

lek. Katarzyna Dziedzic-Jankowska

Subkliniczny stan zapalny u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. i n. o zdr. Piotr Skrzypczyk

**Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa, 2025 r.

Słowa kluczowe: subkliniczny stan zapalny, układ immunologiczny, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze pierwotne dzieci

Key words: subclinical inflammation, immunological system, arterial hypertension, primary hypertension, children

Podziękowania

Szczególne podziękowania kieruję do mojego Promotora,
Pana dr hab. n. med. Piotra Skrzypczyka za cenne wskazówki, motywację,
zaangażowanie, wszelką pomoc i merytoryczne kierownictwo naukowe.

Dziękuję Pani dr. hab. n. med. Małgorzacie Pańczyk-Tomaszewskiej za umożliwienie
rozwoju naukowego, przeprowadzenie poniższych badań oraz wsparcie.

Podziękowania składam wszystkim zaangażowanym współautorom za nieoceniony
wkład w realizację zaprezentowanych badań oraz cenne uwagi merytoryczne.

Pracę z wdzięcznością dedykuję mojej Rodzinie

Mojemu Mężowi Przemysławowi oraz moim dzieciom Jasiowi i Basi za ich ciągłą
motywację, wyrozumiałość i cierpliwość.

Moim Rodzicom Małgorzacie i Adamowi oraz siostrze Natalii za wiarę we mnie,
nieustające wsparcie i motywację.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Katarzyna Dziedzic-Jankowska, Maciej Kołodziej, Piotr Skrzypczyk. Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis. J Clin Med 2025; 14(7): 2319.

IF: 2,9 MNiSW: 140 pkt

2. Katarzyna Dziedzic-Jankowska, Adam Bujanowicz, Michał Szyszka, Anna Stelmaszczyk-Emmel, Piotr Skrzypczyk. Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension. Pediatr Med Rodz 2024; 20 (2): 215–224.

IF: 0,1 MNiSW: 20 pkt

3. Katarzyna Dziedzic-Jankowska, Radosław Pietrzak, Michał Szyszka, Adam Bujanowicz, Anna Stelmaszczyk-Emmel, Bożena Werner, Piotr Skrzypczyk. Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. J Clin Med 2025; 14(11): 3896.

IF: 2,9 MNiSW: 140 pkt

4. Katarzyna Dziedzic-Jankowska, Michał Szyszka, Adam Bujanowicz, Anna Stelmaszczyk-Emmel, Piotr Skrzypczyk. Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension. J Clin Med 2025; 14(16): 5737.

IF: 2,9 MNiSW: 140 pkt

Łącznie punktacja MNiSW: 440 pkt

Łącznie Impact Factor: 8,8



Sz. Pani
Dr Katarzyna Dziedzic-Jankowska

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI
PANI KATARZYNY DZIEDZIC-JANKOWSKIEJ,
WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor	MNiSW	Najwyższy kwartył*
Artykuły				
1.	Dziedzic-Jankowska K , Bujanowicz A, Szyszka M, Stelmaszczyk-Emmel A, Skrzypczyk P. Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension. <i>Pediatrics i Medycyna Rodzinna</i> . 2024;20(2):215-224 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	0,100	20	Q4
2.	Dziedzic-Jankowska K , Szyszka M, Bujanowicz A, Stelmaszczyk-Emmel A, Skrzypczyk P. Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension. <i>Journal Of Clinical Medicine</i> . 2025;14(16):1-17 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	2,900	140	Q1
3.	Dziedzic-Jankowska K , Pietrzak R, Szyszka M, Bujanowicz A, Stelmaszczyk-Emmel A, Werner B, Skrzypczyk P. Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. <i>Journal Of Clinical Medicine</i> . 2025;14(11):1-17 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	2,900	140	Q1

* Kwartył z roku publikacji, według Impact Factor.

4.	Dziedzic-Jankowska K , Kołodziej M, Skrzypczyk P. Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis. Journal Of Clinical Medicine. 2025;14(7):1-18 <i>Rodzaj pracy: metaanaliza</i>	2,900	140	Q1
Łącznie:		8,8	440	-
Książki				
1.	-			
Rozdziały w książkach				
1.	-			

DYREKTOR
Biblioteki Uczelnianej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

mgr Agnieszka Czarna



Sz. Pani
Dr Katarzyna Dziedzic-Jankowska

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA CAŁOKSZTAŁTU DOROBKU PUBLIKACYJNEGO
PANI KATARZYNY DZIEDZIC-JANKOWSKIEJ,
W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

LP	OPIS	IF	MNiSW	NAJWYŻSZY KWARTYL*
I. Artykuły opublikowane w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych ujętych w aktualnym wykazie MNiSW [1].				
1	Krzemień G, Szmigielska A, Dziedzic-Jankowska K, Warchoń S, Dudek-Warchoń T, Jakimów-Kostrzewa A. Złożona wada układu moczowego u chłopca z agenezją nerki. <i>Annales Academiae Medicae Silesiensis</i> . 2017;71:134-138 <i>Rodzaj pracy: opis przypadku</i>	-	8	-
2	Mizerska-Wasiak M, Gajewski Ł, Cichoń-Kawa K, Małydk J, Dziedzic-Jankowska K, Leszczyńska B, Rybi-Szumińska A, Wasilewska A, Pukajło-Marczyk A, Zwolińska D, Bieniasz B, Sikora P, Szczepańska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Górka E, Pańczyk-Tomaszewska M. Serum GDIGAl levels in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. <i>Central-European Journal Of Immunology</i> . 2018;43(2):162-167 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	1,455	15	Q4
3	Skrzypczak P, Ofiara A, Szyszka M, Dziedzic-Jankowska K, Sołtyski JA, Pańczyk-Tomaszewska M. Vitamin D in children with primary hypertension. <i>Arterial Hypertension</i> . 2018;22(3):127-134 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	-	8	-
4	Dziedzic-Jankowska K, Ozimek A, Kuchar E, Pańczyk-Tomaszewska M. Ostra niewydolność nerek w przebiegu leptospirozy. Trudności diagnostyczne - opis przypadku. <i>Pediatrics i Medycyna Rodzinna</i> . 2019;15(3):301-305 <i>Rodzaj pracy: opis przypadku</i>	-	20	-

5	Skrzypczyk P, Wojciechowska B, Szydło A, Józwiak S, Brzewski M, Bombiński P, Jakimów-Kostrzewa A, Dziedzic-Jankowska K, Antonowicz-Zawiślak A, Strzelecka J, Bieniaś B, Pukajło-Marczyk A, Pańczyk-Tomaszewska M. Ocena zmian w nerkach u dzieci chorych na stwardnienie guzowate – podsumowanie pierwszego roku programu opieki. Polski Merkuriusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2019;47(278):52-59 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	-	20	-
6	Dziedzic-Jankowska K, Bujanowicz A, Szyszka M, Stelmaszczyk-Emmel A, Skrzypczyk P. Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension. <i>Pediatrics i Medycyna Rodzinna</i> . 2024;20(2):215-224 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	0,100	20	Q4
7	Dziedzic-Jankowska K, Kołodziej M, Skrzypczyk P. Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis. <i>Journal Of Clinical Medicine</i> . 2025;14(7):1-18 <i>Rodzaj pracy: metaanaliza</i>	2,900	140	Q1
8	Dziedzic-Jankowska K, Szyszka M, Bujanowicz A, Stelmaszczyk-Emmel A, Skrzypczyk P. Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension. <i>Journal Of Clinical Medicine</i> . 2025;14(16):1-17 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	2,900	140	Q1
9	Dziedzic-Jankowska K, Pietrzak R, Szyszka M, Bujanowicz A, Stelmaszczyk-Emmel A, Werner B, Skrzypczyk P. Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. <i>Journal Of Clinical Medicine</i> . 2025;14(11):1-17 <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	2,900	140	Q1
Łącznie:		10,255	511	-
II. Artykuły opublikowane przed 1.01.2019 r. w czasopismach ujętych w wykazie czasopism MNiSW z dnia 25.01.2017 r., o ile czasopismo uzyskało co najmniej 10 pkt.				
Łącznie:		-	-	-
III. Pozostałe artykuły.				
Łącznie:		-	-	-
Łącznie (cz. I-III):		10,255	511	-
IV. Monografie naukowe/rozdziały w monografiach wydane przez wydawnictwa ujęte w wykazie MEIN [2] lub jednostki organizacyjne podmiotów, których wydawnictwa są ujęte w tym wykazie.				
-				

V. Pozostałe monografie lub rozdziały w monografiach.
-
VI. Patenty.
-

* Kwartył z roku publikacji, według Impact Factor.

[1]. Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.). Wykaz stanowi załącznik do komunikatu MNiSW z 5 stycznia 2024 r. w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych.

[2]. Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.). Wykaz ogłoszony komunikatem MEiN z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe.

DYREKTOR
Biblioteki Uczelnianej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

mgr Agnieszka Czarnecka

Spis treści

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	4
1. Wykaz zastosowanych skrótów	12
2. Streszczenie w języku polskim	14
3. Streszczenie w języku angielskim	18
4. Wstęp	22
4.1. Definicja nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym	22
4.2. Zastosowanie całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego u dzieci	24
4.3. Epidemiologia i etiologia nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym	25
4.4. Patogeneza nadciśnienia tętniczego pierwotnego w wieku rozwojowym	26
4.5. Rola subklinicznego stanu zapalnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego	28
4.6. Metody oceny subklinicznego stanu zapalnego w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym	30
4.6.1. Morfologia krwi i parametry pochodne morfologii krwi	30
4.6.2. Wysoko czułe białko C-reaktywne	31
4.6.3. Interleukina 18	32
4.7. Dotychczasowe dane na temat subklinicznego stanu zapalnego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	32
4.8. Braki w aktualnym stanie wiedzy i uzasadnienie podjętego tematu	33
4.9. Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden cykl	34
5. Założenia i cele pracy	35
6. Wyniki	36
6.1. Publikacja pierwsza	36
6.2. Publikacja druga	37
6.3. Publikacja trzecia	38
6.4. Publikacja czwarta	40
7. Dyskusja	104
7.1. Podsumowanie najważniejszych wyników	104
7.2. Markery subklinicznego stanu zapalnego u dzieci z NTP	104
7.3. Subkliniczny stan zapalny u dzieci z nadciśnieniem białego fartucha	107
7.4. Potencjalny wpływ otyłości na nasilenie subklinicznego stanu zapalnego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	107

7.5. Zależność pomiędzy subklinicznym stanem zapalnym a przerostem lewej komory u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	108
7.6. Zależność pomiędzy subklinicznym stanem zapalnym a zmiennością ciśnienia tętniczego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	110
7.7. Potencjalne interwencje wpływające na stan zapalny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	111
7.8. Zastosowanie kliniczne uzyskanych wyników i potencjalne kierunki dalszych badań.....	112
7.9. Ograniczenia przeprowadzonych badań.....	112
8. Wnioski.....	114
9. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	115
10. Oświadczenia współautorów publikacji.....	118
11. Piśmiennictwo	135

1. Wykaz zastosowanych skrótów

95CI – ang. 95 percentile confidence interval, 95-procentowy przedział ufności

ABPM – ang. ambulatory blood pressure monitoring, całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

AUC – ang. area under curve, pole pod krzywą

CoV – ang. coefficient of variation, wskaźnik zmienności

DBP – ang. diastolic blood pressure, ciśnienie tętnicze rozkurczowe

hsCRP – ang. high-sensitivity C-reactive protein, wysoko czułe białko C-reaktywne

ICAM-1 – ang. intercellular adhesion molecule 1, cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1

IL-6 – interleukina 6

IL-18 – interleukina 18

LVH – ang. left ventricular hypertrophy, przerost mięśnia lewej komory serca

LVMI – ang. left ventricular mass index, indeks masy lewej komory serca

LYM - liczba limfocytów we krwi obwodowej (1000/ μ l)

MAP – ang. mean arterial pressure, ciśnienie tętnicze średnie

MD – ang. mean difference, średnia różnica

MH – ang. masked hypertension, nadciśnienie tętnicze maskowane

MLR – ang. monocyte-to-lymphocyte ratio, stosunek liczby monocytów do limfocytów we krwi obwodowej, wskaźnik monocytowo-limfocytny

MNR - ang. monocyte-to-neutrophil ratio, stosunek liczby monocytów do neutrofilów we krwi obwodowej, wskaźnik monocytowo-neutrofilowy

MPV – ang. mean platelet volume, średnia objętość płytek krwi (fl)

NEU – liczba neutrofilów we krwi obwodowej (1000/ μ l)

NLR – ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio, stosunek liczby neutrofilów do limfocytów we krwi obwodowej, wskaźnik neutrofilowo-limfocytny

NT – nadciśnienie tętnicze

NTP – nadciśnienie tętnicze pierwotne

OR – ang. odds ratio, iloraz szans

PLR - ang. platelet-to-lymphocyte ratio, stosunek liczby płytek krwi do limfocytów we krwi obwodowej, wskaźnik płytkowo-limfocytny

PLT - liczba płytek krwi we krwi obwodowej (1000/ μ l)

PMPVR – platelet-to-mean platelet volume ratio, stosunek liczby płytek krwi do średniej

objętości płytek krwi, wskaźnik płytki krwi-średnia objętość płytek krwi [$10^{12}/\text{fl}$]

ROC – ang. receiver operating characteristic, krzywa charakterystyki operacyjnej

RPI – ang. rate-pressure index, iloczyn częstości akcji serca i ciśnienia skurczowego

RWT – ang. relative wall thickness, względna grubość ściany lewej komory serca

SBP – ang. systolic blood pressure, ciśnienie tętnicze skurczowe

SD – ang. standard deviation, odchylenie standardowe

WCH – ang. white coat hypertension, nadciśnienie białego fartucha

WDBPV – ang. weighted diastolic blood pressure variability, ważona zmienność ciśnienia rozkurczowego

WMAV – ang. weighted mean arterial pressure variability, ważona zmienność ciśnienia średniego

WSBPV – ang. weighted systolic blood pressure variability, ważona zmienność ciśnienia skurczowego

VCAM-1 – ang. vascular cell adhesion molecule 1, cząsteczka adhezji komórek naczyń 1

2. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie:

Nadciśnienie tętnicze (NT) stwierdza się u 4% dzieci, przy czym od okresu dojrzewania nadciśnienie tętnicze pierwotne (NTP) jest dominującą przyczyną podwyższonego ciśnienia tętniczego. Patogeneza NTP w wieku rozwojowym jest niejasna i w jego powstawaniu biorą udział m.in. nieprawidłowy skład masy ciała, dieta bogata w sód, aktywacja układu współczulnego, zjawisko wczesnego starzenia się naczyń oraz subkliniczny stan zapalny. Przeprowadzone w okresie ostatnich 25 lat badania eksperymentalne oraz badania u pacjentów dorosłych wykazały, że aktywacja układu immunologicznego i subkliniczny stan zapalny są istotnymi czynnikami odpowiadającymi za początkowy wzrost ciśnienia tętniczego, utrwalanie się nadciśnienia oraz powstawanie uszkodzenia narządowego u chorych z NTP. U dorosłych podwyższone wykładniki stanu zapalnego korelują dodatnio z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wykładniki stanu zapalnego oceniano dotychczas w nielicznych badaniach pediatrycznych obejmujących małe grupy dzieci z NTP.

W piśmiennictwie brak jednoznacznych danych na temat różnic w stężeniu markerów stanu zapalnego pomiędzy dziećmi z NTP a dziećmi z nadciśnieniem białego fartucha (ang. white coat hypertension, WCH) oraz dziećmi zdrowymi. Nie ustalono także, które markery różnicują te populacje. Brakuje także informacji na temat zależności pomiędzy markerami stanu zapalnego a niekorzystnymi zmianami w sercu w tym przerostem mięśnia lewej komory serca oraz na temat zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego a zmiennością ciśnienia tętniczego u dzieci z NTP.

Cele pracy:

1. Porównanie wartości markerów stanu zapalnego między nieleczonymi pacjentami pediatrycznymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym a dziećmi zdrowymi (grupa kontrolna – GK).
2. Porównanie wartości markerów stanu zapalnego między nieleczonymi pacjentami pediatrycznymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym a dziećmi z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha (ang. white coat hypertension, WCH).
3. Wyznaczenie parametrów subklinicznego stanu zapalnego, które mogą być markerami nadciśnienia tętniczego pierwotnego.
4. Ocena zależności między nasileniem stanu zapalnego a zmianami w sercu, w tym przerostem mięśnia lewej komory serca u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

5. Ustalenie, który parametr stanu zapalnego może być markerem przerostu mięśnia lewej komory serca u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
6. Ustalenie zależności pomiędzy zmiennością ciśnienia tętniczego a parametrami stanu zapalnego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Material i metody:

Systematyczny przegląd piśmiennictwa z meta-analizą przeprowadzono zgodnie z rekomendacjami PRISMA 2020 i Cochrane. Przeszukano bazy danych MEDLINE, EMBASE i Cochrane do marca 2025 r. Spośród 3076 rekordów do meta-analizy włączono 13 badań opublikowanych w latach 2005–2024 (745 dzieci z NTP i 561 zdrowych osób z grupy kontrolnej). Dane zostały przeanalizowane przy użyciu programu Review Manager, ryzyko błędu systematycznego (bias) oceniono przy pomocy skali Newcastle-Ottawa.

Badaniem oryginalnym objęto 56 dzieci z NTP ($15,1 \pm 2,3$ lat), 40 dzieci z WCH ($14,7 \pm 2,9$ lat) oraz 30 dzieci zdrowych (GK) ($14,9 \pm 1,4$ lat). U wszystkich pacjentów oceniono parametry stanu zapalnego: stężenie wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP) i interleukiny 18 (IL-18) ocenione metodą ELISA (hsCRP: DRG International Inc., IL-18: ThermoFisher Scientific) oraz parametry pochodne morfologii krwi obwodowej (Sysmex XN-1000): liczbę neutrofilów, limfocytów, monocytów i płytek krwi ($1000/\mu\text{l}$), średnią objętość płytek krwi (MPV; fl) oraz wskaźniki: neutrofilowo-limfocytarny (NLR), płytkowo-limfocytarny (PLR), wskaźnik monocytowo-limfocytarny (MLR), monocytowo-neutrofilowy (MNR) i wskaźnik płytki krwi-średnia objętość płytek krwi (PMPVR) [$10^{12}/\text{fl}$]. U wszystkich dzieci oceniono ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym (Welch Allyn VSM Patient Monitor 300) i w pomiarze całodobowym (Suntech Oscar 2) oraz wybrane parametry kliniczne i biochemiczne. U 34 dzieci z NTP oceniono wynik badania echokardiograficznego (Philips iE33).

Wyniki:

Systematyczny przegląd piśmiennictwa z meta-analizą wykazał istotne różnice pomiędzy dziećmi z NTP a grupą kontrolną w stężeniu hsCRP (MD: 0,07 mg/dl 95CI: 0,04–0,09), stężeniu cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1) (MD: 85,28 ng/ml 95CI: 50,57–119,99), cząsteczki adhezji komórek naczyń 1 (VCAM-1) (MD: 259,78 ng/ml 95CI: 22,65–496,91), liczbie neutrofilów (MD: 0,90 95CI: 0,66–1,14), monocytów (MD: 0,08 95CI: 0,04–0,11), płytek krwi (MD: 20,24 95CI: 4,27–36,21), NLR (MD: 0,48 95CI: 0,34–0,62), LMR (MD: –0,52 95CI: –1,02–0,02).

W pierwszej pracy oryginalnej wykazano, że stężenie hsCRP było istotnie wyższe u nieleczonych pacjentów z NTP w porównaniu z GK przy braku różnic pomiędzy dziećmi z NTP a WCH (NTP vs. WCH vs. GK: 2,9 [1,5–7,3] vs. 1,4 [0,6–6,0] vs. 0,9 [0,5–1,9] [mg/l],

$p=0,002$), liczba neutrofilów i monocytów była istotnie wyższa u pacjentów z NTP i WCH w porównaniu z GK: neutrofile (NTP vs. WCH vs. GK: $3,89\pm 1,44$ vs. $3,40\pm 1,75$ vs. $2,63\pm 0,96$ [$\times 10^3/\mu\text{l}$], $p=0,001$), monocyty (NTP vs. WCH vs. GK: $0,53$ [$0,45-0,65$] vs. $0,50$ [$0,40-0,63$] vs. $0,44$ [$0,35-0,53$] [$\times 10^3/\mu\text{l}$], $p=0,026$). Analiza krzywej ROC (receiver operating characteristic) wykazała dobry profil prognostyczny jako predyktorów NTP dla hsCRP (AUC: $0,668$, $p=0,0005$), liczby neutrofilów (AUC: $0,691$, $p=0,0001$), limfocytów (AUC: $0,615$, $p=0,0230$), monocytów (AUC: $0,622$, $p=0,0148$) i płytek krwi (AUC: $0,606$, $p=0,0364$), a także wskaźników: NLR (AUC: $0,619$, $p=0,0181$), MNR (AUC: $0,617$, $p=0,0204$) oraz PMPVR (AUC: $0,606$, $p=0,0370$). W analizie wieloczynnikowej wskaźnik MLR i liczba płytek krwi były istotnymi predyktorami ciśnienia rozkurczowego w pomiarze gabinetowym ($\beta = 0,217$, $\beta = 0,191$), liczba neutrofilów była predyktorem dla 24-godzinne ciśnienia skurczowego ($\beta = 0,365$), MLR, liczba limfocytów, stężenie interleukiny 18 i NLR – dla 24-godzinne ciśnienia rozkurczowego ($\beta = 0,305$, $\beta = 0,253$, $\beta = -0,197$, $\beta = -0,189$), a liczba neutrofilów i IL-18 – dla 24-godzinne ciśnienia średniego ($\beta = 0,210$, $\beta = -0,209$).

W drugiej pracy w grupie 34 nieleczonych dzieci z NTP ($15,1\pm 2,1$ lat, 28 chłopców, 6 dziewczynek) przerost lewej komory serca (left ventricular hypertrophy – LVH) stwierdzono u 12 (35,3%), a nieprawidłową względną grubość ściany lewej komory (relative wall thickness - RWT) u 6 (17,6%) dzieci. Końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (left ventricular end-diastolic diameter - LVEDd Z-score) korelował ujemnie z liczbą neutrofilów ($r=-0,583$, $p=0,001$), wskaźnikiem NLR ($r=-0,562$, $p=0,002$) i dodatnio ze wskaźnikiem MNR ($r=0,605$, $p=0,001$), a indeks masy lewej komory serca (left ventricular mass index - LVMI [g/m^2]) korelował dodatnio ze wskaźnikiem MNR ($r=0,433$, $p=0,011$). RWT korelował dodatnio z liczbą neutrofilów ($r=0,356$, $p=0,039$) oraz z liczbą monocytów ($r=0,378$, $p=0,027$). Pacjenci z przerostem lewej komory serca cechowali się istotnie niższym wskaźnikiem NLR ($1,430\pm 0,409$ vs. $1,797\pm 0,521$, $p=0,043$) i istotnie wyższym wskaźnikiem MNR ($0,171\pm 0,031$ vs. $0,144\pm 0,037$, $p=0,042$). Analiza krzywej ROC wykazała dobre profile diagnostyczne dla MPV (AUC: $0,729$, $p=0,014$), NLR (AUC: $0,697$, $p=0,040$) i MNR (AUC: $0,701$, $p=0,025$) jako predyktorów LVH. W analizie wieloczynnikowej jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym dla przerostu lewej komory był wskaźnik MNR (OR: $1,329$, 95CI: $1,007-1,756$).

