкова маса тіла. Аналогічну залежність спостерігали між 2 підгрупою та 3 підгрупою ( $p=0,026$ ), тобто, приєднання до надлишкової маси тіла АГ приводило до побільшення реніну в 2 рази, у порівнянні із впливом на рівень реніну ожиріння, що відповідає літературним джерелам [2, 16].

На підставі отриманих даних робимо висновок, що збільшення рівня реніну в крові може бути біомаркером приєднання до надлишкової маси у дітей із МС другого кластера - АГ.

При вивченні кореляційної залежності між реніном та показниками ліпідного обміну в дітей із МС на тлі абдомінального ожиріння знайдено вірогідну залежність із ЗХС ( $r=0,574$ ;  $p=0,008$ ), ХСЛПДНЩ ( $r=0,83$ ;  $p=0,001$ ), ХС-не-ЛПВЩ ( $r=0,46$ ;  $p=0,04$ ), відношенням ЗХС/ХСЛПВЩ ( $r=0,61$ ;  $p=0,004$ ) та ТГ/ХСЛПВЩ ( $r=0,79$ ;  $p=0,001$ ) і ІА ( $r=0,72$ ;  $p=0,001$ ). Тобто, ренін тісно корелював із атерогенним спектром ліпідів та їх співвідношеннями.

При вивченні ВСР у дітей із МС виявлено вірогідний зв'язок між рівнем реніну та показниками LF ( $r=0,78$ ;  $p=0,01$ ), тобто, підвищенням активності симпатичної нервової системи. Робимо висновок, що ренін впливає на розвиток МС через збільшення активності симпатичної нервової системи.

При вивченні впливу реніну на структурно-функціональні параметри серця виявлено тіс-

Таблиця 4

Рівень реніну в підгрупах та групах дітей із надлишковою масою тіла, ожирінням та АГ

Показник	1 підгрупа (n=20)	2 підгрупа (n=17)	3 підгрупа (n=16)	4 підгрупа (n=22)	2 група (n=8)	3 група (n=15)
Рівень реніну крові, нг/мл	16,2 (8,4-22,4)* <sup>1</sup>	75,8 (25,5-114,4) <sup>1,2</sup>	11,7 (9,6-51,0) <sup>2</sup>	19,6 (9,9-68,1)	28,8 (17,4-116,3)*	76,4 (12,2-91,1)

\* - різниця вірогідна при порівнянні 1 підгрупи та 2 групи ( $p=0,02$ ), <sup>1</sup> - різниця вірогідна при порівнянні 1 підгрупи та 2 підгрупи ( $p=0,001$ ), <sup>2</sup> - різниця вірогідна при порівнянні 2 підгрупи та 3 підгрупи ( $p=0,026$ )

ний взаємозв'язок із кінцево-систоличним розміром (КСР) ( $r=0,86$ ;  $p=0,026$ ), кінцево-систоличним об'ємом (КСО) ( $r=0,82$ ;  $p=0,045$ ), кінцево-діастолічним об'ємом (КДО) ( $r=0,81$ ;  $p=0,049$ ), тобто, із збільшенням рівня реніну крові спостерігали ремоделювання міокарду лівого шлуночка зі збільшенням систолічних та діастолічних розмірів.

Вірогідний зв'язок виявлено між швидкістю клубочкової фільтрації нирок та реніном ( $r=0,78$ ;  $p=0,01$ ), тобто, підвищення рівня реніну в дітей із МС на тлі абдомінального ожиріння сприяло підвищенню фільтраційної здатності нирок, можливо компенсаторного характеру.

У дітей із нормальними показниками маси тіла та АТ виявлено тісний зв'язок між реніном та індексом Саго, який є співвідношенням інсуліну та глюкози і ознакою інсулінорезистентності ( $r=0,98$ ;  $p=0,014$ ), інсуліном ( $r=0,99$ ;  $p=0,003$ ) та НОМА-IR ( $r=0,99$ ;  $p=0,007$ ).

Вивчення ролі реніну в становленні МС у дітей дає можливість зробити висновок, що він має значний вплив на ліпідний обмін у дітей із МС та вуглеводний обмін у дітей із нормальною масою тіла та АТ у плані їх дестабілізації, виникнення дисліпідемії проатерогенної спрямованості та інсулінорезистентності.

Виявлено, що ренін є тим субстратом РААС, який сприяє активації симпатичної нервової системи та ремоделюванню серця, шляхом збільшення систолічних та діастолічних показників. Ренін можна вважати біомаркером АГ, як одного із кластерів МС у дітей.

### Висновки

У процес розвитку МС на тлі абдомінального ожиріння у дітей включено РААС, яка мала тісний зв'язок із кластерами МС. Альдостерон та ренін відігравали провідну роль у потенціюванні дисліпідемії, інсулінорезистентності, підвищенні АТ та активності симпатичної нервової системи. Ренін сприяв розвитку уражень органів-мішеней - збільшенню систолічних та діастолічних показників лівого шлуночка та компенсаторного прискорення ШКФ нирок. Альдостерон знаходився у тісній залежності із МАУ, біомаркером дисметаболическої нефропатії у дітей із МС.