W trzeciej pracy oryginalnej wykazano, że pacjenci z NTP w porównaniu do GK cechowali się wyższymi wskaźnikami zmienności ciśnienia tętniczego: 24h ABPM SBP SD ($13,7\pm 2,5$ vs. $12,6\pm 1,8$, $p=0,036$), 24h ABPM MAP SD ($11,4\pm 2,6$ vs. $10,0\pm 1,9$, $p=0,009$), 24h RPI (10352 ± 1584 vs. 8466 ± 1203 , $p<0,001$), 24h WSBPV ($11,4\pm 1,8$ vs. $10,3\pm 1,8$, $p=0,009$), 24h WDBV ($9,6\pm 1,7$ vs. $8,7\pm 1,8$, $p=0,033$), 24h WMAPV ($9,2\pm 1,6$ vs. $8,0\pm 1,7$, $p=0,002$) i 24h

CoVSBP ($10,2 \pm 1,9$ vs. $11,1 \pm 1,6$, $p=0,012$). W analizie wieloczynnikowej w grupie dzieci z NTP MNR był istotnym predykatorem 24h ABPM MAP SD ($\beta=0,290$, $p=0,030$), 24h RPI ($\beta=-0,348$, $p=0,005$) i 24h WDBPV ($\beta=0,286$, $p=0,028$); liczba monocytów była predykatorem 24h RPI ($\beta=0,281$, $p=0,023$), a hsCRP był predykatorem 24h WDBV ($\beta=0,310$, $p=0,018$). Analiza ROC wykazała, że liczba limfocytów była istotnym czynnikiem prognostycznym zaburzonego profilu dobowego ciśnienia tętniczego u dzieci z NTP (AUC: 0,656, $p=0,037$, punkt odcięcia: $2,59 [\times 10^3/\mu\text{L}]$).

Wnioski:

1. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym cechują się podwyższonymi markerami subklinicznego stanu zapalnego w porównaniu do dzieci zdrowych.
2. Pacjenci pediatryczni z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha cechują się porównywalnym nasileniem stanu zapalnego w odniesieniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
3. Markerami immunologicznymi nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dzieci mogą być podwyższone stężenie hsCRP, podwyższone stężenie cząstek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1) oraz podwyższone wskaźniki pochodne morfologii krwi: podwyższona liczba neutrofilów, monocytów, płytek krwi oraz podwyższone wskaźniki neutrofilowo-limfocytarny i monocytowo-limfocytarny.
4. U dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym istnieje dodatnia zależność między nasileniem stanu zapalnego a masą mięśnia lewej komory serca i ryzykiem przerostu mięśnia lewej komory serca.
5. Wskaźnik monocytowo-neutrofilowy (MNR) może być markerem przerostu mięśnia lewej komory serca u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
6. U dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym istnieje dodatnia zależność między zmiennością ciśnienia tętniczego a parametrami stanu zapalnego – podwyższone wskaźniki monocytowo-neutrofilowy (MNR) może być markerem zwiększonej zmienności ciśnienia tętniczego, a podwyższona liczba limfocytów markerem zaburzonego profilu dobowego ciśnienia tętniczego.

3. Streszczenie w języku angielskim

Subclinical inflammation in children with primary hypertension

Introduction:

Arterial hypertension (AH) is found in 4% of children, with primary hypertension (PH) being the predominant cause of high blood pressure from adolescence. The pathogenesis of PH in the developmental age is unclear, and its development is caused by, among other factors, abnormal body composition, a diet rich in sodium, activation of the sympathetic system, early vascular aging, and subclinical inflammation. Experimental studies conducted over the past 25 years and studies in adult patients have shown that immune system activation and subclinical inflammation are essential factors in the initial increase in blood pressure, the persistence of hypertension, and the development of hypertension-mediated organ damage in patients with PH. In adults, elevated inflammatory markers are positively correlated with cardiovascular risk. Inflammation markers have been evaluated in only a few pediatric studies involving small groups of children with PH. There is no conclusive data in the literature on differences in the concentrations of inflammatory markers between children with PH, children with white-coat hypertension (WCH), and healthy children. It has also not been determined which markers differentiate these populations. There is also a lack of information on the relationships between markers of inflammation and adverse cardiac changes, including left ventricular hypertrophy, and between inflammation severity and blood pressure variability in children with PH.

Aims of the study:

1. Comparison of inflammatory markers between untreated pediatric patients with primary hypertension (PH) and healthy children (control group – CG).
2. Comparison of inflammatory markers between untreated pediatric patients with primary hypertension and children with white coat hypertension (WCH).
3. Determination of parameters of subclinical inflammation that may be markers of primary hypertension.
4. To evaluate the relationship between inflammation severity and changes in the heart, including left ventricular hypertrophy, in children with primary hypertension.
5. Determining which inflammatory parameter may be a marker of left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension.
6. Determining the relationship between blood pressure variability and inflammation

parameters in children with primary hypertension.

Material and methods:

A systematic review of the literature with meta-analysis was conducted in accordance with the PRISMA 2020 and Cochrane recommendations. The MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases were searched up to March 2025. Of the 3076 records, 13 studies published between 2005 and 2024 (745 children with PH and 561 healthy controls) were included in the meta-analysis. Data were analysed using Review Manager, and the risk of bias was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale.

The original study included 56 children with PH (15.1 ± 2.3 years), 40 children with WCH (14.7 ± 2.9 years), and 30 healthy children (control group - CG) (14.9 ± 1.4 years). In all patients, the following parameters of inflammation were evaluated: the concentration of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and interleukin 18 (IL-18) assessed by ELISA (hsCRP: DRG International Inc., IL-18: ThermoFisher Scientific) and the complete blood count-derived parameters (Sysmex XN-1000): neutrophil, lymphocyte, monocyte and platelet counts ($1000/\mu\text{L}$), mean platelet volume (MPV; fL) and indices: neutrophil-to-lymphocyte (NLR), platelet-to-lymphocyte (PLR), monocyte-to-lymphocyte (MLR), monocyte-to-neutrophile (MNR), and platelet-to-mean platelet volume (PMPVR) [$10^{12}/\text{fL}$] ratios. In all children, I assessed blood pressure by office measurement (Welch Allyn VSM Patient Monitor 300) and ambulatory blood pressure monitoring (Suntech Oscar 2), as well as selected clinical and biochemical parameters. In 34 children with PH, the result of an echocardiographic examination (Philips iE33) was evaluated.

Results:

A systematic review of the literature with meta-analysis found significant differences between children with PH and healthy children in the concentration of hsRCP (MD: 0.07 mg/dL 95CI: 0.04-0.09), the concentration of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) (MD: 85.28 ng/mL 95CI: 50.57-119.99), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) (MD: 259.78 ng/mL 95CI: 22.65-496.91), neutrophil count (MD: 0.90 95CI: 0.66-1.14), monocyte count (MD: 0.08 95CI: 0.04-0.11), platelet count (MD: 20.24 95CI: 4.27-36.21), NLR (MD: 0.48 95CI: 0.34-0.62) and LMR (MD: -0.52 95CI: -1, 02—0.02).

In the first original study, it was shown that hsCRP concentrations were significantly higher in untreated patients with PH compared to CG with no differences between children with PH and WCH (PH vs. WCH vs. GK: 2.9 [1.5-7.3] vs. 1.4 [0.6-6.0] vs. 0.9 [0.5-1.9] [mg/L], $p=0.002$), neutrophil and monocyte counts were significantly higher in patients with PH and WCH compared to CG: neutrophils (PH vs. WCH vs. CG: 3.89 ± 1.44 vs. 3.40 ± 1.75 vs.

2.63±0.96 [$\times 10^3/\mu\text{L}$], $p=0.001$), monocytes (PH vs. WCH vs. CG: 0.53 [0.45-0.65] vs. 0.50 [0.40-0.63] vs. 0.44 [0.35-0.53] [$\times 10^3/\mu\text{L}$], $p=0.026$). Analysis of the receiver operating characteristic (ROC) curve showed a good prognostic profile as PH predictors for hsCRP (AUC: 0.668, $p=0.0005$), neutrophil count (AUC: 0.691, $p=0.0001$), lymphocyte count (AUC: 0.615, $p=0.0230$), monocyte count (AUC: 0.622, $p=0.0148$), and platelet count (AUC: 0.606, $p=0.0364$), as well as NLR (AUC: 0.619, $p=0.0181$), MNR (AUC: 0.617, $p=0.0204$), and PMPVR (AUC: 0.606, $p=0.0370$). In a multivariate analysis, MLR and platelet count were essential predictors of office diastolic blood pressure ($\beta=0.217$, $\beta=0.191$), neutrophil count was a predictor for 24-hour systolic blood pressure ($\beta=0.365$), MLR, lymphocyte count, interleukin IL-18 and NLR – for 24-hour diastolic blood pressure ($\beta=0.305$, $\beta=0.253$, $\beta=-0.197$, $\beta=-0.189$), and neutrophil count and IL-18 – for 24-hour mean arterial pressure ($\beta=0.210$, $\beta=-0.209$).

In the second original study, in a group of 34 untreated children with PH (15.1±2.1 years, 28 boys, 6 girls), left ventricular hypertrophy (LVH) was found in 12 (35.3%) and abnormal relative wall thickness (RWT) in 6 (17.6%) children. Left ventricular diastolic diameter (LVEDd Z-score) correlated negatively with neutrophil count ($r=-0.583$, $p=0.001$), NLR ($r=-0.562$, $p=0.002$), and positively with MNR ($r=0.605$, $p=0.001$), and left ventricular mass index (LVMI [g/m^2]) correlated positively with MNR ($r=0.433$, $p=0.011$). RWT correlated positively with neutrophil count ($r=0.356$, $p=0.039$) and monocyte count ($r=0.378$, $p=0.027$). Patients with left ventricular hypertrophy had a significantly lower NLR (1.430±0.409 vs. 1.797±0.521, $p=0.043$) and a significantly higher MNR (0.171±0.031 vs. 0.144±0.037, $p=0.042$). ROC curve analysis showed good diagnostic profiles for MPV (AUC: 0.729, $p=0.014$), NLR (AUC: 0.697, $p=0.040$), and MNR (AUC: 0.701, $p=0.025$) as predictors of LVH. In multivariate analysis, the only significant predictive factor for left ventricular hypertrophy was MNR (OR: 1.329, 95CI: 1.007-1.756).

In the third original study, it was shown that patients with PH compared to CG had higher indices of blood pressure variability: 24h ABPM SBP SD (13.7±2.5 vs. 12.6±1.8, $p=0.036$), 24h ABPM MAP SD (11.4±2.6 vs. 10.0±1.9, $p=0.009$), 24h RPI (10352±1584 vs. 8466±1203, $p<0.001$), 24h WSBPV (11.4±1.8 vs. 10.3±1.8, $p=0.009$), 24h WDBV (9.6±1.7 vs. 8.7±1.8, $p=0.033$), 24h WMAPV (9.2±1.6 vs. 8.0±1.7, $p=0.002$) and 24h CoVSBP (10.2±1.9 vs. 11.1±1.6, $p=0.012$). In a multivariate analysis, in the group of children with PH, MNR was a significant predictor of 24h ABPM MAP SD ($\beta=0.290$, $p=0.030$), 24h RPI ($\beta=-0.348$, $p=0.005$) and 24h WDBPV ($\beta=0.286$, $p=0.028$); monocyte count was the predictor of 24h RPI ($\beta=0.281$, $p=0.023$), and hsCRP was the predictor of 24h WDBV ($\beta=0.310$, $p=0.018$). ROC

analysis showed that lymphocyte count was a significant prognostic factor for the disturbed circadian blood pressure profile in children with PH (AUC: 0.656, $p=0.037$, cut-off point: $2.59 [\times 10^3/\mu\text{L}]$).

Conclusions:

1. Patients with primary hypertension have elevated markers of subclinical inflammation compared to healthy children.
2. Pediatric patients with white coat hypertension have comparable severity of inflammation compared to patients with primary hypertension.
3. Elevated concentrations of hsCRP, adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1), and elevated complete blood count-derived markers: increased neutrophil, monocyte, platelet counts, and elevated indices: neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios, may be considered as immunological markers of primary hypertension in children.
4. In children with primary hypertension, there is a positive relationship between the left ventricular mass, the risk of left ventricular hypertrophy, and the severity of inflammation.
5. Monocyte-to-neutrophil ratio (MNR) may be a marker of left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension.
6. In children with primary hypertension, there is a positive relationship between blood pressure variability and inflammation parameters – increased monocyte-to-neutrophil ratio (MNR) may be a marker of increased blood pressure variability, and an increased number of lymphocytes may be a marker of a disturbed circadian blood pressure profile.

4. Wstęp

4.1. Definicja nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym

Zarówno Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension – ESH) oraz grupa ekspertów HyperChildNET stosują taką samą definicję nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym. Eksperti rekomendują stosowanie siatek centylowych dla oceny ciśnienia tętniczego w wieku 0-15 lat, a dla nastolatków w wieku 16-17 lat norm jak dla dorosłych. Aby rozpoznać nadciśnienie tętnicze potrzebne są 3 niezależne pomiary – w praktyce pomiary na 3 wizytach lekarskich. Do pomiarów skriningowych można używać pomiarów oscylometrycznych, natomiast do potwierdzania nadciśnienia tętniczego rekomenduje się pomiar metodą osłuchową [1-4].

Nadciśnienie tętnicze (NT) u pacjentów pediatrycznych definiuje się jako średnie ciśnienie tętnicze skurczowe i/lub rozkurczowe ocenione na podstawie co najmniej 3 niezależnych pomiarów wyższe lub równe 95 centylowi (cc.) dla płci, wieku i wzrostu dziecka a u nastolatków w wieku 16-17 lat ciśnienie tętniczego wyższe lub równe 140/90 mm Hg na trzech wizytach lekarskich.

Uwzględniając wysokość ciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z NT wyróżnia się NT 1. i 2. stopnia (dzieci do 15 roku życia) oraz NT 1., 2. i 3. stopnia (nastolatkowie w wieku 16-17 lat).

Najczęstszym fenotypem nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym jest izolowane nadciśnienie skurczowe definiowane jako wartości skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 95 . cc, a rozkurczowego ciśnienia tętniczego <90 cc.; u młodzieży w wieku 16 lat i starszej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 140 mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego <90 mm Hg [1, 2, 5].

Autorzy rekomendacji wyróżniają także dwa stany pośrednie pomiędzy prawidłowym ciśnieniem tętniczym a utrwalonym nadciśnieniem tętniczym:

- Nadciśnienie białego fartucha (ang. white coat hypertension, WCH) – wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach wykonywanych przez personel medyczny ≥ 95 . cc lub u dzieci w wieku 16 lat $\geq 140/90$ mm Hg, a w pomiarach wykonywanych w warunkach domowych lub w ABPM mieszczące się w granicach normy.
- Nadciśnienie tętnicze maskowane (ang. masked hypertension, MH) – wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach wykonywanych przez personel medyczny <95 . cc lub u dzieci

w wieku 16 lat <140/90 mm Hg, a podwyższone w pomiarach wykonywanych w warunkach domowych lub w ABPM.

Wykazano, że dorośli z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha i nadciśnieniem tętniczym maskowanym cechują się podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [6, 7], a u dzieci uszkodzenie narządowe (ang. hypertension-mediated organ damage – HMOD), np. przerost lewej komory, jest porównywalne z dziećmi z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym [8, 9]

Klasyfikację ciśnienia tętniczego u dzieci w oparciu o pomiary gabinetowe przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Klasyfikacja ciśnienia tętniczego u dzieci w oparciu o pomiary gabinetowe wg [1, 3, 10, 11] w modyfikacji własnej.

	0-15 lat (centyl ciśnienia tętniczego)	≥ 16 lat (wartość ciśnienia tętniczego)
Prawidłowe ciśnienie tętnicze	< 90 centyl	< 130/85 mm Hg
Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze	≥ 90 i < 95 centyl	130-139/85-89 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze	≥ 95 centyl	≥ 140/90 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	95 – 99 centyl + 5 mm Hg	140-159/90-99 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	> 99 centyl + 5 mm Hg	160-179/100-109 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia		≥ 180/110 mm Hg
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	SBP ≥ 95 centyl DBP < 90 centyl	≥ 140/<90 mm Hg

SBP – ang. systolic blood pressure, ciśnienie tętnicze skurczowe, DBP – ang. diastolic blood pressure, ciśnienie tętnicze rozkurczowe

4.2. Zastosowanie całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego u dzieci

Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego inaczej 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (ang. ambulatory blood pressure monitoring – ABPM) stanowi pomocne i uznane narzędzie w diagnostyce oraz monitorowaniu dzieci i nastolatków z nadciśnieniem tętniczym. Stosowanie ABPM jest szczególnie wskazane w przypadku podejrzenia nadciśnienia tętniczego białego fartucha i maskowanego nadciśnienia tętniczego (w tym u dzieci z przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą), u chorych, u których planowane jest włączenie leczenia hipotensyjnego oraz do monitorowania skuteczności takiego leczenia [1, 4].

Podobnie jak w przypadku pomiarów gabinetowych interpretacja zapisu ABPM u dzieci w poniżej 16 lat opiera się na porównaniu uzyskanych wartości z odpowiednimi siatkami centylowymi [12] a u nastolatków w wieku 16-17 lat z uznanymi normami dla dorosłych [10].

Dane z zapisu ABPM umożliwiają nie tylko ocenę wartości średnich ciśnienia tętniczego dla 24 godzin, dnia i nocy, ale także pozwalają na wyliczenie szeregu wskaźników lepiej definiujących ciśnienie tętnicze u pacjenta. Część tych wskaźników jest powszechnie uznawana i stanowi element standardowego opisu badania ABPM. Są to:

- Ładunek ciśnienia tętniczego definiowany jako stosunek liczby pomiarów ≥ 95 cc. do liczby wszystkich pomiarów wyrażony w procentach. Za podwyższony ładunek przyjmuje się u dzieci wartość $\geq 25\%$.
- Spadek nocny ciśnienia tętniczego definiowany jako stosunek różnicy ciśnienia tętniczego w okresie czuwania i spoczynku do ciśnienia tętniczego w okresie czuwania wyrażony w procentach. Za prawidłowy (zachowany) spadek nocny ciśnienia tętniczego przyjmuje się wartość $\geq 10\%$.

Oprócz tych dwóch wskaźników w oparciu o zapis ABPM można wyliczyć: wskaźnik sztywności tętnic (ang. ambulatory arterial stiffness index - AASI), poranny wzrost ciśnienia tętniczego (ang. morning blood pressure surge) oraz szereg innych parametrów oceniających zmienność ciśnienia tętniczego (ang. blood pressure variability – BPV). Znaczenie tych parametrów nie jest jasne, w części prac wykazano ich korelację z uszkodzeniem narządowym zarówno u dzieci jak i dorosłych np. dla wskaźnika AASI [13, 14].

Zapis ABPM umożliwia precyzyjną ocenę krótkotrwałej zmienności ciśnienia tętniczego przy pomocy licznych wyliczanych wskaźników zaczynając od odchylenia standardowego pomiarów (ang. standard deviation, SD) lub ważonego odchylenia standardowego

(ang. weighted standard deviation, WSD). W populacji dorosłych wykazywano, że pacjenci z NT cechują się wyższą zmiennością niż pacjenci normotensyjni, a sama zmienność stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [15-17].

4.3. Epidemiologia i etiologia nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym

Według szacunków światowej organizacji zdrowia NT występuje u 1,4 biliona ludzi w wieku 30-79 lat. Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2018–2022 wskazuje, że w Polsce liczba pacjentów z NT utrzymuje się na stałym poziomie i wynosi około 11 milionów - choroba ta dotyka ok. 35% dorosłych Polaków [18].

W danych literaturowych częstość nadciśnienia tętniczego w populacji rozwojowej jest bardzo zróżnicowana i waha się od jednego do kilkunastu procent zależnie od opracowania i metodologii pomiaru. Opublikowana w roku 2019 w czasopiśmie JAMA Pediatrics meta-analiza obejmująca 47 publikacji i 186 630 uczestników wskazuje, że częstość NT w wieku rozwojowym wynosi 4%. Najczęściej w wieku rozwojowym występuje izolowane nadciśnienie skurczowe (1,5% populacji, 37,5% dzieci z NT), następnie nadciśnienie skurczowo-rozkurczowe (1,25% populacji, 31,25% dzieci z NT), najrzadziej izolowane nadciśnienie rozkurczowe (0,75% populacji, 18,75% dzieci z NT). W cytowanej meta-analizie nie było różnic w częstości NT pomiędzy chłopcami i dziewczynkami, nie poddano analizie różnic w częstości zależnie od wieku, natomiast wykazano, że NT było najczęstsze u dzieci z otyłością, u których występowało z częstością 15,27%, następnie u dzieci z nadwagą (4,99%), a najrzadziej u dzieci z prawidłową masą ciała (1,90%) [19].

Dane z innych prac epidemiologicznych wskazują na wzrastającą częstość nadciśnienia tętniczego wraz z wiekiem badanych dzieci. Choroba jest rzadko rozpoznawana w pierwszych latach życia, ale w okresie pokwitania jej częstość istotnie wzrasta, szczególnie u płci męskiej. Dane polskie wskazują, że NT dotyczy 9% ludzi w wieku 18 lat w tym aż 16% chłopców, co odpowiada częstości NT w grupie młodych dorosłych [20].

Tradycyjnie uważano, że w wieku rozwojowym, w przeciwieństwie do dorosłych, dominuje nadciśnienie tętnicze wtórne. Duże dane epidemiologiczne wskazują jednak, że nadciśnienie tętnicze pierwotne (NTP) może występować u nawet połowy pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym w wieku rozwojowym i rozpoznaje się je także u dzieci w pierwszej dekadzie życia zwłaszcza obciążonych czynnikami ryzyka takimi jak otyłość i dodatni wywiad rodzinny [21, 22]. W opublikowanej niedawno analizie obejmującej

2008 pacjentów Instytutu-Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” spośród 1260 pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym NTP stwierdzono u 49,3% dzieci, a NT wtórne u pozostałych 50,7% [23].

Spośród wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego najczęściej stwierdza się: nadciśnienie wtórne do mięsaszowych chorób nerek, nadciśnienie naczyniowo-nerkowe (w naszej części świata głównie na tle dysplazji włókniisto-mięśniowej), koarktację aorty lub zwężenie aorty w odcinku brzuszny, nadciśnienie tętnicze polekowe (np. po glikokortykosteroidach lub inhibitorach kalcyneuryny), rzadziej: nadciśnienie tętnicze na tle hormonalnym (np. hiperkortyzolemia, guzy chromochłonne/przyzwojaki) i nadciśnienie tętnicze monogenowe [21-23].

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną NT w wieku nastoletnim. Czynniki ryzyka rozwoju NT w wieku nastoletnim są płeć męska, starszy wiek ($\geq 12,5$ lat), nadwaga i otyłość, hiperurykemia [23]. U 15-20% nastolatków z NTP rozpoznaje się zespół metaboliczny [24].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że uwzględniając powyższe dane epidemiologiczne, nadciśnienie tętnicze, a szczególnie nadciśnienie tętnicze pierwotne stanowi istotny problem zdrowotny w populacji dzieci i młodzieży.

4.4. Patogeneza nadciśnienia tętniczego pierwotnego w wieku rozwojowym

Patogeneza nadciśnienia tętniczego pierwotnego zarówno u dorosłych jak i u dzieci jest wieloczynnikowa i niejasna. Średnie ciśnienie tętnicze (ang. mean arterial pressure, MAP) jest iloczynem objętości wyrzutowej serca (ang. stroke volume, SV) i częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) oraz całkowitego oporu obwodowego (ang. total peripheral resistance – TPR). Każdy z tych elementów jest ściśle regulowany przez szereg mechanizmów fizjologicznych, których celem jest zapewnienie prawidłowego, laminarnego przepływu krwi wyrzucanej w okresie skurczu przez lewą komory do wszystkich tkanek i narządów [25]. Klasyczne dwie teorie rozwoju nadciśnienia tętniczego to hipoteza Guytona zakładająca, że NTP jest efektem zwiększonej objętości krwi (a więc i pojemności minutowej serca) na skutek wzrostu retencji sodu w nerce (tzw. zwiększony próg nerkowy dla sodu) oraz hipoteza Folkowa wskazująca na wzrost napięcia ściany tętnic (oporu obwodowego) jako przyczyny nadciśnienia tętniczego. Obecne koncepcje zakładają raczej współdział wielu czynników, które w dynamiczny sposób zwiększają każdy z tych elementów podnosząc w efekcie ciśnienie

tętnicze (tzw. zmodyfikowana mozaika Page'a) [25].

W świetle obecnej wiedzy postuluje się, że w patogenezie NTP w okresie rozwojowym biorą udział [2, 25-27] (rycina 1):

- Zwiększona sodowrażliwość (nieprawidłowa funkcja cewek nerkowych powodująca nadmierną reabsorpcję sodu tzw. podwyższony próg nerkowy dla sodu), będąca rozwinięciem klasycznej teorii Guytona.
- Zwiększona retencja sodu w glikozaminoglikanach tkanki podskórnej powodująca m.in. zwiększoną sztywność naczyń.
- Nadmierna aktywacja układu współczulnego wywołana zaburzoną odpowiedzią z baroreceptorów lub zwiększoną aktywnością ośrodków w rdzeniu przedłużonym – wiążąca się także z otyłością i zespołem metabolicznym.
- Nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron zarówno w nerce, jak i na poziomie lokalnym (np. w ścianie naczyń tętniczych i tkance tłuszczowej).
- Zaburzony skład masy ciała ze zwiększonym odsetkowym udziałem tłuszczowej względem beztłuszczowej masy ciała i względnym niedoborem masy mięśniowej (sarkopenia).
- Hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową (np. leptyna, rezystyna), które zwiększają aktywność układu współczulnego i retencję sodu w nerkach.
- Insulinooporność wpływająca na zwiększoną aktywność współczulną oraz zwiększająca retencję sodu w nerkach.
- Zaburzenia oddychania w trakcie snu powodujące aktywację układu współczulnego, układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy.
- Zaburzenia składu i funkcji mikrobioty jelitowej nasilające m.in. subkliniczny stan zapalny i retencję sodu w nerkach.
- Wczesne dojrzewanie biologiczne (ang. early biological ageing) związane z akceleracją m.in. wieku kostnego u pacjentów pediatrycznych z NTP ale przede wszystkim z wczesnymi zmianami w naczyniach tętniczych – pogrubieniem ich ścian oraz zwiększeniem ich sztywności (ang. early vascular ageing).
- Czynniki genetyczne – badania asocjacyjne całego genomu (ang. genome-wide association studies – GWAS) wykryły ponad 1000 loci związanych z nadciśnieniem tętniczym, przy czym udział pojedynczego locus i polimorfizmu był niewielki. Za najważniejsze i najbardziej obiecujące czynniki genetyczne uważa się obecnie

polimorfizmy genów uromoduliny (*UMOD*), *SH2B3* (związany z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, uszkodzeniem nerek oraz produkcją cytokin przez limfocyty T), *PRDM6* (związany ze zwiększoną produkcją reniny i sodowrażliwością) oraz *PHACTR1* (produkt genu reguluje m.in. produkcję endoteliny 1).

- Nadmierna aktywacja układu odpornościowego i subkliniczny stan zapalny.

4.5. Rola subklinicznego stanu zapalnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego

Koncepcja roli stanu zapalnego w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego z pewnością nie jest nową hipotezą. W latach sześćdziesiątych XX wieku Okuda i Grollmann odkryli, że transfer limfocytów od szczurów z zawałem nerki indukował nadciśnienie tętnicze u zwierząt z wcześniej prawidłowym ciśnieniem tętniczym [28]. W 1972 roku Olsen opisał okołonaczyniowe nacieki z limfocytów T i monocytów u dorosłych z różnymi postaciami nadciśnienia tętniczego [29]. W ciągu ostatnich 25 lat badania eksperymentalne ujawniły liczne szlaki patofizjologiczne łączące aktywację zarówno wrodzonego, jak i nabytego układu odpornościowego, rozwój stanu zapalnego, wzrost ciśnienia tętniczego i uszkodzenie narządowe.

Obecne hipotezy łączą rolę sodu i aktywacji układu odpornościowego oraz stanu zapalnego. Czynniki zwiększające ciśnienie tętnicze takie jak nadmiar sodu w diecie, aktywacja układu współczulnego lub napięcie ścinające (ang. shear stress), zwiększają różnicowanie limfocytów T w kierunku prozapalnego fenotypu Th17, zwiększają produkcję cytokin zapalnych i reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species – ROS), osłabiają aktywację makrofagów przeciwzapalnych i upośledzają funkcję immunosupresyjną limfocytów T regulatorowych (Treg). Dodatkowo sód i zwiększone napięcie układu współczulnego powodują aktywację i migrację nerkowych komórek dendrytycznych do ściany tętnic [30-34].

Pierwszym krokiem do przejścia do przewlekłej fazy nadciśnienia tętniczego jest uszkodzenie ściany tętnic przez uraz hemodynamiczny, któremu towarzyszy pobudzenie i dysfunkcja komórek śródbłonna oraz aktywacja wrodzonego układu immunologicznego (neutrofile, monocyty i wydzielane przez nie chemokiny i cytokiny). Aldosteron, angiotensyna II i napięcie ścinające sprzyjają aktywacji i uszkodzeniu śródbłonna ze zwiększoną ekspresją powierzchniową cząsteczek adhezyjnych (selektyn oraz cząsteczek adhezji międzykomórkowej i adhezji komórek naczyń – VCAM-1 i ICAM-1), które ułatwiają

rekrutację komórek odpornościowych do ściany naczynia. Długotrwałe narażenie ściany tętnicy na uszkodzenia hemodynamiczne powoduje uwolnienie neoantygenów, co rozpoczyna drugą fazę choroby nadciśnieniowej z prezentacją tych neoantygenów przez komórki dendrytyczne i aktywacją nabytego układu immunologicznego oraz utrwalaniem się nadciśnienia tętniczego [34].

Aktualnie centralną rolę w patogenezie NTP przypisuje się limfocytom Th17 i wydzielanej przez nie interleukinie 17. Wykazano istotny udział tej subpopulacji limfocytów w wielu chorobach o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów, nieswoistych zapaleniach jelit, łuszczycy i stwardnieniu rozsianym [35]. Interleukina 17, przy braku hamującego wpływu limfocytów Treg, powoduje gromadzenie się innych komórek zapalnych w ścianie naczyń, zwiększa produkcję ROS w mięśniach gładkich naczyń, zmniejsza syntezę tlenu azotu przez komórki śródbłonna, co skutkuje dalszym skurczem naczyń tętniczych. Ponadto interleukina 17 nasila retencję sodu w nerce. Te wszystkie mechanizmy powodują dalszy wzrost i utrwalanie się nadciśnienia tętniczego [31, 35, 36].

Istotne znaczenie w nasilaniu się nadciśnienia tętniczego i stanu zapalnego ma interakcja pomiędzy układem odpornościowym a pozostałymi elementami regulującymi wysokość ciśnienia tętniczego. Wykazano m.in. udział stanu zapalnego i cytokin prozapalnych w tym interleukiny 6 w aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron [37] oraz zmienioną ekspresję genów tego układu w limfocytach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [38]. Stwierdzono także, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym aktywowane komórki układu odpornościowego i produkowane przez nie cytokiny w tym interleukiny 1 i 6 oraz interferon γ zwiększają aktywność współczulnego układu nerwowego [39]. Ponadto badania u dorosłych wykazały interakcję pomiędzy mikrobiotą jelitową, układem immunologicznym (szczególnie limfocytami Th17) a ciśnieniem tętniczym [35].

Dodatkowe znaczenie u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym może mieć zjawisko wczesnego dojrzewania układu immunologicznego z progresją do fenotypu komórek układu immunologicznego typowego dla ludzi w bardziej zaawansowanym wieku [40-43].

Aktywowane limfocyty T, makrofagi i neutrofile nasilają produkcję w ścianie naczynia reaktywnych form tlenu, metaloproteinaz i transformującego czynnika wzrostu β . Wszystkie te zjawiska sprzyjają nasilaniu dysfunkcji śródbłonna oraz utrwalaniu się nadciśnienia tętniczego i powstawaniu uszkodzenia narządowego – przerostu mięśnia lewej komory serca, pogrubieniu i zwiększeniu sztywności ściany tętniczej a także rozwojowi przewlekłej choroby nerek [34, 44, 45].

4.6. Metody oceny subklinicznego stanu zapalnego w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym

W badaniach u dorosłych oraz mniej licznych badaniach pediatrycznych nasilenie subklinicznego stanu zapalnego u pacjentów z NTP oceniano za pomocą różnych markerów (tabela 2). W chwili obecnej nie ma konsensusu, który z tych markerów ma największe znaczenie diagnostyczne i rokownicze i powinien wejść do rutynowej oceny chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Tabela 2

Parametry stanu zapalnego oceniane dotychczas w badaniach

Parametry pochodne morfologii krwi obwodowej
Antygeny różnicowania komórkowego (ang. cluster of differentiation – CD)
Wysoko czułe białko C-reaktywne (high-sensitivity C-reactive protein – hsCRP)
Interleukiny: interleukina 1, interleukina 6, interleukina 18
Cząsteczki adhezji międzykomórkowej: E-selektyna, ICAM-1, VCAM-1
Inne: macrophage inflammatory protein 1 α i 1 β (MIP-1 α , MIP-1 β), tumor necrosis factor α (TNF α), regulated on activation, normally T-expressed (RANTES), angiogenina

4.6.1. Morfologia krwi i parametry pochodne morfologii krwi

Białe krwinki (WBC) i ich subpopulacje, wraz z płytkami krwi, są kluczowymi graczami w kaskadzie zapalnej. Parametry morfologii krwi obwodowej i wyliczane na ich podstawie wskaźniki, przyciągają coraz większą uwagę w ocenie subklinicznego stanu zapalnego w wielu chorobach przewlekłych. W badaniach u dorosłych wielokrotnie wykazywano, że podwyższona liczba subpopulacji krwinek białych i podwyższone wartości wskaźników będących ich pochodnymi wiążą się z ryzykiem chorób układu krążenia, w tym miażdżycą, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, ostrymi zespołami wieńcowymi i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [46].

Duże płytki krwi wywierają więcej działań prozapalnych i prozakrzepowych niż małe płytki krwi [47]. Średnia objętość płytek krwi (ang. mean platelet volume – MPV) jest prostym markerem aktywacji płytek krwi, a podwyższona wartość MPV w badaniach u dorosłych wiązała się z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, takich jak ostre zespoły wieńcowe [48], nadciśnienie tętnicze [49] lub nadciśnienie w okresie ciąży [50].

W oparciu o badania u dorosłych wybrałam do oceny następujące parametry stanu zapalnego pochodne morfologii krwi obwodowej:

- liczba neutrofilów (NEU; 1000/ μ l),
- liczba limfocytów (LYM; 1000/ μ l),
- liczba monocytów (MON; 1000/ μ l),
- liczba płytek krwi (PLT; 1000/ μ l),
- średnia objętość płytek krwi (MPV; fl),
- stosunek liczby neutrofilów do limfocytów, wskaźnik neutrofilowo-limfocytny (ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR),
- stosunek liczby płytek krwi do limfocytów, wskaźnik płytkowo-limfocytny (ang. platelet-to-lymphocyte ratio, PLR),
- stosunek liczby monocytów do limfocytów, wskaźnik monocytowo-limfocytny (ang. monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR),
- stosunek liczby monocytów do neutrofilów, wskaźnik monocytowo-neutrofilowy (ang. monocyte-to-neutrophil ratio, MNR),
- stosunek liczby płytek krwi do średniej objętości płytek krwi, wskaźnik płytki krwi-średnia objętość płytek krwi (PMPVR) [10^{12} /fl].

4.6.2. Wysoko czułe białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne (CRP) jest pierścieniowym białkiem pentamerycznym wytwarzanym przez hepatocyty w odpowiedzi m.in. na interleukinę 6 (IL-6). Jego fizjologiczną rolą jest wiązanie się z lizofosfatydylocholiną ulegającą ekspresji na powierzchni umierających (apoptotycznych i martwiczych) komórek oraz niektórych bakterii (np. *Streptococcus pneumoniae*), co powoduje aktywację układu dopełniacza poprzez składową C1q [51]. W populacji dorosłych stężenie białka CRP ocenianego za pomocą wysoko czułych metod jest niezależnym istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i koreluje z nasileniem miażdżycy i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [52]. Ponadto, liczne badania

u dorosłych wykazały korelacje między hsCRP a masą lewej komory lub ryzykiem przerostu lewej komory [53-55].

4.6.3. Interleukina 18

Interleukina 18 (IL-18) należy do nadrodziny interleukiny 1 i jest wytwarzana głównie przez makrofagi. IL-18 jest cytokiną prozapalną, która działa na limfocyty T i NK w celu stymulowania produkcji interferonu γ . Oprócz swojej roli fizjologicznej, stwierdzono, że IL-18 uczestniczy w patogenezie wielu chorób zapalnych i autoimmunologicznych, takich jak zapalenie tarczycy Hashimoto czy toczeń rumieniowaty układowy [56]. Warto zauważyć, że IL-18 i jej receptory ulegają ekspresji na komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co sugeruje jej rolę w chorobach naczyniowych [57]. Yamagami odkrył, że stężenie IL-18 w surowicy było niezależnym czynnikiem ryzyka zmian w tętnicach [58]. W pracy autorów tureckich podwyższone stężenie IL-18 wiązało się z wyższą masą mięśnia lewej komory serca [59].

4.7. Dotychczasowe dane na temat subklinicznego stanu zapalnego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Nasilenie subklinicznego stanu zapalnego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oceniano dotychczas w nielicznych badaniach przekrojowych na małych grupach chorych. Większość badań pochodzi z Polski [41, 60, 61], w tym z ośrodka, w którym prowadzono badania do rozprawy doktorskiej [62-64].

W dotychczas opublikowanych pracach autorzy wykazywali u dzieci z NTP w porównaniu do populacji dzieci zdrowych wyższe stężenia hsCRP [60, 65], cząstek adhezyjnych [65, 66], chemokin (MIP-1 β , RANTES) [40], wyższe liczby neutrofilów [63], płytek krwi [60], większą objętość płytek krwi [60] oraz wyższe wartości wskaźników NLR [61, 63] i PLR [61].

Autorzy z Centrum Zdrowia Dziecka w badaniach z zastosowaniem cytometrii przepływowej wykazali, że dzieci z NTP w porównaniu do dzieci zdrowych cechowały się odmiennym rozkładem komórek dendrytycznych ze zwiększeniem liczby komórek dojrzałych [43], zmniejszoną liczbą limfocytów T regulatorowych (Treg) [42] oraz większym odsetkiem dojrzałych limfocytów we krwi obwodowej [41], co wszystko wpisuje się w koncepcję

wczesnego dojrzewania (także układu immunologicznego) w tej grupie chorych.

Autorzy z Poznania stwierdzili dodatnią zależność pomiędzy nasileniem stanu zapalnego w jamie ustnej w tym nasileniem próchnicy a występowaniem nadciśnienia tętniczego u dzieci [67, 68].

Pojedyncze prace oceniały zależność pomiędzy nasileniem stanu zapalnego a uszkodzeniem narządowym u dzieci z NTP. Wykazano, że sztywność tętnic (oceniana jako prędkość fali tętna) korelowała dodatnio z wartością wskaźnika NLR [63] oraz ujemnie z liczbą limfocytów T regulatorowych [42]. Ponadto stwierdzano dodatnią zależność pomiędzy wartością wskaźnika NLR a dysfunkcją rozkurczową [69] oraz pomiędzy stężeniem hsCRP a przerostem lewej komory [70, 71] w tej grupie chorych.

4.8. Braki w aktualnym stanie wiedzy i uzasadnienie podjętego tematu

Parametry stanu zapalnego oceniano dotychczas w małych badaniach na niewielkich grupach pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Nie można w chwili obecnej jednoznacznie ustalić przydatności tych markerów ani wybrać markera lub grupy markerów, które były najbardziej specyficzne dla nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Co warto podkreślić, wyniki dotychczasowych prac często nie są ze sobą zgodne i oceniają tylko wybrane markery. Nie poddawano ocenie wielu cytokin, np. interleukiny 18.

Brak także danych na temat oceny tych parametrów u pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem białego fartucha, który stanowi stan pośredni pomiędzy normotensją a utrwalonym nadciśnieniem tętniczym.

W światowym piśmiennictwie brak także informacji na temat związku wielu markerów subklinicznego stanu zapalnego (np. wymienionej już interleukiny 18) z najważniejszym parametrem uszkodzenia narządowego – indeksem masy lewej komory w tej grupie chorych. Uwzględniając często ograniczony dostęp do badania echokardiograficznego wytypowanie markera przerostu lewej komory miałoby duże znaczenie praktyczne.

Nie oceniano także zależności w tej grupie chorych pomiędzy nasileniem stanu zapalnego a zmiennością ciśnienia tętniczego.

W aspekcie zastosowania praktycznego szczególnie istotna jest ocena przydatności markerów pochodnych krwi obwodowej ze względu na szeroką dostępność tego badania.

4.9. Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden cykl

Publikacje stanowiące pracę doktorską dotyczą jednolitej grupy chorych – pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nieleczonych dotychczas farmakologicznie. Wszystkie publikacje dotyczą tego samego zagadnienia – oceny nasilenia subklinicznego stanu zapalnego w tej grupie chorych w porównaniu do zdrowych rówieśników oraz zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego a innymi parametrami klinicznymi (w tym parametrami echokardiograficznymi) u tych pacjentów.

Wstępem do prac oryginalnych jest systematyczny przegląd piśmiennictwa z meta-analizą podsumowujący aktualny stan wiedzy oraz wskazujący, w oparciu o dotychczas wykonane badania u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i wyliczenie wielkości efektu, które markery mogą różnicować tę grupę chorych od zdrowych rówieśników.

We wszystkich pracach oryginalnych oceniono te same wykładniki stanu zapalnego korzystając z tej samej metody – parametry morfologii oceniono za pomocą tego samego analizatora hematologicznego, hsCRP i IL-18 przy zastosowaniu metody ELISA (ang. enzyme-linked immunosorbent assay) i tych samych testów oraz tego samego analizatora.

U wszystkich chorych pomiary ciśnienia tętniczego wykonano stosując te same aparaty (Allyn VSM Patient Monitor 300 i Suntech Oscar 2). Szczegóły metodologii wykonania badań podane są w publikacjach.

5. Założenia i cele pracy

Celami pracy są:

1. Porównanie wartości markerów stanu zapalnego między nieleczonymi pacjentami pediatrycznymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym a dziećmi zdrowymi (grupa kontrolna – GK).
2. Porównanie wartości markerów stanu zapalnego między nieleczonymi pacjentami pediatrycznymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym a dziećmi z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha (ang. white coat hypertension, WCH).
3. Wyznaczenie parametrów subklinicznego stanu zapalnego, które mogą być markerami nadciśnienia tętniczego pierwotnego.
4. Ocena zależności między nasileniem stanu zapalnego a zmianami w sercu, w tym przerostem mięśnia lewej komory serca u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
5. Ustalenie, który parametr stanu zapalnego może być markerem przerostu mięśnia lewej komory serca u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
6. Ustalenie zależności pomiędzy zmiennością ciśnienia tętniczego a parametrami stanu zapalnego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

6. Wyniki

6.1. Publikacja pierwsza

Katarzyna Dzedzic-Jankowska, Maciej Kołodziej, Piotr Skrzypczyk. Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis. J Clin Med 2025; 14(7): 2319.

Celem systematycznego przeglądu z meta-analizą było ustalenie, czy istnieje związek między markerami subklinicznego stanu zapalnego a obecnością nadciśnienia tętniczego pierwotnego (NTP) u dzieci w oparciu o dotychczas opublikowane prace. Badanie przeprowadzono zgodnie z rekomendacjami PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis) i Cochrane. Protokół został wcześniej zarejestrowany w bazie PROSPERO (Prospective Register of Systematic Reviews) pod numerem CRD42022377144. Przeszukano bazy danych MEDLINE, EMBASE i Cochrane od początku ich powstania do marca 2025 r. w poszukiwaniu badań kohortowych, przekrojowych i kliniczno-kontrolnych; dodatkowe pozycje piśmiennictwa uzyskano z wyszukanych artykułów. Badania musiały dotyczyć związku między dowolnymi markerami subklinicznego stanu zapalnego a obecnością NTP u dzieci. Bazy były przeszukiwane przez wszystkich autorów niezależnie. Spośród 3076 rekordów do meta-analizy włączono 13 badań opublikowanych w latach 2005–2024 (12 badań autorów polskich, jedno badanie autorów chińskich), w których wzięło udział łącznie 1306 pacjentów (745 dzieci z NTP i 561 zdrowych osób z grupy kontrolnej). Dane zostały przeanalizowane przy użyciu programu Review Manager. Do oceny różnic w markerach stanu zapalnego wykorzystano uśrednioną różnicę (MD) z 95% przedziałem ufności (95CI). Ryzyko błędu systematycznego (bias) oceniono przy pomocy skali Newcastle-Ottawa.