### Література

1. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome -

- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059 - 1062.
2. Bondar P.M., Skripnic N.V. Metabolic syndrome: pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Endocrinology* 2010; 15(2): 295 - 304. Ukrainian. (Бондар П.М., Скрипник Н.В. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика і лікування. *Ендокринологія* 2010; 15(2): 295-304).
  3. Boikiv D.P., Bodnarchuk T.I., Ivankiv O.L. et al. Ed. Sklyarov J.J. *Clinical biochemistry: Text-book*. - K. Medicine, 2006. - 432. Ukrainian. (Клінічна біохімія: Підручник / Д.П.Бойків, Т.І.Боднарчук, О.Л.Іванків та ін. За ред. О.Я. Скларова. - К. Медицина, 2006. - 432).
  4. Borovikov V.P. *STATISTICA: the art of data analysis on computer*. St-Pet.: Piter, 2001. - 656. Russian. (Боровиков В. П. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов*. - СПб.: Питер, 2001. - 656).
  5. Colussi G., Catena C., Lapenna R., et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2007; Vol.30: 2349-2354.
  6. Engeli S., Schling P., Gorzelniak K., et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 807-825.
  7. Ferrario C.M., Strawn W.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease // *Am J Card* 2006; 98: 121-128.
  8. Garcia C.B., Garcia L.C., Jimenez L.C., et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C - peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediat* 2007; 66:481-490.
  9. Gnylytskaya V.B., Lukashenko L.V., Pricolota O.J., Kuzevanova M.V., et al. Role of aldosterone antagonists in left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction. *Materials of XV Internal Medicine Congress of Ukraine*. 22-23 April 2004. - K.: SPD Koljada O.P. 2004. - 296. Ukrainian. (Гнилицкая В.Б., Лукашенко Л.В., Приколота О.Я., Кузеванова М.В. и соавт. Роль антагонистов альдостерона в ремоделировании левого желудочка сердца у больных после инфаркта миокарда. *Материали XV з'їзду терапевтів України*. 22-23 квітня 2004.-К.: СПД Коляда О.П. 2004. - 296).
  10. Kovalenko V.N., Talalayeva T.V., Bratus V.V. Renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac pathology. Part 2. [www.2ql.kiev.ua/cardio](http://www.2ql.kiev.ua/cardio) Ukrainian. (Коваленко В.Н., Талалаева Т.В., Братусь В.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в кардиальной патологии. Часть 2. [www.2ql.kiev.ua/cardio](http://www.2ql.kiev.ua/cardio)).
  11. Lechenko G.O., Rudneva I.V., Pashkova O.J., Gladun K.A. Role of aldosterone concentration in geometry of left ventricular in children with diabetes mellitus // *Int End J* 2010; 1(25): 70-74. Ukrainian. (Леженко Г.О., Руднева І.В., Пашкова О.Є., Гладун К.А. Значення рівня альдостерону у формуванні геометрії лівого шлуночку в дітей, хворих на ЦД. *Международный эндокринологический журнал* 2010; 1(25): 70-74).
  12. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed

- in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of European Society of Cardiology // *J Am Soc Echocardiogr* 2005. - Dec. 18 (12): 1440-1463
13. Martinez-Aquayo A., Aglony M., Campino C., Garcia H. Aldosterone, plasma renin activity and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. *Hypertension* 2010; 56: 391-396.
14. Motoshima H., Shiffrin E. RAAS and insulin resistance. *Nihon Rincho* 2012; 70(9): 1542-9.
15. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A., et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52(3): 529-534.
16. Primary arterial hypertension in children and adolescents / Ed. Mayidannik B.G., Moscalenko V.F. - K. 2007. - 389. Ukrainian. (Первинна артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків / За ред. В.Г. Майданника, В.Ф.Москаленка. - К.2007. - 389.)
17. Topchiy I.I., Denisenko V.P., Galchinska V.Y., Cemenovych P.S., Shenyavska O.M. Aldosterone influence on RAI -1 production in patients with diabetes mellitus nephropathy. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2011; 1(29). - 29-34) Ukrainian. (Топчий І.І., Денисенко В.П., Гальчинська В.Ю., Семенових П.С., Щенявська О.М. Вплив альдостерону на продукцію РАІ -1 у хворих на діабетичну нефропатію. *Український журнал нефрології та діалізу* 2011; 1(29): 29-34).
18. Yarmish N.V., Kravchenko N.A., Vojtenko Y.I. Adiponectines in insulin resistance development and in adiposity // *Problems of Endocrine Pathology*. - 2010; 1: 110-112. Ukrainian. (Ярмыш Н.В., Кравченко Н.А., Войтенко Е.И. Адипоцитокіни в розвитку інсулінорезистентності і при ожиренні. *Проблеми ендокринної патології* 2010; 1:110-122).
19. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F.T., et. al. IDF Consensus. The meta-bolic syndrome in children and adolescents. An IDF consensus report [Text]. *Pediat Diabetes* 2007; 1 (5): 299-306.