Pomiędzy dziećmi z NTP a grupą kontrolną stwierdzono istotne różnice w stężeniu białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hsRCP) (513 dzieci z NTP, 445 dzieci zdrowych, MD: 0,07 mg/dl, 95CI: 0,04, 0,09), stężeniu cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1) (81 dzieci z NTP, 169 dzieci zdrowych, MD: 85,28 ng/ml 95CI: 50,57–119,99), cząsteczki adhezji komórek naczyńniczych 1 (VCAM-1) (81 dzieci z NTP, 169 dzieci zdrowych, MD: 259,78 ng/ml 95CI: 22,65–496,91), w liczbie neutrofilów (364 dzieci z NTP, 169 dzieci zdrowych, MD: $0,90 \times 10^3/\text{fl}$ 95CI: 0,66–1,14), liczbie monocytów (191 dzieci z NTP, 104

dzieci zdrowych, MD: $0,08 \times 10^3/\text{fl}$ 95CI: 0,04–0,11), liczbie płytek krwi (421 dzieci z NTP, 194 dzieci zdrowych, MD: $20,24 \times 10^3/\text{fl}$ 95CI: 4,27–36,21), wskaźniku neutrofilowo-limfocytarnym (NLR) (392 dzieci z NTP, 194 dzieci zdrowych, MD: 0,48 95CI: 0,34–0,62) oraz wskaźniku limfocytarno-monocytowym (LMR) (191 dzieci z NTP, 104 dzieci zdrowych, MD: –0,52 95CI: –1,02–0,02). Nie stwierdzono różnic w zakresie stężenia interleukiny 6 (IL-6), liczby limfocytów, średniej objętości płytek krwi (MPV) ani wskaźniku płytkowo-limfocytarnym (PLR).

Na podstawie przeprowadzonej meta-analizy wyciągnęłam wnioski, że niektóre łatwo dostępne markery subklinicznego stanu zapalnego (stężenie hsCRP, cząstek adhezyjnych, liczba neutrofilów, monocytów, płytek krwi i wskaźniki NLR oraz LMR) mogą być wykorzystywane jako dodatkowe narzędzie do diagnozowania i badań przesiewowych w kierunku nadciśnienia tętniczego u dzieci. Nie ma wątpliwości, że wyniki te powinny zostać zweryfikowane w dalszych badaniach prospektywnych.

6.2. Publikacja druga

Katarzyna Dziedzic-Jankowska, Adam Bujanowicz, Michał Szyszka, Anna Stelmaszczyk-Emmel, Piotr Skrzypczyk. Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension. *Pediatr Med Rodz* 2024; 20 (2): 215–224.

Celem pracy była ocena nasilenia subklinicznego stanu zapalnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (NTP) i nadciśnieniem białego fartucha (WCH). Praca miała charakter przekrojowy jednośrodkowy. W grupie 56 nieleczonych pacjentów pediatrycznych z NTP (15,3 (13,9-16,8) lat), 40 z WCH (15,9 (12,3-17,3) lat) i 30 zdrowych dzieci - grupa kontrolna (GK) (14,5 (13,8-15,9) lat) oceniłam stężenie wysoko czułego białka C-reaktywnego (high sensitivity C-reactive protein, hsCRP) i interleukiny 18 (IL-18), markery stanu zapalnego pochodne morfologii krwi, ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym i w pomiarze całodobowym oraz wybrane parametry kliniczne i biochemiczne.

Wykazałam, że stężenie hsCRP było istotnie wyższe u nieleczonych pacjentów z NTP w porównaniu z GK przy braku różnic pomiędzy dziećmi z NTP a WCH (NTP vs. WCH vs. GK: 2,9 [1,5-7,3] vs. 1,4 [0,6-6,0] vs. 0,9 [0,5-1,9] [mg/l], $p=0,002$), liczba neutrofilów i monocytów była istotnie wyższa u pacjentów z NTP i WCH w porównaniu z GK: neutrofile (NTP vs. WCH vs. GK: $3,89 \pm 1,44$ vs. $3,40 \pm 1,75$ vs. $2,63 \pm 0,96$ [$\times 10^3/\mu\text{l}$], $p=0,001$), monocyty

(NTP vs. WCH vs. GK: 0,53 [0,45-0,65] vs. 0,50 [0,40-0,63] vs. 0,44 [0,35-0,53] [$\times 10^3/\mu\text{l}$], $p=0,026$). Analiza krzywej ROC (receiver operating characteristic) wykazała dobry profil prognostyczny jako predyktorów NTP dla hsCRP (AUC: 0,668, $p=0,0005$), liczby neutrofilów (AUC: 0,691, $p=0,0001$), limfocytów (AUC: 0,615, $p=0,0230$), monocytów (AUC: 0,622, $p=0,0148$) i płytek krwi (AUC: 0,606, $p=0,0364$), a także wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego (NLR) (AUC: 0,619, $p=0,0181$), wskaźnika monocytowo-neutrofilowego (MNR) (AUC: 0,617, $p=0,0204$) oraz wskaźnika płytki krwi – średnia objętość płytki (PMPVR) (AUC: 0,606, $p=0,0370$). W analizie wieloczynnikowej wskaźnik monocytowo-limfocytarny (MLR) i liczba płytek krwi były istotnymi predyktorami ciśnienia rozkurczowego w pomiarze gabinetowym (odpowiednio: $\beta=0,217$, $p=0,011$ i $\beta=0,191$, $p=0,027$), liczba neutrofilów była predyktorem dla 24-godzinnego ciśnienia skurczowego ($\beta=0,365$, $p=0,005$), MLR, liczba limfocytów, stężenie interleukiny 18 (IL-18) i NLR – dla 24-godzinnego ciśnienia rozkurczowego (odpowiednio: $\beta=0,305$, $p=0,002$; $\beta=0,253$, $p=0,010$; $\beta=-0,197$, $p=0,019$; $\beta=-0,189$, $p=0,029$), a liczba neutrofilów i IL-18 – dla 24-godzinnego ciśnienia średniego ($\beta=0,210$, $p=0,027$, $\beta=-0,209$, $p=0,012$).

Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie wniosku, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i pacjenci z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha charakteryzują się podobnym nasileniem subklinicznego stanu zapalnego, istotnie wyższym w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

Ponadto potwierdzone zostały wyniki z meta-analizy, że wskaźniki pochodne morfologii krwi, zwłaszcza liczba neutrofilów i wskaźnik MLR, mogą być istotnym uzupełnieniem oceny stanu klinicznego pacjentów pediatrycznych z NTP.

6.3. Publikacja trzecia

Katarzyna Dziedzic-Jankowska, Radosław Pietrzak, Michał Szyszka, Adam Bujanowicz, Anna Stelmaszczyk-Emmel, Bożena Werner, Piotr Skrzypczyk. Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. J Clin Med 2025; 14(11): 3896.

Celem pracy było zbadanie związku między subklinicznym stanem zapalnym a przerostem mięśnia lewej komory serca (ang. left ventricular hypertrophy - LVH) u pacjentów pediatrycznych z NTP. Praca miała charakter jednośrodkowy przekrojowy.

W pracy zbadalam u 34 nieleczonych dzieci z NTP ($15,1 \pm 2,1$ lat, 28 chlopcow, 6 dziewczynek) markery subklinicznego stanu zapalnego: stężenie hsCRP, interleukiny 18 i wskaźniki pochodne morfologii krwi, parametry lewej komory ocenione w badaniu echokardiograficznym oraz ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym i całodobowym pomiarze ambulatoryjnym, a także wybrane parametry kliniczne i biochemiczne.

Przerost lewej komory stwierdzono u 12/34 (35,3%) chorych z NTP, a nieprawidłową względną grubość ściany lewej komory (relative wall thickness – RWT $\geq 0,42$) stwierdzono u 6/34 (17,6%) dzieci. W badanej grupie 34 dzieci wymiar końcowo-rozkurczowy wymiar lewej komory (ang. left ventricular end-diastolic diameter - LVEDd Z-score) korelował ujemnie z liczbą neutrofilów ($r = -0,583$, $p = 0,001$), wskaźnikiem neutrofilowo-limfocytarnym (NLR) ($r = -0,562$, $p = 0,002$) i dodatnio ze wskaźnikiem monocytowo-neutrofilowym (MNR) ($r = 0,605$, $p = 0,001$); indeks masy lewej komory (left ventricular mass index - LVMI [g/m^2]) korelował dodatnio ze wskaźnikiem MNR ($r = 0,433$, $p = 0,011$); wartość RWT korelowała dodatnio z liczbą neutrofilów ($r = 0,356$, $p = 0,039$) oraz z liczbą monocytów ($r = 0,378$, $p = 0,027$). Pacjenci z przerostem lewej komory w porównaniu do chorych bez przerostu lewej komory cechowali się istotnie niższym wskaźnikiem NLR ($1,430 \pm 0,409$ vs. $1,797 \pm 0,521$, $p = 0,043$) i istotnie wyższym wskaźnikiem MNR ($0,171 \pm 0,031$ vs. $0,144 \pm 0,037$, $p = 0,042$). Analiza krzywej ROC wykazała dobre profile diagnostyczne dla MPV (AUC: 0,729, $p = 0,014$), NLR (AUC: 0,697, $p = 0,040$) i MNR (AUC: 0,701, $p = 0,025$) jako predyktorów LVH. W analizie wieloczynnikowej wykonanej metodą regresji logistycznej jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym dla przerostu lewej komory był wskaźnik MNR (OR: 1,329, 95CI: 1,007-1,756). W analizie ROC punktem odcięcia wartości MNR zwiększającym istotnie ryzyko przerostu lewej komory serca była wartość 0,163.

W oparciu o przeprowadzone badania sformulowałam wniosek, że istnieje dodatnia zależność pomiędzy nasileniem subklinicznego stanu zapalnego a masą mięśnia lewej komory a wskaźnik monocytowo-neutrofilowy może być markerem przerostu mięśnia lewej komory serca u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

6.4. Publikacja czwarta

Katarzyna Dziedzic-Jankowska, Michał Szyszka, Adam Bujanowicz, Anna Stelmaszczyk-Emmel, Piotr Skrzypczyk. Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension. J Clin Med 2025; 14(16): 5737.

Celem pracy była analiza związku pomiędzy zmiennością ciśnienia tętniczego (blood pressure variability – BPV) a subklinicznym stanem zapalnym u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Praca miała charakter przekrojowy jednoośrodkowy. Przebadalam 56 nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych z NTP ($15,1 \pm 2,1$ lat) i 30 zdrowych dzieci ($14,9 \pm 1,4$ roku), u których oceniałam parametry zmienności wyliczone w oparciu o całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM): spadek nocny ciśnienia tętniczego (BP DIP), odchylenie standardowe pomiarów ciśnienia tętniczego (ang. standard deviation - SD), stosunek ciśnienia tętna do skurczowego ciśnienia krwi (24 h PP/SBP), wskaźnik rate-pressure index (24h RPI), 24-godzinną ważoną zmienność ciśnienia tętniczego (24h WSBPV, 24h WDBV, 24h WMAPV), współczynnik zmienności (24h CoVSBP, 24h CoVDBP, 24h CoVMAP), wskaźnik sztywności tętnic (ang. ambulatory arterial stiffness index - AASI) oraz poranny wzrost ciśnienia tętniczego (blood pressure surge). Przeanalizowałam również wskaźniki subklinicznego stanu zapalnego: stężenie hsCRP, stężenie interleukiny 18 i markery pochodne morfologii krwi oraz ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym i w badaniu ABPM. Jako zaburzony profil dobowy ciśnienia przyjąłam spadek nocny ciśnienia mniejszy niż 10% wartości dziennych.

Wykazałam, że pacjenci z NTP w porównaniu do dzieci zdrowych cechowali się wyższymi następującymi wskaźnikami zmienności ciśnienia tętniczego: 24h ABPM SBP SD ($13,7 \pm 2,5$ vs. $12,6 \pm 1,8$, $p=0,036$), 24h ABPM MAP SD ($11,4 \pm 2,6$ vs. $10,0 \pm 1,9$, $p=0,009$), 24h RPI (10352 ± 1584 vs. 8466 ± 1203 , $p<0,001$), 24h WSBPV ($11,4 \pm 1,8$ vs. $10,3 \pm 1,8$, $p=0,009$), 24h WDBV ($9,6 \pm 1,7$ vs. $8,7 \pm 1,8$, $p=0,033$), 24h WMAPV ($9,2 \pm 1,6$ vs. $8,0 \pm 1,7$, $p=0,002$) i 24h CoVSBP ($10,2 \pm 1,9$ vs. $11,1 \pm 1,6$, $p=0,012$). W analizie wieloczynnikowej w grupie dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wskaźnik MNR był istotnym predykatorem 24h ABPM MAP SD ($\beta=0,290$, $p=0,030$), 24h RPI ($\beta=-0,348$, $p=0,005$) i 24h WDBPV ($\beta=0,286$, $p=0,028$); liczba monocytów była predykatorem 24h RPI ($\beta=0,281$, $p=0,023$), a hsCRP był predykatorem 24h WDBV ($\beta=0,310$, $p=0,018$). Analiza ROC wykazała, że liczba limfocytów była istotnym czynnikiem prognostycznym zaburzonego profilu dobowego

ciśnienia tętniczego u dzieci z NTP (AUC: 0,656, $p=0,037$, punkt odcięcia: $2,59 [\times 10^3/\mu\text{L}]$).

Moje badania pozwoliły mi sformułować wnioski, że dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym cechują się wyższą zmiennością ciśnienia tętniczego w porównaniu do zdrowych rówieśników. Zmienność ciśnienia tętniczego zarówno u dzieci zdrowych jak i u dzieci z NTP wiąże się z nasileniem subklinicznego stanu zapalnego przy czym wskaźnik monocytowo-neutrofilowy wydaje się być najlepszym markerem zmienności ciśnienia tętniczego u dzieci z NTP. Ponadto podwyższona liczba limfocytów może być markerem zaburzonego profilu dobowego ciśnienia tętniczego u dzieci z NTP.

Systematic Review

Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children—A Systematic Review with Meta-Analysis

Katarzyna Dziedzic-Jankowska ¹, Maciej Kołodziej ²  and Piotr Skrzypczyk ^{1,*} ¹ Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; katarzyna_dziedzic11@wp.pl² Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; maciej.kolodziej@wum.edu.pl

* Correspondence: pskrzypczyk@wum.edu.pl; Tel.: +48-502-507-822

Abstract: Background/Objectives: This systematic review and meta-analysis aimed to determine whether there is an association between low-grade inflammation markers and primary hypertension (PH) in children. **Methods:** The MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases were searched up to March 2025 for cohort, cross-sectional, and case-control studies; additional references were obtained from reviewed articles. The studies needed to investigate an association between any inflammation markers and PH. Participants of the study were children (<18 years old) with PH and healthy controls. This meta-analysis included 13 studies published between 2005 and 2024, enrolling 1306 patients (745 with PH and 561 healthy controls). The data were analyzed using Review Manager. Pooled mean difference (MD) with a 95% confidence interval (95% CI) was used to assess the differences in inflammation markers. **Results:** There was a significant difference between hypertensive and control groups in high-sensitivity C-reactive protein (hs-RCP) concentration (mean difference (MD): 0.07 95%CI (0.04, 0.09)), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) (MD: 85.28 95%CI: (50.57–119.99)), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) (MD: 259.78 95%CI: (22.65–496.91)), neutrophil count (MD: 0.90 95%CI (0.66–1.14)), monocyte count (MD: 0.08 95%CI: (0.04–0.11)), platelet count (MD: 20.24 95%CI: (4.27–36.21)), neutrophil-to-lymphocyte ratio (MD: 0.48 95%CI: (0.34–0.62)), and lymphocyte-to-monocyte ratio (MD: −0.52 95%CI: (−1.02–0.02)). There was no difference in terms of interleukin 6 (IL-6), lymphocyte count, mean platelet volume (MPV), or platelet-to-lymphocyte (PLR) ratio. **Conclusions:** Some easily accessible markers of low-grade inflammation might be used as an additional tool for diagnosis and screening for hypertension in children. These results should be validated in large and well-conducted studies.

Keywords: meta-analysis; primary hypertension; children; subclinical inflammation; biomarkers

Academic Editors: Ingrid Prkačin and Tomislav Bulum

Received: 28 December 2024

Revised: 17 March 2025

Accepted: 21 March 2025

Published: 28 March 2025

Citation: Dziedzic-Jankowska, K.; Kołodziej, M.; Skrzypczyk, P. Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children—A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 2319. <https://doi.org/10.3390/jcm14072319>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Arterial hypertension (AH) is a global public health problem and one of the most common chronic diseases worldwide [1]. Also, according to a recent systematic literature review, its prevalence in developmental age is estimated at 4.0% [2]. Primary hypertension (PH) is a dominant form of arterial hypertension in adults. In contrast, in children and adolescents, secondary causes are found in approximately half of the individuals with elevated blood pressure [3]. PH is by far the most common form of AH in adolescents [4]. Of note, the prevalence of PH in children and teenagers is rising in many countries as a

consequence of the increasing prevalence of obesity, a sedentary lifestyle, and an unhealthy diet rich in fat, simple sugars, and primarily excessive salt intake.

Primary hypertension is not only a cardiovascular disease but also a multisystem disorder with complex, only partially uncovered, pathogenesis. Genetic and environmental factors activate numerous systems, including the sympathetic, renin–angiotensin–aldosterone, and immune system, which lead to blood pressure elevation and the development of hypertension-mediated organ damage (HMOD) [5].

The role of immune system activation in the pathogenesis of primary hypertension has been extensively studied for the last 20 years [6]. Low-grade (subclinical) inflammation is involved in the pathogenesis of endothelial dysfunction, leading to structural and functional changes in the endothelium, often in the early stages of hypertension. Also, the immune system is considered one of the factors responsible for salt sensitivity, exacerbation of arterial hypertension, and formation of HMOD [7].

There are a lot of studies concerning adults that show that acute phase proteins, including high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukins (IL)-IL-6, IL-18, and other inflammatory markers, e.g., complete blood count-derived indicators such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) or platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), are early markers of the immune system activation in PH and have been associated with different cardiovascular diseases and their complications [8–13].

Not much is known about the relationship between subclinical inflammation and primary hypertension in the pediatric population or about the usefulness of the markers mentioned above in young hypertensive patients. Single, small, case–control pediatric studies preclude drawing conclusions on this topic [14].

Thus, we conducted a systematic review to summarize existing evidence on the association between subclinical inflammation and PH in pediatric patients.

2. Materials and Methods

This systematic review of observational studies investigated the association between subclinical inflammation markers and PH in pediatric patients. Our work was performed following the recommendations of the 2020 Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) guidelines [15] and using the Cochrane Handbook for Systematic Reviews guidelines. The study protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews at the National Institute for Health Research and Centre for Reviews and Dissemination of the University of York (PROSPERO registration number: CRD42022377144); no amendments were made to the protocol since its registration.

2.1. Criteria for Considering Studies for This Review

We included observational studies: cohort, cross-sectional, and case–control studies. The included studies needed to investigate an association between any inflammation markers and PH defined by the authors in pediatric patients.

2.2. Search Methods for Identification of Studies

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Pubmed, and EMBASE databases were searched for relevant studies up to March 2023, and then the search was updated until March 2025. Three reviewers (KD, MK, PS) independently carried out the search without any language restrictions. For the search strategy, please see Table S1.

2.3. Study Selection and Analysis

The titles of identified studies and the abstracts of relevant articles were screened. Full texts were retrieved for each study potentially relevant for inclusion. The articles'

eligibility and the whole study identification and screening process were assessed independently by three authors (KD, MK, and PS). In case of disagreement, it was resolved by the discussion process.

2.4. Data Extraction and Management

Using a standard data extraction form, three reviewers (KD, MK, and PS) independently extracted information from each included study. The extracted data included author, year, study design, country, number of participants, analyzed markers of subclinical inflammation, preliminary hypertension definition, and results.

2.5. Risk of Bias Assessment

The risk of bias was assessed using the Newcastle–Ottawa Scale (NOS) [16]. Three reviewers (KD, MK, and PS) independently performed the assessment, with disagreements resolved by discussion. The NOS tool uses a “star system” in which a study is evaluated based on the following criteria of study group selection (4 items, equal to 4 stars), comparability of groups (2 items), and ascertainment of either the exposure or outcome (3 items). Overall, the Newcastle–Ottawa Scale scores vary between 0 and 9 (9 is the highest level of quality).

The literature analysis involved independent experts to minimize the risk of bias further. An independent recognized expert from the Systematic Reviews Unit, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland (MK) prepared the search strategy. In addition, three independent researchers involved in arterial hypertension, pediatrics, and research methodology from the Department of Pediatrics (JL), Department of Pediatrics and Nephrology (BL), and Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Diseases, Medical University of Warsaw (PS), Warsaw, Poland, were asked to analyze the selection of the papers included in the meta-analysis. The experts had access to the search strategy and had the complete list of analyzed manuscripts and full texts of the documents included in the meta-analysis. All three experts approved the selection of the papers in complete agreement.

2.6. Data Synthesis and Analysis

The data were analyzed using Review Manager (RevMan Version 5.4.1 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, London, UK, 2014). Pooled mean difference (MD) with a 95% confidence interval (95% CI) was used to assess the differences in inflammation markers levels between the patients with HP and the control groups. Heterogeneity across the included studies was calculated using I^2 statistics and the Q test. The I^2 values showed serious ($I^2 = 75$ – 100%), high ($I^2 = 50$ – 74.9%), moderate ($I^2 = 25$ – 49.9%), low ($I^2 = 0.1$ – 24.9%), and no ($I^2 = 0$) heterogeneity. For all analyses, we used the random-effect model. The missing means and standard deviations (SDs) were estimated using the formula recommended by Hozo et al. [17].

3. Results

For a flow diagram documenting the identification process for eligible trials, please see Figure 1. Characteristics of the included RCTs are presented in Table 1, and characteristics of the excluded trials are shown in Table S2.

We included 13 studies published between 2005 and 2024, enrolling 1306 patients (745 with PH and 561 healthy controls) [14,18–28]. The sample size ranged from 20 to 143 participants. Twelve studies were conducted in Poland and one in China.

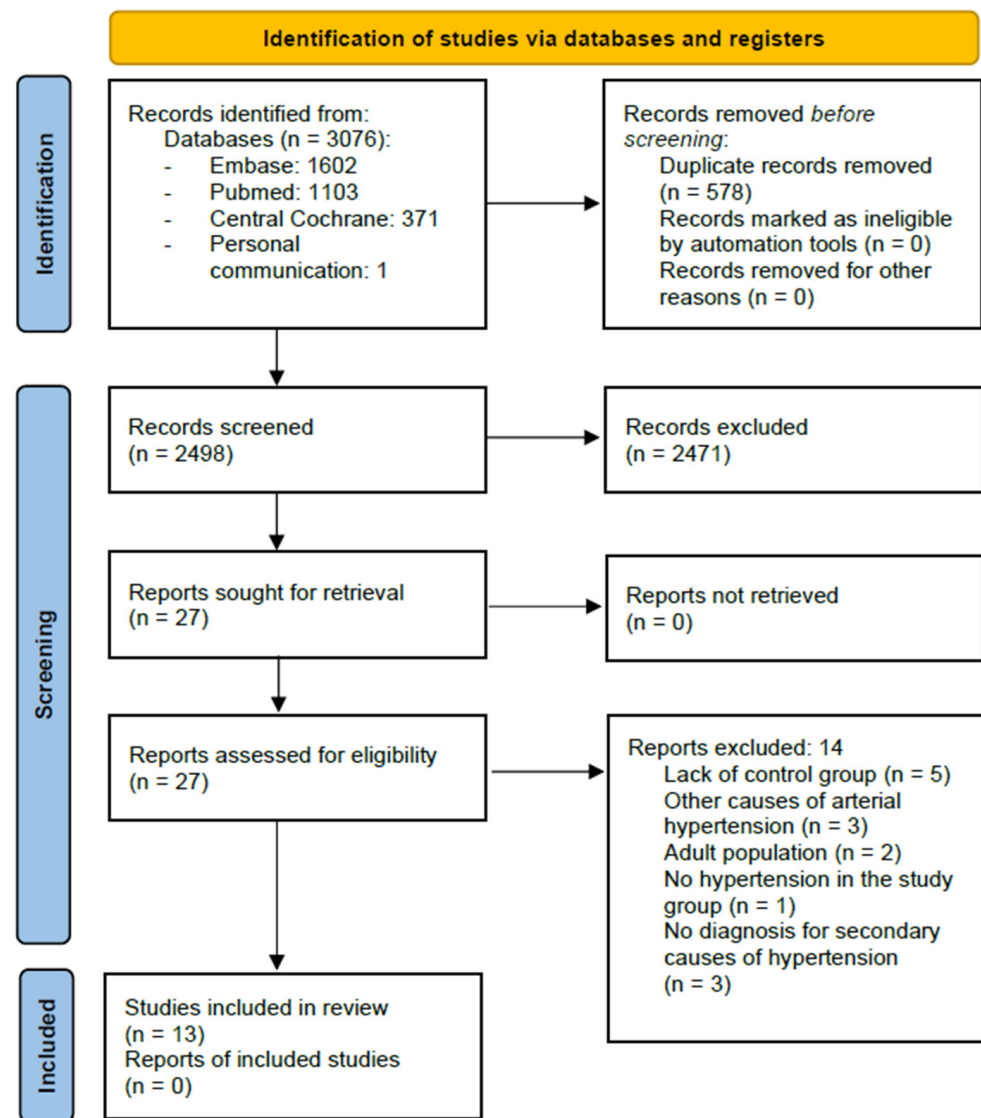


Figure 1. Study flow diagram according to [15].

Table 1. Characteristics of the included studies.

Author, Publication Year (Ref.)	Study Design	Country	Population (n)	Markers	Preliminary Hypertension Definition	Results
Dziedzic-Jankowska et al. [29]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 56, CG n = 30	hs-CRP (mg/L), IL-18 (pg/mL), neutrophils (10^9 /L), lymphocytes (10^9 /L), monocytes (10^9 /L), platelets (10^9 /L), MPV (fL), NLR, PLR, LMR, MNR, PMPVR	Arterial hypertension was diagnosed according to the ESH 2016 guidelines and confirmed by ABPM	hs-CRP (2.9 (1.5–7.3) vs. 0.9 (0.5–1.9)); neutrophil count (3.89 ± 1.44 vs. 2.63 ± 0.96 ; $p = 0.001$), monocyte count (0.53 (0.45–0.65) vs. 0.44 (0.34–0.53); $p = 0.026$) were significantly higher in children with PH
Gackowska et al., 2020 [14]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 33, CG n = 35	hs-CRP (mg/dL)	Arterial hypertension was diagnosed according to the ESH 2016 and American 2004 guidelines and confirmed by ABPM	hs-CRP concentration was significantly higher in children with PH (0.7 ± 0.7 vs. 0.4 ± 0.1 ; $p = 0.02$)

Table 1. Cont.

Author, Publication Year (Ref.)	Study Design	Country	Population (n)	Markers	Preliminary Hypertension Definition	Results
Garanty-Bogacka et al., 2005 [18]	Case-control	Poland	Children with PH n = 50, CG n = 143 No data on anti-hypertensive treatment	hs-CRP (mg/L), IL-6 (pg/mL), ICAM-1 (ng/mL), VCAM-1 (ng/mL)	Arterial hypertension was recognized based on ABPM when 24 h systolic and/or diastolic BP values exceed 95 th percentile for sex and height	hs-CRP (1.7 ± 0.9 vs. 0.9 ± 0.4 ; $p < 0.001$), IL-6 ($2.1 (0.7-14.8)$ vs. $1.2 (0.1-3.6)$; $p < 0.001$), ICAM-1 (331.2 ± 138.3 vs. 230.9 ± 109.3 ; $p < 0.001$) and VCAM-1 (1258.1 ± 368.3 vs. 872 ± 439.1 ; $p < 0.001$) were significantly higher in children with PH
Głowińska-Olszewska et al., 2007 [19]	Case-control	Poland	Children with PH n = 31 CG n = 26 No data on anti-hypertensive treatment	ICAM-1 (ng/mL), VCAM-1 (ng/mL), E-selectin (ng/mL)	Arterial hypertension was diagnosed when at least 30% of the 24 h ABPM recordings exceeded the 95th percentile, matched for age and gender	ICAM-1 (319.6 ± 137 vs. 255.2 ± 43 ; $p = 0.02$), VCAM-1 (540.7 ± 209 vs. 396.8 ± 57 ; $p = 0.02$) and E-selectin (87.4 ± 28 vs. 65.4 ± 22 ; $p = 0.001$) were significantly higher in children with PH
Hou et al., 2021 [20]	Case-control	China	Untreated children with PH n = 65, CG n = 54	hs-CRP (mg/dL), WBC ($10^9/L$), neutrophils ($10^9/L$), lymphocytes ($10^9/L$), monocytes ($10^9/L$), platelets ($10^9/L$), NLR, PLR, LMR	Arterial hypertension was defined as systolic and/or diastolic pressure ≥ 95 th percentile for sex, age, and height according to the reference values of the Chinese Child Blood Pressure References Collaborative Group	hs-CRP (2.22 ± 5.03 vs. 0.32 ± 0.42 ; $p = 0.004$), WBC (7.65 ± 2.27 vs. 6.70 ± 1.71 ; $p = 0.017$), neutrophil count (4.62 ± 1.72 vs. 3.77 ± 1.27 ; $p = 0.003$) and NLR (2.18 ± 1.12 vs. 1.68 ± 0.75 ; $p = 0.005$) were significantly higher in children with PH
Kořakowska et al., 2018 [21]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 58, CG n = 30	hs-CRP (mg/L)	Arterial hypertension was confirmed by ABPM (24 h SBP or DBP > 95 th percentile for gender and height and SBP or DBP load $> 25\%$)	hs-CRP ($1.05 (0.54-1.33)$ vs. $0.17 (0.16-0.20)$, $p < 0.01$) was significantly higher in children with PH
Litwin et al., 2010 [22]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 44, CG n = 30	hs-CRP (mg/L), MCP-1 (pg/mL), MIP-1 β (pg/mL), MIP-1 α (pg/mL), TNF- α (pg/mL), angiogenin (ng/mL), IL-6 (pg/mL), RANTES (ng/mL)	Normal office blood pressure values were taken from the Updated 4th Task Force Report. Diagnosis of arterial hypertension was confirmed by ABPM—SBP and/or DBP ≥ 95 th percentile.	hs-CRP (1.2 ± 1.1 vs. 0.3 ± 0.2 ; $p = 0.0001$), MIP-1 β (117.9 ± 140.6 vs. 58.3 ± 21.9 ; $p = 0.04$), and RANTES (19.7 ± 25.8 vs. 10.7 ± 10.6 ; $p = 0.04$) were significantly higher in children with PH
Musiał et al., 2022 [23]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 70, CG n = 20	hs-CRP (mg/L), neutrophils ($10^3/\mu L$), platelets ($10^3/\mu L$), lymphocytes ($10^3/\mu L$), monocytes ($10^3/\mu L$), NLR, PLR, LMR	Arterial hypertension was diagnosed according to 2016 ESH guidelines, based on three independent oscillometric office blood pressure measurements showing values > 95 th percentile for age, sex, and height	NLR (2.0 ± 1.0 vs. 1.5 ± 0.5 ; $p < 0.05$), PLR (135.6 ± 43.2 vs. 121.4 ± 45.6 ; $p < 0.05$) were significantly higher and LMR (4.0 ± 1.4 vs. 4.9 ± 1.5 ; $p < 0.05$) was significantly lower in children with PH

Table 1. Cont.

Author, Publication Year (Ref.)	Study Design	Country	Population (n)	Markers	Preliminary Hypertension Definition	Results
Skrzypczyk et al., 2018 [24]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 54, CG n = 20	Neutrophils ($10^3/\mu\text{L}$), lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$), platelets ($10^3/\mu\text{L}$), NLR, PLR, MPV (fL)	Arterial hypertension was defined as systolic and/or diastolic pressure $\geq$ 95th percentile for sex, age, and height during 24 h according to AHA guidelines	There were no significant differences in evaluated inflammatory markers between children with PH and the control group
Skrzypczyk et al., 2021 [25]	Case-control	Poland	Children with PH n = 119 (55/119 on pharmacological treatment), CG n = 45	neutrophils ($10^3/\mu\text{L}$), lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$), platelets ($10^3/\mu\text{L}$), NLR, PLR, MPV (fL)	Arterial hypertension was diagnosed according to Polish 2019 guidelines	Neutrophil count (3.9 ± 1.7 vs. 3.0 ± 1.0 ; $p < 0.001$), platelet count (271.9 ± 62.3 vs. 250.3 ± 60.3 ; $p = 0.047$), NLR (1.9 ± 1.5 vs. 1.3 ± 0.4 ; $p = 0.01$) and PLR (131.4 ± 41.9 vs. 114.7 ± 37.6 ; $p = 0.02$) were significantly higher in children with PH
Skrzypczyk et al., 2022 [26]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 28, CG n = 25	NLR, PLR, MPV (fL)	Arterial hypertension was diagnosed according to Polish 2019 guidelines	No significant differences in evaluated inflammatory markers between children with PH and the control group
Trojanek et al., 2019 [27]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 80, CG n = 78	hs-CRP (mg/L)	Arterial hypertension was diagnosed according to the 2016 ESH guidelines and confirmed by 24 h ambulatory blood pressure monitoring	hs-CRP (0.32 ± 0.18 vs. 0.12 ± 0.13 ; $p = 0.0001$) was significantly higher in children with PH
Wasilewska et al., 2010 [28]	Case-control	Poland	Untreated children with PH n = 57, CG n = 25	hs-CRP (mg/L), platelets ($10^3/\mu\text{L}$), MPV (fL)	Arterial hypertension was diagnosed when SBP or DBP was $\geq$ 95th percentile (according to Polish normative values) and confirmed by 24 h ABPM	hs-CRP (0.66 (0.76 – 1.19) vs. 0.17 (0.14 – 0.31); $p < 0.01$), platelet count (284.5 (265.09 – 302.98) vs. 245 (232.75 – 268.2); $p < 0.05$) and MPV (11.3 (10.94 – 11.37) vs. 10.3 (10.09 – 10.77); $p < 0.01$) were significantly higher in children with PH

ABPM—ambulatory blood pressure monitoring, AHA—American Heart Association, CG—control group, DBP—diastolic blood pressure, ESH—European Society of Hypertension, hs-CRP—high sensitivity c-reactive protein, ICAM-1—intercellular adhesion molecule 1, IL-6—interleukin 6, IL-18—interleukin 18, LMR—lymphocyte-to-monocyte ratio, MCP-1—monocyte chemoattractant protein 1, MIP-1 α —macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 β —macrophage inflammatory protein 1 β , MNR—monocyte-to-neutrophil ratio, MPV—mean platelet volume, NLR—neutrophil-to-lymphocyte ratio, PH—primary hypertension, PLR—platelet-to-lymphocyte ratio, PMPVR—platelet-to-mean platelet volume ratio, RANTES—regulated on activation, normally T-expressed, SBP—systolic blood pressure, TNF- α —tumor necrosis factor α , VCAM-1—vascular cell adhesion molecule 1; WBC—white blood cells.

3.1. Risk of Bias of Included Studies

Overall, the included studies were at moderate risk of bias. Table 2 shows the risk of bias summary and judgments about each risk of bias domain per included study. A high risk of bias was observed in two domains concerning the selection and definition of control groups. In two studies, the control group consisted of hospital patients [21,28]. Also, seven studies did not describe the source of the control group [18,22–26,29]. Ten studies showed no adjustments for body mass index [14,20–26,28,29].

Table 2. Risk of bias summary for case–control studies. Adapted from Newcastle–Ottawa scale (retrieved from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed on 27 December 2024)).

Quality Assessment Criteria	Criterion to be Fulfilled to Award Asterix (*)	Dziedzić-Jankowska et al. [29]	Gackowska et al. 2020 [14]	Garant-Bogacka et al. 2005 [18]	Głowińska-Olszewska et al. 2007 [19]	Hou et al. 2021 [20]	Kołąkowska et al. 2018 [21]	Litwin et al. 2010 [22]	Musiak et al. 2022 [23]	Skorzyński et al. 2018 [24]	Skorzyński et al. 2021 [25]	Skorzyński et al. 2022 [26]	Trojanek et al. 2019 [27]	Wasilewska et al. 2010 [28]
Is the case definition adequate?	(a) Yes, with independent validation * (b) Yes, e.g., record linkage or based on self-reports (c) No description	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Representativeness of the cases	(a) Consecutive or obviously representative series of cases * (b) Potential for selection biases or not stated	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Selection of controls	(a) Community controls * (b) Hospital controls (c) No description	c	*	c	*	*	b	c	c	c	c	c	*	b
Definition of controls	(a) No history of disease (endpoint) * (b) No description of source	*	*	b	b	*	*	*	*	b	b	b	b	*
Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	(a) Study controls for presence of primary hypertension* (b) Study controls for body mass index *	*	*	**	**	*	*	*	*	*	*	*	**	*
Ascertainment of exposure	(a) Secure record (e.g., surgical records) * (b) Structured interview blind to case/control status * (c) Interview not blinded to case/control status (d) Written self-report or medical record only (e) No description	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Same method of ascertainment for cases and controls	(a) Yes * (b) No	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Non-response rate	(a) Same rate for both groups * (b) Non-respondents described (c) Rate different and no designation	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Total score		7	8	7	8	8	7	7	7	6	6	6	8	7

*—the publication meets the criterion with an asterisk, **—publication meets the criteria “a” and “b”, b—the publication meets the criterion “b”, c—the publication meets the criterion “c”.

3.2. High-Sensitivity C-Reactive Protein

This marker was evaluated in nine studies [14,18,20–23,27–29] including 958 participants, with 513 children with PH and 445 controls. Hs-CRP was measured using the nephelometric method [21,23,28], the immunoturbidimetric method [14,18,22], and the enzyme-linked immunoassay (ELISA) method [29]. The method was not specified in the studies by Trojanek and Hou. The unit of hs-CRP was (mg/L) in all studies except for the studies by Hou and Gackowska (both (mg/dL)). We recalculated all hs-CRP values to mg/dL. Hs-CRP was reported as mean $\pm$ SD except for the studies by Wasilewska and Kołąkowska, where the authors provided only medians, and mean and SD values were calculated using the Hozo method [17]. The pooled results of hs-CRP (mg/dL) showed a significant increase in hs-CRP concentrations in the PH group, where MD: 0.07 95%CI: (0.04–0.09). There was significant heterogeneity ($I^2 = 98\%$) (Figure 2a).

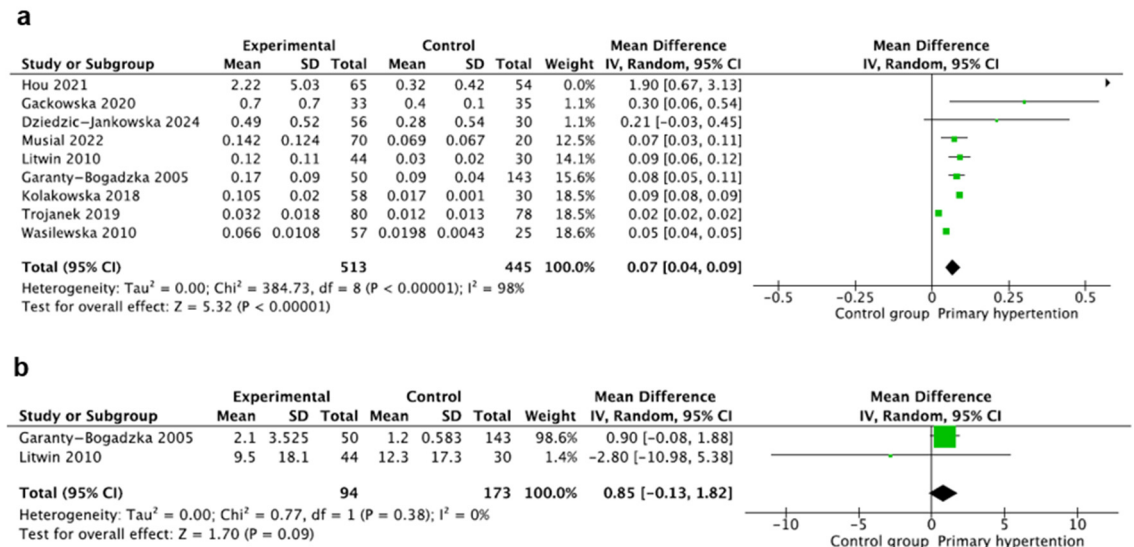


Figure 2. Meta-analysis of the mean value of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) (a) and interleukin 6 (IL-6) (b) [14,18,20–23,27–29].

3.3. Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) was evaluated in two studies including 267 participants, with 94 children with PH and 173 children in the control group [18,22]. IL-6 was assessed using the ELISA method [18] and multiplexed bead-based immunoassay method [22], and the unit was (pg/mL) in both studies. IL-6 was reported as mean $\pm$ standard deviation in the study by Litwin [22]. In the second study, the authors provided medians, and mean and SD values were calculated with the Hozo method [17]. The mean value of IL-6 (pg/mL) did not differ significantly between the groups, where MD: 0.85 95%CI: (−0.13–1.82) and $I^2 = 0\%$ (Figure 2b).

3.4. Intercellular Adhesion Molecule 1

Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) was evaluated in two studies [18,19] including 250 participants, with 81 children with PH and 169 children in the control group. ICAM-1 was evaluated using the ELISA method, reported in (ng/mL), and expressed as mean $\pm$ SD in both studies. The pooled results showed that the mean value of ICAM-1 (ng/mL) was significantly higher in the hypertension group, where MD: 85.28 95%CI: (50.57–119.99); there was no significant heterogeneity between the studies, where $I^2 = 11\%$ (Figure 3a).

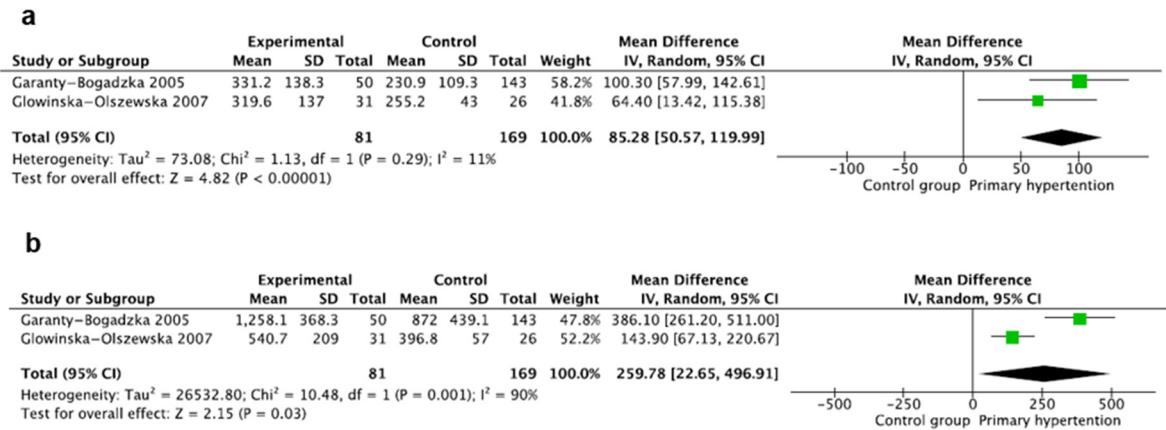


Figure 3. Meta-analysis of mean values of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) (a) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) (b) [18,19].

3.5. Vascular Cell Adhesion Molecule 1

Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) was also evaluated in two studies [18,19] including 250 participants, with 81 children with PH and 169 children in the control group. VCAM-1 was evaluated using the ELISA method, reported in (ng/mL), and expressed as mean ± SD in both studies. The pooled results showed that the mean value of VCAM-1 was significantly higher in the hypertensive children, where MD: 259.78 95%CI: (22.65–496.91); there was significant heterogeneity between the studies, where I² = 90% (Figure 3b).

3.6. Neutrophils

This marker was evaluated in five studies [20,23–25,29] including 533 participants, with 364 children with PH and 169 controls. Neutrophil counts were calculated using standard hematologic analyzers, expressed in (1000/μL), and reported as mean ± SD in all studies. The pooled mean neutrophil count was significantly higher in the hypertension group (MD: 0.90, 95% CI: (0.66–1.14), I² = 0%) (Figure 4a).

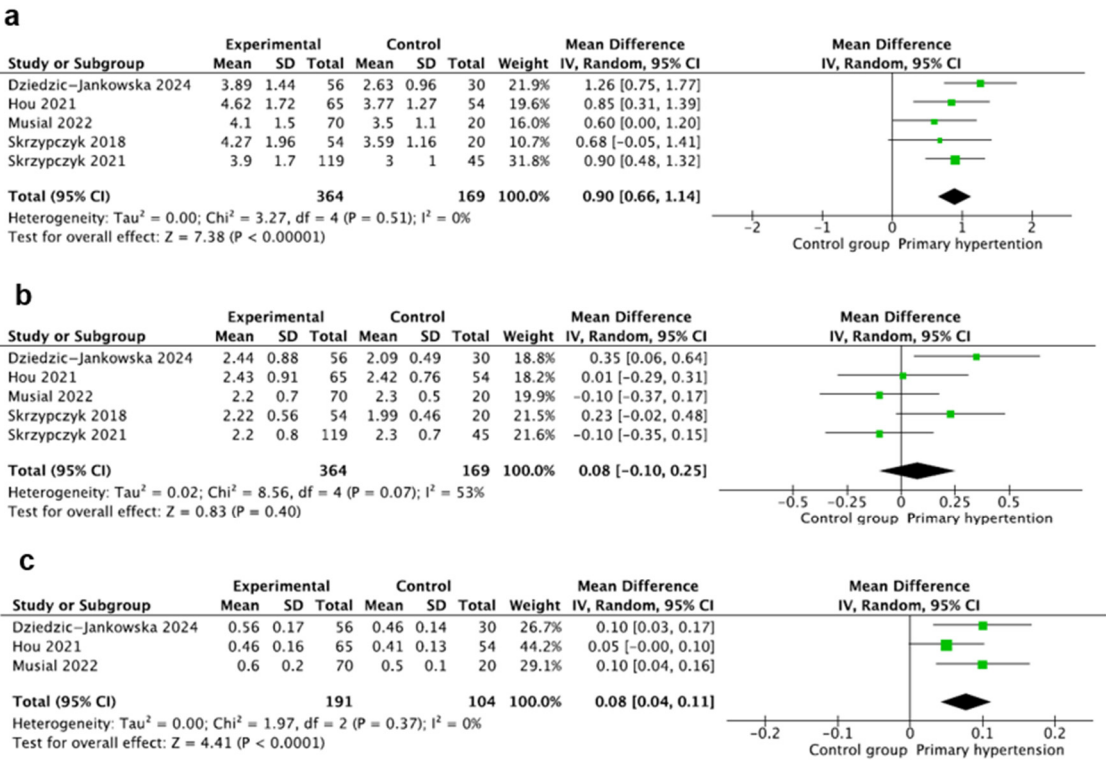


Figure 4. Meta-analysis of mean values of neutrophils (a), lymphocytes (b), and monocytes (c). [20,23–25,29].

3.7. Lymphocytes

This marker was also evaluated in five studies [20,23–25,29] including 533 participants, with 364 children with PH and 169 children in the control group. Lymphocyte counts were calculated using standard hematologic analyzers, expressed in (1000/μL), and reported as mean ± SD in all studies, except for the study by Jankowska-Dziedzic (medians and interquartile ranges (IQRs)) [29]. Pooled analysis of mean lymphocyte count showed no differences between the groups, where MD: 0.08 95%CI%: (−0.10–0.25). The heterogeneity of the studies was not significant, where I² = 53% (Figure 4b).

3.8. Monocytes

This marker was evaluated in three studies [20,23] including 265 participants, with 191 children with PH and 104 in the control group. Monocytes were calculated using standard hematologic analyzers, expressed in (1000/μL), and reported as mean ± SD

in two studies and as medians and IQR in one study [29]. The pooled result of mean monocytes was significantly higher in the PH group, where MD: 0.08 95CI%: (0.04–0.11), with heterogeneity, where $I^2 = 0\%$ (Figure 4c).

3.9. Platelets

This marker was evaluated in six studies [20,23–25,28,29] including 615 participants, with 421 children with PH and 195 children in the control group. Platelet counts were calculated using standard hematologic analyzers and expressed in ($1000/\mu\text{L}$) and reported as mean $\pm$ SD in three studies except for the studies by Wasilewska and Dziedzic-Jankowska, where the authors provided medians and mean and SD values were calculated using the Hozo method [17]. The pooled result of mean platelets was significantly higher in the PH group, where MD: 20.24 95CI%: (4.27–36.21), with significant heterogeneity, where $I^2 = 72\%$ (Figure 5a).

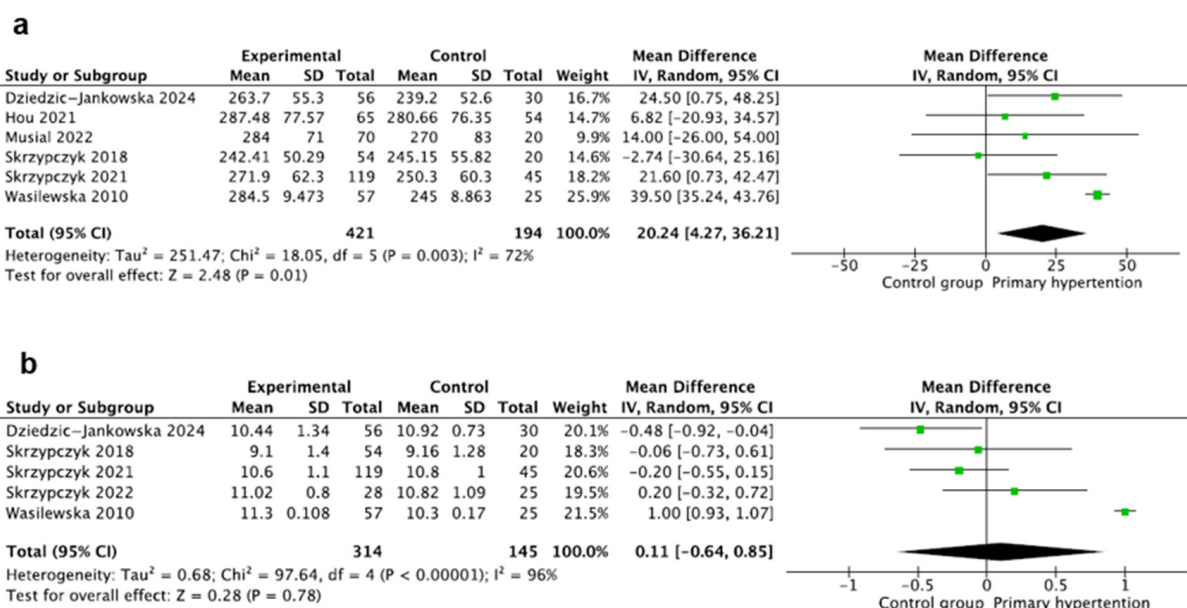


Figure 5. Meta-analysis of mean values of platelets (a) and mean platelet volume (MPV) (b) [20,23–26,28,29].

3.10. Mean Platelet Volume

This marker was evaluated in five studies [24–26,28,29] including 459 participants, with 314 children with PH and 145 healthy children. Mean platelet volume (MPV) was evaluated using standard hematologic analyzers and expressed in all studies as (fL). MPV was reported as mean $\pm$ SD except for the study by Wasilewska, where the authors again provided only medians, and mean, and SD values were calculated using the Hozo method [17]. The mean value of MPV was similar in both groups, where MD: 0.11 95%CI: (−0.64–0.85). There was also significant heterogeneity ($I^2 = 96\%$) (Figure 5b).

3.11. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

This marker was evaluated in six studies [20,23–26,29] including 586 participants, with 392 children with PH and 194 in the control group. In all the studies, NLR was calculated as a neutrophil count, i.e., lymphocyte count quotients with the counts evaluated using standard hematologic analyzers and reported as mean $\pm$ SD in all studies, except for the study by Dziedzic-Jankowska et al., where the authors reported medians and IQR [29]. The mean value of NLR was significantly increased in the hypertension group compared to controls, where MD: 0.48 95%CI: (0.34–0.62) and $I^2 = 0\%$ (Figure 6a).

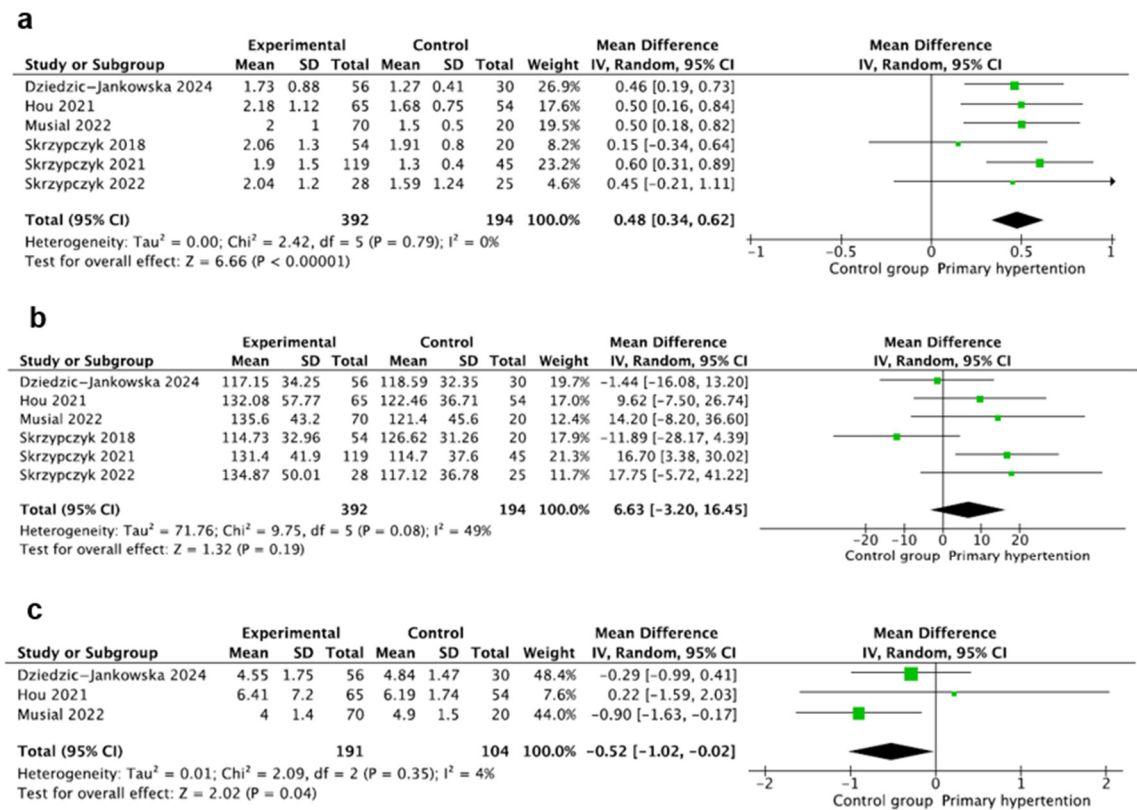


Figure 6. Meta-analysis of mean values of neutrophil-to-lymphocyte (NLR) (a), platelet-to-lymphocyte (PLR) (b), and lymphocyte-to-monocyte (MLR) ratios (c) [20,23–26,29].

3.12. Platelet-to-Lymphocyte Ratio

This marker was also evaluated in six studies [20,23–26,29] including 586 participants, with 392 children with PH and 194 in the control groups. In all the studies, PLR was calculated as a platelet count, i.e., lymphocyte count quotients with the counts evaluated using standard hematologic analyzers and reported as mean ± SD. Mean values of PLR were comparable in both groups, where MD: 6.63 95%CI: (−3.20–16.45). The heterogeneity was moderate, where $I^2 = 49\%$ (Figure 6b).

3.13. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio

This marker was evaluated in three studies [20,23,29] including 295 participants, with 191 children with PH and 104 in the control groups. In all the studies, LMR was calculated as a lymphocyte count, i.e., monocyte count quotients with the counts evaluated using standard hematologic analyzers and reported as mean ± SD. The mean value of LMR was significantly lower in the PH group compared to controls, where MD: −0.52 95%CI: (−1.02–−0.02) and $I^2 = 4\%$ (Figure 6c).

3.14. Additional Markers

The following markers were evaluated in single studies: white blood cell count (WBC), E-selectin, interleukin 18 (IL-18), macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α), MIP-1β, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), tumor necrosis factor α (TNFα), regulated on activation, normally T-expressed (RANTES), and angiogenin. WBC (7.65 ± 2.27 vs. 6.70 ± 1.71 (1000/μL); $p = 0.017$) [30], E-selectin (87.4 ± 28 vs. 65.4 ± 22 (ng/mL); $p = 0.001$) [19], MIP-1β (117.9 ± 140.6 vs. 58.3 ± 21.9 (pg/mL); $p = 0.04$) [22], and RANTES (19.7 ± 25.8 vs. 10.7 ± 10.6 (ng/mL); $p = 0.04$) [22] were significantly higher in patients with PH compared to healthy peers without differences in remaining markers.

4. Discussion

4.1. Summary of Main Findings

To the best of our knowledge, this is the first review summarizing the data on differences in the markers of subclinical inflammation between pediatric patients with primary hypertension and normotensive individuals. We included a satisfactory number of studies to draw reliable conclusions. Our results showed that pediatric patients with PH were characterized by significantly higher low-grade inflammation markers than healthy peers. Hs-CRP and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1), as well as simple complete blood count-derived parameters (neutrophil count, monocyte count, platelet count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio, were found to be higher, and lymphocyte-to-monocyte ratio lower, in pediatric patients with PH. However, we found no differences in interleukin 6 concentrations, lymphocyte count, PLR, and MPV values. Some of the markers were assessed only in single studies (E-selectin, IL-18, MIP-1 β , MIP-1 α , MCP-1, TNF- α , angiogenin, and RANTES), and their authors found significant differences between the groups in E-selectin [19], MIP-1 β , and RANTES [22].

4.2. Comparison with Other Studies

IL-6 is a protein secreted by macrophages in response to specific microbial molecules, referred to as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). IL-6 stimulates the inflammatory processes in many diseases, such as multiple sclerosis, diabetes mellitus, and atherosclerosis [30]. C-reactive protein (CRP) is a protein produced by hepatocytes in response to IL-6. Its physiological role is binding to lysophosphatidylcholine expressed on the surface of apoptotic and necrotic cells and some bacteria (e.g., *Streptococcus pneumoniae*) to activate the complement system [31]. CRP is a significant cardiovascular risk factor and correlates in adults with atherosclerosis burden and cardiovascular events. The meta-analysis by Jayedi et al. found that higher levels of hs-CRP and IL-6 were associated with the risk of developing hypertension [32]. Our results cannot be translated directly to this study because we could only analyze case-control studies without evaluating patients at different time points. Nevertheless, in our case, hs-CRP concentrations were higher in patients with PH, and we did not show differences for IL-6, but we could only include two studies in the meta-analysis. Based on the results of our meta-analysis and the results of studies in adults, we can conclude that hs-CRP concentration is an important, repeatable biomarker of hypertension and cardiovascular burden in children.

The increase in soluble forms of adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1, is an indicator of immune system activation and endothelial dysfunction. Their expression on endothelial cells rises in response to different pro-inflammatory stimuli. These molecules facilitate inflammatory cells' migration into tissues and promote negative sequelae, including atherosclerosis and hypertensive-mediated organ damage. Observational adult studies suggest that the concentration of adhesion molecules, especially ICAM-1, might predict cardiovascular outcome [33–36]. Similarly, although we evaluated only two studies in our analysis, we found both ICAM-1 and VCAM-1 to be significantly higher in the hypertensive group, making it a promising biomarker for PH in children.

Neutrophils and lymphocytes are crucial components of the immune system. Neutrophils are innate immunity cells that produce cytokines, chemokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. Conversely, lymphocytes, which are adaptive immunity cells, control immune response. Neutrophils and lymphocytes interact with each other; thus, their numbers and ratio indicate systemic inflammation [13]. Neutrophils can raise blood pressure by, among other things, generating reactive oxygen species (ROS), increasing endothelial permeability, and inducing vascular dysfunction [37]. On the other hand, a decrease in lymphocyte count is associated with a decline in overall health and stress on the

body. The lymphocyte pool represents different subpopulations with different effects on blood pressure. Th17 lymphocytes producing interleukin 17 increase renal sodium reabsorption [38]. Regulatory T lymphocytes lower blood pressure by showing anti-inflammatory effects and producing interleukin 10, which lowers blood pressure and restores endothelial function [39]. A meta-analysis involving twenty adult studies and one pediatric study [24] revealed that hypertensive patients had higher levels of NLR than normotensive individuals [13]. The same results were found in our pediatric data. Our meta-analysis and numerous findings in adults indicate that NLR and even neutrophil count alone may be an inexpensive, widely available additional marker of primary hypertension in developmental age patients.

Monocytes are another part of the innate immune system and play an essential role in the inflammatory reaction. Monocytes migrate from the bloodstream to tissues and differentiate into various immune cells, including dendritic cells, macrophages, and foam cells. This process triggers the secretion of pro-inflammatory cytokines, the production of matrix metalloproteinases, and the formation of reactive oxygen species. This finally leads to a chronic inflammatory response, endothelial cells, and insulin resistance. This eventually results in high blood pressure, diabetes, and obesity. Adult studies have found that reduced LMR is a risk factor for cardiovascular disease [40]. Recently, researchers analyzed data from 4706 patients from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and concluded that increased LMR is independently related to reduced all-cause mortality in patients with obese hypertension [41]. Of the papers we reviewed, monocytes were evaluated in only two studies. We showed that the total number of monocytes was higher and LMR was lower in children with PH. Further and prospective studies are needed to evaluate the usefulness of monocytes/LMR in children with PH.

Higher platelet counts might be both a result and a predisposing factor of inflammatory response. Megakaryocytes are stimulated by inflammatory cytokines and present accelerated proliferation and platelet production. On the other hand, platelets can release thromboxane and other mediators and promote the adhesion and migration of monocytes, which may cause increased inflammation and promote the progression of atherosclerosis [42]. Numerous meta-analyses revealed that elevated PLR was an independent predictor for poor prognosis in adults with both stable and unstable coronary disease [42–46]. Mean platelet volume (MPV), an indicator of platelet size, reflects platelet reactivity. Large platelets have increased aggregability and express more thromboxane and adhesion molecules. Higher MPV values have been found in adult patients with arterial hypertension [47]. Three meta-analyses of adult studies revealed that higher MPV values were associated with increased risk for preeclampsia [48], coronary artery disease [49], and cardiovascular events [50]. Our meta-analysis showed that pediatric patients with PH had higher platelet counts than their healthy peers. Otherwise, no statistically significant differences in PLR and MPV between hypertensive children and children with normal BP were revealed. However, significant heterogeneity between studies should be emphasized.

Other interesting papers on inflammation versus hypertension in children have been published in the last three years. We did not include these papers in our meta-analysis because the authors did not report the exclusion of secondary forms of hypertension in the children studied. Considering that secondary hypertension accounts for at least half of all cases in children [3,51], including these papers could have caused a significant bias. Huang et al., in a study of children with obstructive sleep apnea, showed surprisingly lower levels of TNF α and interleukin 17 in hypertensive patients compared to normotensive children. It is worth noting that in this study, the number of hypertensive children was only ten [52]. The analysis of the HELENA-CSS cohort revealed elevated concentrations of E-selectin, ICAM-1, interleukin 1, and TNF α in hypertensive patients [53]. In the NHANES cohort,

hypertensive patients were characterized by higher lymphocyte, neutrophil, monocyte, and platelet counts and higher systemic immune inflammation index (SII), NLR, PLR, and lower LMR [54].

Some studies have also analyzed clinical exponents of subclinical inflammation in association with arterial hypertension. Muñoz Aguilera et al. showed an association between periodontitis, a model of minor inflammation, and the risk of hypertension [55]. Single pediatric papers have shown similar associations between oral health and blood pressure [56,57].

The question is whether therapeutic interventions can lower inflammatory markers. Results regarding different treatment approaches on blood pressure are inconclusive, e.g., in the abovementioned meta-analysis on periodontitis and blood pressure [55]. Nevertheless, a meta-analysis by Takagi et al. revealed that treatment of hypertensive adults with telmisartan significantly reduced IL-6 and TNF α concentrations [58], and a meta-analysis by Soltani et al. showed that adherence to the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet statistically significantly reduced hs-CRP concentrations in adults [59]. Similarly, two meta-analyses found that non-pharmacological measures might have some impact on ICAM-1 and VCAM-1 concentrations in hypertensive adults [60,61]. Another meta-analysis showed that pentoxifylline use significantly reduced inflammatory markers (hs-CRP and TNF α , but not IL-6), but this did not affect systolic or diastolic blood pressure [62].

4.3. Strengths and Limitations

Our literature review involved a comprehensive literature search in the main databases. We implemented the recommendations of the PRISMA guidelines and guidelines from Cochrane Collaboration.

Our review has some limitations. Firstly, we included only case-control studies. All but one of the analyzed studies were performed in Poland. As many as 4/13 studies came from the center of the authors of this manuscript, which may be considered a potential conflict of interest or bias. However, this is how we know the same patients were not analyzed in several papers, and the laboratory methods were consistent. As mentioned in the Materials and Methods, the search strategy was prepared by an independent, recognized expert in the field. In addition, to further reduce the risk of bias, we asked three researchers unrelated to the project to independently review the search strategy, the rejected manuscripts (especially those rejected at the last stage), and the manuscripts included in the study. All experts were in agreement regarding the selection of papers for this meta-analysis.

We could not fully explore the effects of certain markers; this applies especially to IL-6, ICAM-1, and VCAM-1 (two studies for each marker). Moreover, we could not analyze numerous markers as they were evaluated only in single studies (e.g., E-selectin). Almost all studies had sample sizes of less than 100 participants, and the risk of effect overestimation is greater in studies with small sample sizes.

Furthermore, studies used different definitions of arterial hypertension and various protocols to exclude secondary forms of hypertension. Moreover, in most studies, hypertensive patients were characterized by a high proportion of overweight and obese patients, which is typical for primary hypertension in developmental age. There were no differences in body mass index between the PH and control groups in only three studies [18,19,27]. As there is a well-known association between obesity and subclinical inflammation [63], the latter must be considered as a potential bias. Also, hs-CRP, IL-6, and peripheral blood morphology were evaluated using different laboratory techniques.

Finally, there is a possibility that we may have missed publications (e.g., published in the local press in languages other than English). Still, in our opinion, this risk is very small.

4.4. Implications for Practice and Further Research

Our results suggest that the implementation of reliable, simple, cheap, repeatable inflammatory markers (i.e., complete blood count, hs-CRP) should be included in the routine evaluation of pediatric patients suspected of arterial hypertension. There is a need for cohort, observational studies examining these markers as predictors for the development of PH. Also, as PH poses a substantial risk for left ventricular hypertrophy and kidney and arterial damage, there is a need for studies evaluating the association between subclinical inflammation and hypertension-mediated organ damage. It is also necessary to assess the impact of therapeutic approaches on inflammatory status in children with PH. Single pediatric data suggest that normalization of blood pressure was associated with a drop in inflammatory markers [64].

5. Conclusions

This systematic review and meta-analysis showed that some low-grade inflammation markers were higher in pediatric patients with primary hypertension compared to healthy peers. Concentrations of hs-CRP, adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1), and complete blood count-derived parameters, such as neutrophil count, monocyte count, platelet count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio, were significantly higher in children with primary hypertension, while parameters such as the lymphocyte-to-monocyte ratio were significantly lower. These promising results could lead to validating and employing these markers as future tools for grading hypertension and monitoring antihypertensive treatment. However, the latter requires evaluation in adequately numbered and well-designed studies.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm14072319/s1>: Table S1: Search strategy; Table S2: Characteristics of the excluded trials (examples); Table S3: PRISMA 2020 checklist.

Author Contributions: Conceptualization, K.D.-J. and P.S.; methodology, M.K.; software, M.K.; validation, K.D.-J., M.K. and P.S.; formal analysis, P.S.; investigation, K.D.-J., M.K. and P.S.; resources, P.S.; data curation, P.S.; writing—original draft preparation, K.D.-J., M.K. and P.S.; writing—review and editing, P.S.; visualization, K.D.-J. and M.K.; supervision, P.S.; project administration, P.S.; funding acquisition, P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable. This systematic review does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Informed Consent Statement: Not applicable. This systematic review does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Data Availability Statement: All data relevant to this review are included in the article or uploaded as Supplementary Information.

Acknowledgments: The authors thank Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska (Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw) for her invaluable help in conducting the research and writing the article. The authors would like to thank Magdalena Koperny (Systematic Reviews Unit, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland) for preparing the search strategy and Beata Leszczyńska (Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw), Jan Łukasik (Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw), and Piotr Sobieraj (Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Diseases, Medical University of Warsaw) for independently reviewing the strategy and reviewing the manuscript selection process for this meta-analysis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Mancia, G.; Kreutz, R.; Brunström, M.; Burnier, M.; Grassi, G.; Januszewicz, A.; Muiesan, M.L.; Tsioufis, K.; Agabiti-Rosei, E.; Algharably, E.A.E.; et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* **2023**, *41*, 1874–2071. [\[PubMed\]](#)
- Song, P.; Zhang, Y.; Yu, J.; Zha, M.; Zhu, Y.; Rahimi, K.; Rudan, I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **2019**, *173*, 1154–1163. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gupta-Malhotra, M.; Banker, A.; Shete, S.; Hashmi, S.S.; Tyson, J.E.; Barratt, M.S.; Hecht, J.T.; Milewicz, D.M.; Boerwinkle, E. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am. J. Hypertens.* **2015**, *28*, 73–80. [\[PubMed\]](#)
- Symonides, B.; Jędrusik, P.; Artyszek, L.; Gryboś, A.; Dziliński, P.; Gaciong, Z. Different diagnostic criteria significantly affect the rates of hypertension in 18-year-old high school students. *Arch. Med. Sci.* **2010**, *6*, 689–694. [\[CrossRef\]](#)
- Litwin, M.; Feber, J.; Niemirska, A.; Michałkiewicz, J. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. *Pediatr. Nephrol.* **2016**, *31*, 185–194. [\[CrossRef\]](#)
- Madhur, M.S.; Eljovich, F.; Alexander, M.R.; Pitzer, A.; Ishimwe, J.; Van Beusecum, J.P.; Patrick, D.M.; Smart, C.D.; Kleyman, T.R.; Kingery, J.; et al. Hypertension: Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ. Res.* **2021**, *128*, 908–933. [\[CrossRef\]](#)
- Norlander, A.E.; Madhur, M.S.; Harrison, D.G. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med.* **2018**, *215*, 21–33. [\[CrossRef\]](#)
- Chrysoshoou, C.; Pitsavos, C.; Panagiotakos, D.B.; Skoumas, J.; Stefanadis, C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am. J. Hypertens.* **2004**, *17*, 568–573. [\[CrossRef\]](#)
- Mahmud, A.; Feely, J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* **2005**, *46*, 1118–1122. [\[CrossRef\]](#)
- McMaster, W.G.; Kirabo, A.; Madhur, M.S.; Harrison, D.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ. Res.* **2015**, *116*, 1022–1033. [\[CrossRef\]](#)
- Bhat, T.; Teli, S.; Rijal, J.; Bhat, H.; Raza, M.; Khoueiry, G.; Meghani, M.; Akhtar, M.; Costantino, T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **2013**, *11*, 55–59. [\[PubMed\]](#)
- Kurtul, A.; Ornek, E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology* **2019**, *70*, 802–818. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sarejloo, S.; Dehesh, M.; Fathi, M.; Khanzadeh, M.; Lucke-Wold, B.; Ghaedi, A.; Khanzadeh, S. Meta-analysis of differences in neutrophil to lymphocyte ratio between hypertensive and non-hypertensive individuals. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2023**, *23*, 283.
- Gackowska, L.; Michałkiewicz, J.; Niemirska, A.; Helmin-Basa, A.; Kłosowski, M.; Kubiszewska, I.; Obrycki, Ł.; Szalecki, M.; Wierzbicka, A.; Kułaga, Z.; et al. Loss of CD31 receptor in CD4+ and CD8+ T-cell subsets in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J. Hypertens.* **2018**, *36*, 2148–2156.
- Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71.
- Wells, G.; Shea, B.; O’Connell, D.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*; ScienceOpen, Inc.: Berlin, Germany, 2013.
- Wan, X.; Wang, W.; Liu, J.; Tong, T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med. Res. Methodol.* **2014**, *14*, 135.
- Garanty-Bogacka, B.; Syrenicz, M.; Syrenicz, A.; Gebala, A.; Lulka, D.; Walczak, M. Serum markers of inflammation and endothelial activation in children with obesity-related hypertension. *Neuro Endocrinol. Lett.* **2005**, *26*, 242–246.
- Głowińska-Olszewska, B.; Tołwińska, J.; Urban, M. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **2007**, *20*, 1125–1136.
- Hou, M.; Cao, L.; Ding, Y.; Chen, Y.; Wang, B.; Shen, J.; Zhou, W.; Huang, J.; Xu, Q.; Lv, H.; et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Increased and Associated with Left Ventricular Diastolic Function in Newly Diagnosed Essential Hypertension Children. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 576005.
- Kołąkowska, U.; Kuroczycka-Saniutycz, E.; Olański, W.; Wasilewska, A. Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents. *Curr. Pharm. Des.* **2018**, *24*, 3551–3557.
- Litwin, M.; Michałkiewicz, J.; Niemirska, A.; Gackowska, L.; Kubiszewska, I.; Wierzbicka, A.; Wawer, Z.T.; Janas, R. Inflammatory activation in children with primary hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2010**, *25*, 1711–1718. [\[PubMed\]](#)
- Musiał, K.; Bargenda-Lange, A.; Mazurkiewicz, P.; Gaik, M.; Gralec, S.; Zwolińska, D. Lymphocyte to monocyte ratio and blood pressure variability in childhood hypertension—a pilot study. *Pediatr. Res.* **2023**, *93*, 137–142. [\[PubMed\]](#)
- Skrzypczyk, P.; Przychodzień, J.; Bombińska, M.; Kaczmarska, Z.; Mazur, M.; Pańczyk-Tomaszewska, M. Complete blood count-derived inflammatory markers in adolescents with primary arterial hypertension: A preliminary report. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2018**, *43*, 434–441.

25. Skrzypczyk, P.; Zacharzewska, A.; Szyszka, M.; Ofiara, A.; Pańczyk-Tomaszewska, M. Arterial stiffness in children with primary hypertension is related to subclinical inflammation. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2021**, *46*, 336–343.
26. Skrzypczyk, P.; Bujanowicz, A.; Ofiara, A.; Szyszka, M.; Pańczyk-Tomaszewska, M. 24-hour central blood pressure and immune system activation in adolescents with primary hypertension—A preliminary study. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2022**, *47*, 160–167. [\[CrossRef\]](#)
27. Trojanek, J.B.; Niemirska, A.; Grzywa, R.; Wierzbička, A.; Obrycki, Ł.; Kułaga, Z.; Szalecki, M.; Michałkiewicz, J.; Litwin, M. Leukocyte matrix metalloproteinase and tissue inhibitor gene expression patterns in children with primary hypertension. *J. Hum. Hypertens.* **2020**, *34*, 355–363.
28. Wasilewska, A.; Tenderenda, E.; Taranta-Janusz, K.; Zoch-Zwierz, W. High-sensitivity CRP and mean platelet volume (MPV) in pediatric hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2010**, *25*, 1933.
29. Dziedzic-Jankowska, K.; Bujanowicz, A.; Szyszka, M.; Stelmaszczyk-Emmel, A.; Skrzypczyk, P. Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension. *Pediatr. Med. Rodz.* **2024**, *20*, 215–224.
30. Ridker, P.M.; Rane, M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* **2021**, *128*, 1728–1746. [\[CrossRef\]](#)
31. Pathak, A.; Agrawal, A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 943.
32. Jayedi, A.; Rahimi, K.; Bautista, L.E.; Nazarzadeh, M.; Zargar, M.S.; Shab-Bidar, S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: A meta-analysis of cohort studies. *Heart* **2019**, *105*, 686–692. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Demerath, E.; Towne, B.; Blangero, J.; Siervogel, R.M. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Ann. Hum. Biol.* **2001**, *28*, 664–678. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Hwang, S.J.; Ballantyne, C.M.; Sharrett, A.R.; Smith, L.C.; Davis, C.E.; Gotto, A.M., Jr.; Boerwinkle, E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* **1997**, *96*, 4219–4225. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Jude, E.B.; Douglas, J.T.; Anderson, S.G.; Young, M.J.; Boulton, A.J. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Eur. J. Intern. Med.* **2002**, *13*, 185–189. [\[CrossRef\]](#)
36. Schmidt, C.; Hulthe, J.; Fagerberg, B. Baseline ICAM-1 and VCAM-1 are increased in initially healthy middle-aged men who develop cardiovascular disease during 6.6 years of follow-up. *Angiology* **2009**, *60*, 108–114. [\[CrossRef\]](#)
37. Araos, P.; Figueroa, S.; Amador, C.A. The Role of Neutrophils in Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8536. [\[CrossRef\]](#)
38. Wilck, N.; Matus, M.G.; Kearney, S.M.; Olesen, S.W.; Forslund, K.; Bartolomaeus, H.; Haase, S.; Mähler, A.; Balogh, A.; Markó, L.; et al. Salt-responsive gut commensal modulates T(H)17 axis and disease. *Nature* **2017**, *551*, 585–589. [\[CrossRef\]](#)
39. Guzik, T.J.; Nosalski, R.; Maffia, P.; Drummond, G.R. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* **2024**, *21*, 396–416. [\[CrossRef\]](#)
40. Wang, Q.; Ma, J.; Jiang, Z.; Wu, F.; Ping, J.; Ming, L. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Medicine* **2017**, *96*, e7897. [\[CrossRef\]](#)
41. Wang, L.; Gao, J.; Liu, B.; Fu, Y.; Yao, Z.; Guo, S.; Song, Z.; Zhang, Z.; He, J.; Wang, C.; et al. The association between lymphocyte-to-monocyte ratio and all-cause mortality in obese hypertensive patients with diabetes and without diabetes: Results from the cohort study of NHANES 2001–2018. *Front. Endocrinol.* **2024**, *15*, 1387272. [\[CrossRef\]](#)
42. Li, W.; Liu, Q.; Tang, Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 40426.
43. Dong, G.; Huang, A.; Liu, L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Investig.* **2021**, *51*, e13386. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Pruc, M.; Peacock, F.W.; Rafique, Z.; Swieczkowski, D.; Kurek, K.; Tomaszewska, M.; Katipoglu, B.; Koselak, M.; Cander, B.; Szarpak, L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 6903. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Qiu, Z.; Jiang, Y.; Jiang, X.; Yang, R.; Wu, Y.; Xu, Y.; Cheng, X. Relationship Between Platelet to Lymphocyte Ratio and Stable Coronary Artery Disease: Meta-Analysis of Observational Studies. *Angiology* **2020**, *71*, 909–915.
46. Willim, H.A.; Harianto, J.C.; Cipta, H. Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Admission as a Predictor of In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol. Res.* **2021**, *12*, 109–116.
47. Varol, E.; Akcay, S.; Icli, A.; Yucel, H.; Ozkan, E.; Erdogan, D.; Ozaydin, M. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **2010**, *45*, 67–72.
48. Bellos, I.; Fitrou, G.; Pergialiotis, V.; Papantoniou, N.; Daskalakis, G. Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* **2018**, *13*, 174–180.
49. Sansanayudh, N.; Anothaisintawee, T.; Muntham, D.; McEvoy, M.; Attia, J.; Thakkinstian, A. Mean platelet volume and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *175*, 433–440.

50. Chu, S.G.; Becker, R.C.; Berger, P.B.; Bhatt, D.L.; Eikelboom, J.W.; Konkle, B.; Mohler, E.R.; Reilly, M.P.; Berger, J.S. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 148–156.
51. Wyszynska, T.; Cichocka, E.; Wieteska-Klimczak, A.; Jobs, K.; Januszewicz, P. A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatr* **1992**, *81*, 244–246. [[CrossRef](#)]
52. Huang, C.G.; Lin, W.N.; Hsin, L.J.; Fang, T.J.; Li, H.Y.; Lee, C.C.; Lee, L.A. Exploring the Interplay of Gut Microbiota and Systemic Inflammation in Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Impact on Blood Pressure Status: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 13344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Nogueira, M.D.A.; Braga, R.A.M.; Manios, Y.; Androutsos, O.; Molnár, D.; Polito, A.; Gómez-Martínez, S.; Béghin, L.; Widhalm, K.; Bueno, G.; et al. New indices in predicting cardiometabolic risk and its relation to endothelial dysfunction in adolescents: The HELENA study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2023**, *33*, 1037–1048. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Zhang, W.; Wang, Q.; Liu, H.; Hong, F.; Tang, Q.; Hu, C.; Xu, T.; Lu, H.; Ye, L.; Zhu, Y.; et al. Systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension in 8- to 17-year-old children and adolescents: A NHANES cross-sectional study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2025**, *35*, 103727. [[CrossRef](#)]
55. Muñoz Aguilera, E.; Suvan, J.; Buti, J.; Czesnikiewicz-Guzik, M.; Barbosa Ribeiro, A.; Orlandi, M.; Guzik, T.J.; Hingorani, A.D.; Nart, J.; D’Aiuto, F. Periodontitis is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Res.* **2020**, *116*, 28–39. [[CrossRef](#)]
56. Ostalska-Nowicka, D.; Paszyńska, E.; Dmitrzak-Węglarz, M.; Neyman-Bartkowiak, A.; Rabiega, A.; Zachwieja, J.; Nowicki, M. Dental caries-related primary hypertension in children and adolescents: Cross-sectional study. *Oral. Dis.* **2021**, *27*, 1822–1833. [[CrossRef](#)]
57. Paszynska, E.; Dmitrzak-Węglarz, M.; Ostalska-Nowicka, D.; Nowicki, M.; Gawriolek, M.; Zachwieja, J. Association of Oral Status and Early Primary Hypertension Biomarkers among Children and Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7981. [[CrossRef](#)]
58. Takagi, H.; Mizuno, Y.; Yamamoto, H.; Goto, S.N.; Umemoto, T. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens. Res.* **2013**, *36*, 368–373. [[CrossRef](#)]
59. Soltani, S.; Chitsazi, M.J.; Salehi-Abargouei, A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin. Nutr.* **2018**, *37*, 542–550. [[CrossRef](#)]
60. Ashoori, M.; Soltani, S.; Kolahdouz-Mohammadi, R.; Moghtaderi, F.; Clayton, Z.; Abdollahi, S. The effect of whole grape products on blood pressure and vascular function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2023**, *33*, 1836–1848.
61. Chen, Y.; Yuan, J.; Lei, X.; Cheng, Y.; Wei, X. Metabolic status and vascular endothelial structure in obese hypertensive patients treated with non-pharmacological therapies: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0279582.
62. Brie, D.; Sahebkar, A.; Penson, P.E.; Dinca, M.; Ursoniu, S.; Serban, M.C.; Zanchetti, A.; Howard, G.; Ahmed, A.; Aronow, W.S.; et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 2318–2329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Silva, L.R.; Stefanello, J.M.; Pizzi, J.; Timossi, L.S.; Leite, N. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev. Bras. Epidemiol.* **2012**, *15*, 804–816.
64. Litwin, M.; Niemirska, A.; Sladowska-Kozłowska, J.; Wierzbicka, A.; Janas, R.; Wawer, Z.T.; Wisniewski, A.; Feber, J. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2010**, *25*, 2489–2499.

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Katarzyna Dziedzic-Jankowska¹, Adam Bujanowicz², Michał Szyszka²,
Anna Stelmaszczyk-Emmel³, Piotr Skrzypczyk¹

Received: 23.11.2023

Accepted: 29.05.2024

Published: 27.09.2024

Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension

Subkliniczny stan zapalny u pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i nadciśnieniem białego fartucha

¹ Department of Paediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² Department of Paediatrics and Nephrology, Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³ Department of Laboratory Diagnostics and Clinical Immunology of Developmental Age, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: Piotr Skrzypczyk, Chair and Clinic of Paediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warsaw, Poland, e-mail: piotr.skrzypczyk@wum.edu.pl

doi <https://doi.org/10.15557/PiMR.2024.0031>

ORCID iDs

1. Adam Bujanowicz <https://orcid.org/0009-0007-1369-8304>

2. Michał Szyszka <https://orcid.org/0000-0002-7336-7327>

3. Anna Stelmaszczyk-Emmel <https://orcid.org/0000-0003-3667-1220>

4. Piotr Skrzypczyk <https://orcid.org/0000-0002-1959-8255>

Abstract

Introduction and objective: Evaluation of subclinical inflammation in patients with primary hypertension (PH) and white coat hypertension (WCH). **Materials and methods:** In 56 untreated paediatric patients with PH, 40 with WCH, and 30 healthy individuals (control group, CG), we evaluated high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin 18 (IL-18) levels, complete blood count-derived markers of inflammation, office and ambulatory blood pressure, and selected clinical and biochemical parameters. **Results:** hsCRP was significantly higher in PH patients compared to CG, and neutrophil and monocyte counts were significantly higher in PH and WCH patients compared to CG. Receiver operating characteristic analysis revealed good prognostic profiles for hsCRP, neutrophil, lymphocyte, monocyte, and platelet counts, as well as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-neutrophil ratio, and platelet-to-mean platelet volume ratio as predictors of the presence of PH. In multivariate analysis, monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and platelet count ($\beta = 0.217$, $\beta = 0.191$) were significant predictors of office diastolic blood pressure Z-score, while neutrophil count predicted 24 h systolic blood pressure Z-score ($\beta = 0.365$), MLR, lymphocyte count, IL-18, and NLR predicted 24 h diastolic blood pressure Z-score ($\beta = 0.305$, $\beta = 0.253$, $\beta = -0.197$, $\beta = -0.189$), and neutrophil count together with IL-18 predicted 24 h mean arterial pressure Z-score ($\beta = 0.210$, $\beta = -0.209$). **Conclusions:** 1. Patients with PH and WCH are characterised by similar levels of subclinical inflammation, which are significantly higher compared to healthy peers. 2. Complete blood count-derived indices, especially neutrophil count and MLR, can serve as important adjuncts to the clinical evaluation of paediatric patients with PH.

Keywords: children, inflammation, primary hypertension, white coat hypertension

Streszczenie

Wprowadzenie i cel: Ocena subklinicznego stanu zapalnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (NTP) i nadciśnieniem białego fartucha (BF). **Materiał i metoda:** U 56 nieleczonych pacjentów pediatrycznych z NTP, 40 z BF i 30 zdrowych dzieci (grupa kontrolna, GK) oceniono stężenie wysoko czułego białka C-reaktywnego (*high sensitivity C-reactive protein*, hsCRP) i interleukiny 18 (IL-18), markery stanu zapalnego na podstawie morfologii krwi, ciśnienie tętnicze gabinetowe i w pomiarze całodobowym oraz wybrane parametry kliniczne i biochemiczne. **Wyniki:** Stężenie hsCRP było istotnie wyższe u pacjentów z NTP w porównaniu z GK, liczba neutrofilów i monocytów była istotnie wyższa u pacjentów z NTP i BF w porównaniu z GK. Analiza krzywej ROC (*receiver operating characteristic*) wykazała dobry profil prognostyczny dla hsCRP, liczby neutrofilów, limfocytów, monocytów i płytek krwi, a także wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR), wskaźnika monocytowo-neutrofilowego oraz wskaźnika płytki krwi – średnia objętość płytki jako predyktorów NTP. W analizie wieloczynnikowej wskaźnik monocytowo-limfocytarny (*monocyte-to-lymphocyte ratio*, MLR) i liczba płytek krwi ($\beta = 0,217$, $\beta = 0,191$) były istotnymi predyktorami rozkurczowego ciśnienia gabinetowego, liczba neutrofili była predyktorem dla 24-godzinnego ciśnienia skurczowego ($\beta = 0,365$), MLR, liczba limfocytów, IL-18

i NLR – dla 24-godzinnego ciśnienia rozkurczowego ($\beta = 0,305$, $\beta = 0,253$, $\beta = -0,197$, $\beta = -0,189$), a liczba neutrofilów i IL-18 – dla 24-godzinnego ciśnienia średniego ($\beta = 0,210$, $\beta = -0,209$). **Wnioski:** 1. Pacjenci z NTP i BF charakteryzują się podobnym poziomem subklinicznego stanu zapalnego, istotnie wyższym w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. 2. Wskaźniki pochodne morfologii krwi, zwłaszcza liczba neutrofilów i wskaźnik MLR, mogą być istotnym uzupełnieniem oceny stanu klinicznego pacjentów pediatricznych z NTP.

Słowa kluczowe: dzieci, zapalenie, nadciśnienie tętnicze pierwotne, nadciśnienie białego fartucha

INTRODUCTION

The prevalence of arterial hypertension is estimated to be 4.0% among paediatric patients⁽¹⁾. Although the definition of arterial hypertension is based on office blood pressure measurements, both home blood pressure measurements (HBPM) and ambulatory blood pressure measurements (ABPM) have been found to correlate more strongly with hypertension-mediated organ damage (HMOD) in children and hard end-points in adults⁽²⁾. ABPM enables the evaluation of blood pressure across different periods, providing data that can be used to calculate nighttime blood pressure dipping, morning blood pressure surge, indirect markers of arterial stiffness, and finally, various indices of blood pressure variability⁽³⁾. HBPM and ABPM are especially useful in differentiating patients with sustained hypertension from those with intermediate conditions like white coat hypertension (WCH) and masked hypertension (MH). Interestingly, children and adolescents with WCH and MH were found to be commonly affected by HMOD (e.g. left ventricular hypertrophy)⁽⁴⁾.

Recent data suggest that essential primary hypertension (PH) accounts for approximately half of hypertensive cases during the developmental period. Primary hypertension (PH) is a complex disease emerging from numerous causative factors⁽⁵⁾. Studies over the last few years have highlighted the significant role of subclinical, low-grade inflammation in the pathogenesis of PH and HMOD in adults and children^(6,7). Experimental and clinical data suggest that even a slight rise in blood pressure leads to endothelial damage and the release of neoantigens, triggering immune system activation. An interplay between the immune system, renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), sympathetic system, vitamin D, and salt sensitivity has been revealed in both experimental and clinical studies⁽⁸⁾.

Subclinical inflammation can be evaluated through the concentration of inflammatory mediators (e.g. interleukins) or precise inflammatory indicators (e.g. high-sensitivity C-reactive protein – hsCRP). Numerous studies have suggested that neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet count, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), as well as mean platelet volume (MPV), are associated with cardiovascular diseases such as acute coronary syndromes, heart failure, and hypertension⁽⁹⁾. Conversely, hsCRP elevation has been observed in adult hypertensive patients and was found to be an independent predictor of cardiovascular sequelae⁽¹⁰⁾. Recent data suggest that interleukin 18 (IL-18)

can be involved in the pathogenesis of primary hypertension, non-dipping pattern of hypertension, and HMOD like common carotid artery intima–media thickness^(11,12).

The world literature lacks comparisons of the severity of subclinical inflammation in paediatric patients with PH and WCH. Additionally, there are no data assessing the detailed relationship between inflammation and ABPM recordings. Therefore, our goals were:

1. To assess subclinical inflammation in paediatric patients with PH and WCH compared to healthy peers.
2. To evaluate the usefulness of determining subclinical inflammation in children with PH and WCH for clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively analysed all patients hospitalised in one tertiary centre of paediatric nephrology due to suspicion of arterial hypertension in 2017–2021. The inclusion criterion for the PH group was arterial hypertension diagnosed according to the European Society of Hypertension (ESH) guidelines⁽²⁾ and confirmed by ABPM. The inclusion criteria for the WCH group were clinical suspicion of arterial hypertension based on elevated office measurements and exclusion of arterial hypertension by ABPM⁽²⁾. The control group (CG) comprised a total of 30 age- and sex-matched healthy children. The exclusion criteria for all participants were lack of consent to participate in the study, acute and chronic inflammatory conditions, known allergic diseases, chronic kidney disease, congenital or acquired heart defects or heart failure, and – for the PH group – secondary forms of hypertension and pharmacological antihypertensive treatment. In all study participants, potential sources of inflammation that could have influenced the results were analysed on the basis of medical records (physical examination and history). Such patients were excluded from the analysis. The flowchart of patients is presented in Fig. 1.

The researchers obtained approval from the local bioethics committee to conduct the study (approval No. KB/58/2016, 15 March 2016, amendment No. KB/53/A2023, 12 June 2023). All procedures involving human participants were carried out in accordance with the highest ethical standards of the institutional research committee and complied with the Declaration of Helsinki on the treatment of human subjects and its later amendments. All participants and their legal representatives signed informed consent before entering the study.

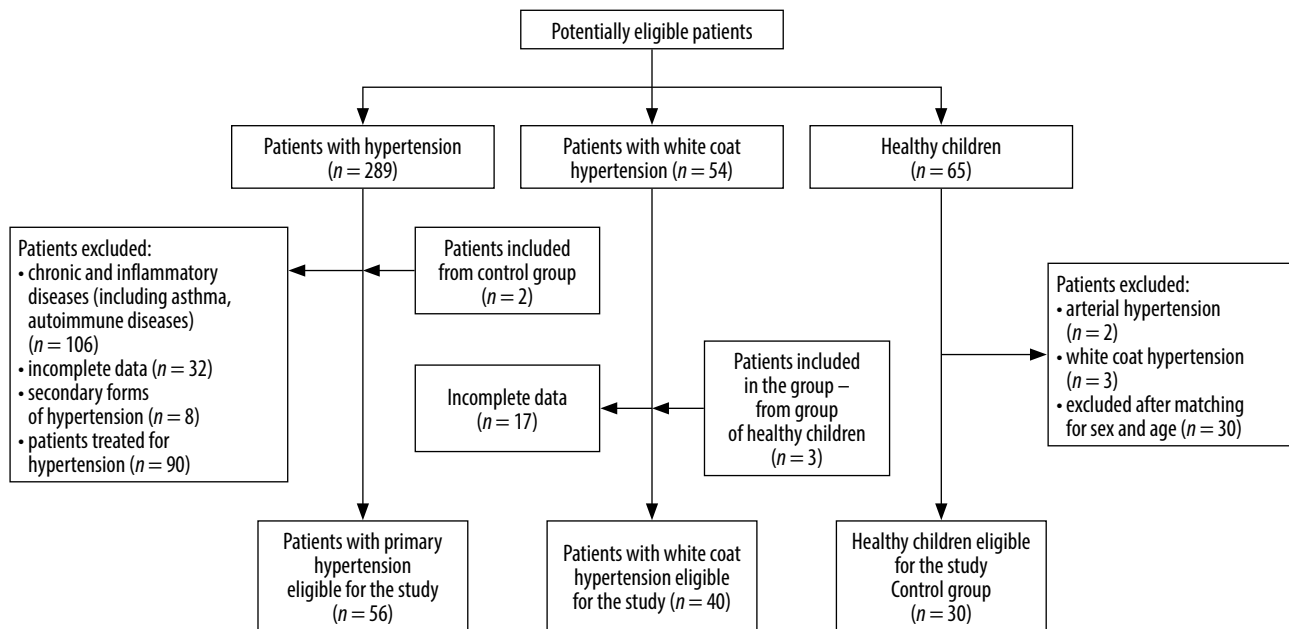


Fig. 1. Flowchart of patients included in the study

All examinations were performed upon admission based on the same protocol. The following clinical parameters were assessed: age, sex (male/female), duration of arterial hypertension, duration of pregnancy, and birth weight. Basic anthropometric parameters, such as height, weight, and body mass index (BMI) were analysed and expressed as Z-scores⁽¹³⁾. Overweight and obesity were classified according to World Health Organization definitions: BMI in the $\geq 85^{\text{th}}$ and $< 95^{\text{th}}$ percentiles for overweight, and BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for obesity.

Peripheral office systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) was measured oscillometrically using Welch Allyn VSM Patient Monitor 300 (Welch Allyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA) [mm Hg] according to the ESH 2016 guidelines⁽²⁾ and expressed as [mm Hg] and as Z-scores⁽¹⁴⁾. Also, office pulse pressure (PP) was calculated for all patients using the formula: $PP = SBP - DBP$ [mm Hg]. Suntech Oscar 2 oscillometric device (SunTech Medical, Inc., Morrisville, NC, USA) was used to evaluate 24-hour blood pressure parameters. The following parameters of ambulatory blood pressure recordings were analysed⁽¹⁵⁾: systolic, diastolic, and mean blood pressure during 24 hours (SBP, DBP, mean arterial pressure – MAP, 24 h) expressed as [mm Hg] and Z-scores⁽¹⁵⁾, SBP and DBP loads (SBPL, DBPL) during 24 hours expressed as [%], pulse pressure (PP) defined as the difference between SBP and DBP during 24 hours, SBP and DBP dipping (SBP DIP, DBP DIP) defined as the difference between mean daytime blood pressure and mean nighttime blood pressure expressed as a percentage of the daytime value, ambulatory arterial stiffness index (AASI) defined as 1 minus the regression slope of diastolic over SBP values as recorded by the ABPM⁽¹⁶⁾, and morning blood pressure surge defined as morning blood pressure (mean blood pressure during the first 2 hours after

wake-up) minus pre-waking blood pressure (2 hours average blood pressure before wake-up).

The level of subclinical inflammation was evaluated using serum inflammatory indices and blood complete-blood count mediators. Blood samples were collected after two hours in an upright position in the morning (between 7 am and 10 am) after a 12-hour fasting period in a eu-volemic state according to our local protocol. All patients were advised to follow a normal sodium diet at least seven days before admission. Complete blood count (CBC) was performed using Coulter LH 780 haematologic analyser (Sysmex XN-1000, Sysmex Corporation, Kobe, Japan), and the following CBC-derived inflammatory indicators were evaluated: neutrophil count (NEU; 1000/ μ L), lymphocyte count (LYM; 1000/ μ L), platelet count (PLT; 1000/ μ L), mean platelet volume (MPV; fL), and neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and platelet-to-mean platelet volume ratios (NLR, PLR, MLR, and platelet-to-MPV ratio – PMPVR). Blood for hsCRP and IL-18 evaluation was allowed to clot, then promptly centrifuged under controlled conditions and frozen at -80°C . The levels of hsCRP [mg/L] and IL-18 [pg/mL] were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay method (DRG[®] CRP, HS C-Reactive Protein Catalog Number EIA-3954, DRG International Inc., Springfield, NJ, USA and Human IL-18 ELISA Kit, Catalogue Number BMS267-2, ThermoFisher Scientific, Austria, Vienna) using Biochrom Asys UVM 340 Scanning Microplate Reader (Biochrom Ltd., Cambridge, UK).

Other parameters evaluated from peripheral blood included those assessed by standard local laboratory methods [dry chemistry (VITROS 5600, Ortho Clinical Diagnostics, USA)]: serum creatinine [mg/dL], urea [mg/dL], uric acid [mg/dL], lipid profile: total, high-density lipoprotein

Parameter	Primary hypertension	White coat hypertension	Control group	p
Number of patients [n]	56	40	30	–
Age [years]	15.3 (13.9–16.8)	15.9 (12.3–17.3)	14.5 (13.8–15.9)	0.411
Sex [M/F]	40/16	25/15	19/11	0.596
Height [cm]	171.8 ± 12.4	166.4 ± 14.7	168.1 ± 7.3	0.092
Height Z-score	0.76 ± 0.99	0.54 ± 1.07	0.38 ± 0.80	0.209
Weight [kg]	78.7 ± 19.5	67.1 ± 21.2	57.3 ± 7.8	<0.001 ^{1,2,3}
Weight Z-score	1.61 ± 0.92	1.01 ± 1.19	0.30 ± 0.72	<0.001 ^{1,2,3}
BMI [kg/m ²]	26.4 ± 4.9	23.8 ± 4.8	20.2 ± 2.2	<0.001 ^{1,2,3}
BMI Z-score	1.47 ± 0.86	0.98 ± 1.26	0.13 ± 0.72	<0.001 ^{1,2,3}
Birth weight [g]	3201.1 ± 634.9	3427.7 ± 429.2	3435.4 ± 416.2	p = 0.180
Weeks of gestation [week]	40 (40–40)	40 (39–40)	40 (40–40)	0.830
Creatinine [mg/dL]	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.364
Urea [mg/dL]	26.4 ± 5.7	27.1 ± 5.9	25.1 ± 5.5	0.369
GFRs [mL/min/1.73 m ²]	93.3 (84.9–113.8)	95.5 (87.9–106.7)	100.9 (88.8–112.9)	0.834
Uric acid [mg/dL]	6.1 ± 1.5	5.7 ± 1.5	5.1 ± 1.1	0.008 ²
Total cholesterol [mg/dL]	157.5 (145.5–179)	160.0 (137–185)	152.0 (133–182)	0.568
LDL cholesterol [mg/dL]	86.7 (69.5–105.7)	86.9 (69.2–111)	79.4 (64.6–109)	0.527
HDL cholesterol [mg/dL]	50.7 ± 12.9	49.7 ± 11.9	57.8 ± 11.1	0.014 ^{2,3}
Triglyceride [mg/dL]	101.5 (65.5–144)	90.0 (63.5–139)	56.0 (50–78)	<0.001 ^{1,3}
ACR [mg/g]	7.7 (5–11.4)	5.6 (3.3–12.6)	7.3 (4–11.8)	0.388

M – male; **F** – female; **BMI** – body mass index; **GFRs** – glomerular filtration rate according to Schwartz formula; **LDL** – low-density lipoprotein; **HDL** – high-density lipoprotein; **ACR** – albumin-to-creatinine ratio.
¹ Primary hypertension vs. white-coat hypertension.
² Primary hypertension vs. control group.
³ White coat hypertension vs. control group.

Tab. 1. Clinical and biochemical parameters in the study group

Inflammatory indicator	Primary hypertension	White coat hypertension	Control group	p
hsCRP [mg/L]	2.9 (1.5–7.3)	1.4 (0.6–6.0)	0.9 (0.5–1.9)	0.002 ¹
IL-18 [pg/mL]	74.7 (21.6–130.4)	70.2 (19.7–115.9)	91.3 (43.7–117.5)	0.514
Neutrophils [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	3.89 ± 1.44	3.40 ± 1.75	2.63 ± 0.96	0.001 ^{1,2}
Monocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.53 (0.45–0.65)	0.50 (0.40–0.63)	0.44 (0.34–0.53)	0.026 ^{1,2}
Lymphocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	2.31 (1.90–2.71)	2.03 (1.59–2.46)	2.05 (1.70–2.38)	0.087
Platelets [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	254.0 (227.0–297.0)	247.0 (203.5–278.5)	234.0 (215–258)	0.215
Mean platelet volume (MPV) [fL]	10.44 ± 1.34	10.52 ± 1.59	10.92 ± 0.73	0.253
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	1.52 (1.22–2.0)	1.30 (1.07–1.88)	1.29 (0.92–1.55)	0.055
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)	117.15 ± 34.25	129.09 ± 55.91	118.59 ± 32.35	0.362
Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR)	0.25 ± 0.08	0.27 ± 0.13	0.22 ± 0.06	0.146
Monocyte-to-neutrophil ratio (MNR)	0.15 (0.11–0.19)	0.17 (0.13–0.20)	0.18 (0.14–0.22)	0.149
Platelet-to-MPV ratio (PMPVR) [10^{12}]	24.92 (20.85–30.09)	23.19 (18.03–28.86)	21.50 (19.8–23.45)	0.088

hsCRP – high sensitivity C-reactive protein; **IL-18** – interleukin 18.
¹ Primary hypertension vs. control group.
² White-coat hypertension vs. control group.

Tab. 2. Inflammatory markers in the study group

(HDL), and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol [mg/dL], triglycerides [mg/dL], morning urinary albumin [mg/L], and creatinine [mg/dL] with calculation of the albumin-creatinine ratio [mg/g]. In all participants, the estimated glomerular filtration rate (GFR_s) was calculated according to the 2009 abbreviated Schwartz formula: $\text{GFR}_s = 0.413 \times \text{height [cm]} / \text{serum creatinine [mg/dL]} [\text{mL/min/1.73 m}^2]$ ⁽¹⁷⁾. Albumin-creatinine ratios ≥ 30 mg/g were considered abnormal⁽²⁾, and uric acid >5.5 mg/dL was

considered elevated, according to Feig et al.⁽¹⁸⁾. Due to the retrospective nature of the study, three sets of data were incomplete: urinary albumin excretion ($n = 120$), duration of pregnancy ($n = 100$), and birth weight ($n = 74$).

Statistical data were analysed using Dell Statistica 13.0 PL software (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). The normality of data distribution was analysed with the Shapiro–Wilk test. Data were reported as absolute numbers, mean ± standard deviation (SD) (for normally distributed

Blood pressure	Primary hypertension	White coat hypertension	Control group	p
Office SBP [mm Hg]	141.7 ± 10.2	131.1 ± 11.2	113.5 ± 7.6	<0.001 ^{1,2,3}
Office SBP Z-score	2.26 ± 0.90	1.56 ± 1.06	−0.15 ± 0.81	<0.001 ^{1,2,3}
Office DBP [mm Hg]	83.1 ± 10.2	80.0 ± 9.1	65.1 ± 5.8	<0.001 ^{2,3}
Office DBP Z-score	2.39 ± 1.39	2.03 ± 1.28	−0.01 ± 0.81	<0.001 ^{2,3}
Office pulse pressure [mm Hg]	58.6 ± 9.8	51.1 ± 9.1	48.3 ± 6.1	<0.001 ^{1,2}
24 h ABPM SBP [mm Hg]	134.6 ± 5.3	119.5 ± 6.3	113.4 ± 5.9	<0.001 ^{1,2,3}
24 h ABPM SBP Z-score	2.34 ± 0.86	0.53 ± 0.73	−0.31 ± 0.68	<0.001 ^{1,2,3}
24 h ABPM DBP [mm Hg]	72.2 ± 7.1	67.6 ± 4.0	62.7 ± 3.8	<0.001 ^{1,2,3}
24 h ABPM DBP Z-score	0.77 ± 1.27	0.00 ± 0.78	−0.91 ± 0.74	<0.001 ^{1,2,3}
24 h ABPM MAP [mm Hg]	92.2 ± 6.3	84.1 ± 4.2	75.9 ± 4.7	<0.001 ^{1,2,3}
24 h ABPM MAP Z-score	1.52 ± 1.26	0.23 ± 0.68	−1.05 ± 0.68	<0.001 ^{1,2,3}
PP 24 h [mm Hg]	62.4 ± 7.2	52.0 ± 5.8	50.9 ± 5.4	<0.001 ^{1,2}
HR [bpm]	80.6 ± 12.8	81.9 ± 12.1	77.4 ± 9.5	0.365
24 h HR Z-score	−0.22 ± 1.39	−0.21 ± 1.24	−0.66 ± 1.35	0.287
SBPL/24 h [%]	57.8 ± 19.4	16.9 ± 10.6	7.8 ± 6.2	<0.001 ^{1,2,3}
DBPL/24 h [%]	20.5 (12.5–36.5)	10.0 (5.5–16)	3.0 (1–6)	<0.001 ^{1,2,3}
SBP DIP [%]	11.8 ± 5.5	11.6 ± 4.9	12.9 ± 4.3	0.509
DBP DIP [%]	16.4 ± 8.6	17.6 ± 7.5	19.6 ± 7.0	0.203
Morning BP surge [mm Hg]	10.9 ± 12.0	13.4 ± 8.1	15.2 ± 8.1	0.141
AASI	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.141

SBP – systolic blood pressure; **DBP** – diastolic blood pressure; **ABPM** – ambulatory blood pressure monitoring; **MAP** – mean arterial pressure; **PP** – pulse pressure; **HR** – heart rate; **bpm** – beats per minute; **SBPL** – systolic blood pressure level; **DBPL** – diastolic blood pressure level; **DIP** – dipping; **BP** – blood pressure; **AASI** – ambulatory arterial stiffness index.
¹ Primary hypertension vs. white-coat hypertension.
² Primary hypertension vs. control group.
³ White-coat hypertension vs. control group.

Tab. 3. Office and ambulatory blood pressure in the study group

data), or median value and interquartile range (IQR) (for data with non-normal distribution). The sample size estimated based on the available literature with a statistical power of 0.8, $p = 0.05$, and an effect size of 0.50 had to be at least 30. The following tests were used (depending on the distribution of variables): Student's *t*-test, *U* Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, ANOVA test [with post-hoc analysis using least significant difference (LSD) Fisher test], Pearson's linear correlation, Spearman rank correlation, chi-square test, Fisher's exact test, and receiver operating characteristic (ROC) analysis. Multivariate analysis was performed using a general multivariate regression model (GLM). Parameters that correlated blood pressure in univariate analysis with p below 0.10 were included in the model. A p -value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The basic clinical parameters and results of key laboratory tests for the examined groups are presented in Tab. 1. There was no significant difference between children with PH, WCH, and CG regarding age and sex. Body weight,

body weight Z-score, BMI, and BMI Z-score were significantly higher in children with PH compared to those with WCH and CG. All four of these anthropometric variables were higher in WCH patients compared to those with CG. There were 19 (33.9%) overweight and 17 (30.4%) obese children in the PH group and 16 (40.0%) and 8 (20.0%) in the WCH group, respectively. In the hypertensive group, the median duration of arterial hypertension was 7 (IQR: 2.5–17.0) months. The groups did not differ in kidney function, and all children had normal GFR. Uric acid levels were significantly higher in patients with PH compared to healthy children. Thirty-four (50.6%) patients with PH and 21 (52.5%) patients with WCH had elevated serum uric acid. There was no difference between the groups in total cholesterol and LDL cholesterol levels. HDL cholesterol levels were significantly lower, and triglyceride levels were significantly higher in patients with PH and WCH compared to healthy children.

The inflammatory markers are shown in Tab. 2. The concentration of hsCRP was significantly higher in children with PH compared to the control group. Neutrophil and monocyte counts were significantly higher in the groups with PH and WCH compared to the control group. The groups did not exhibit significant differences in concentrations

Parameter	SBP Z-score	DBP Z-score	ABPM SBP 24 h Z-score	ABPM DBP 24 h Z-score	ABPM MAP 24 h Z-score
Age [years]	$R = -0.183$ $p = 0.040$	$R = -0.002$ $p = 0.985$	$R = -0.081$ $p = 0.366$	$R = -0.006$ $p = 0.994$	$R = -0.077$ $p = 0.932$
BMI Z-score	$R = 0.316$ $p < 0.001$	$R = 0.234$ $p = 0.008$	$R = 0.347$ $p < 0.001$	$R = 0.191$ $p < 0.032$	$R = 0.265$ $p < 0.003$
Weeks of gestation [weeks]	$R = 0.140$ $p = 0.164$	$R = -0.011$ $p = 0.916$	$R = -0.104$ $p = 0.305$	$R = -0.037$ $p = 0.715$	$R = -0.012$ $p = 0.904$
Birth weight [g]	$R = -0.152$ $p = 0.196$	$R = -0.027$ $p = 0.819$	$R = -0.203$ $p = 0.083$	$R = -0.068$ $p = 0.565$	$R = -0.082$ $p = 0.486$
Duration of hypertension [months]	$R = 0.295$ $p = 0.001$	$R = 0.147$ $p = 0.100$	$R = 0.173$ $p = 0.053$	$R = 0.050$ $p = 0.576$	$R = 0.173$ $p = 0.052$
hsCRP [mg/L]	$R = 0.147$ $p = 0.100$	$R = 0.097$ $p = 0.282$	$R = 0.173$ $p = 0.053$	$R = 0.086$ $p = 0.338$	$R = 0.150$ $p = 0.093$
IL-18 [pg/mL]	$R = 0.027$ $p = 0.764$	$R = -0.050$ $p = 0.579$	$R = -0.965$ $p = 0.283$	$R = -0.206$ $p = 0.020$	$R = -0.194$ $p = 0.030$
Neutrophils [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	$R = 0.172$ $p = 0.239$	$R = 0.239$ $p = 0.007$	$R = 0.290$ $p = 0.001$	$R = 0.342$ $p < 0.001$	$R = 0.330$ $p < 0.001$
Monocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	$R = 0.153$ $p = 0.087$	$R = 0.235$ $p = 0.008$	$R = 0.225$ $p = 0.012$	$R = 0.258$ $p = 0.004$	$R = 0.222$ $p = 0.012$
Lymphocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	$R = 0.099$ $p = 0.268$	$R = 0.022$ $p = 0.805$	$R = 0.215$ $p = 0.016$	$R = 0.178$ $p = 0.046$	$R = 0.186$ $p = 0.037$
Platelets [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	$R = 0.151$ $p = 0.091$	$R = 0.188$ $p = 0.035$	$R = 0.192$ $p = 0.031$	$R = 0.261$ $p = 0.003$	$R = 0.256$ $p = 0.004$
MPV [fL]	$R = -0.110$ $p = 0.219$	$R = -0.135$ $p = 0.131$	$R = -0.105$ $p = 0.243$	$R = -0.082$ $p = 0.361$	$R = -0.152$ $p = 0.089$
NLR	$R = 0.095$ $p = 0.288$	$R = 0.209$ $p = 0.019$	$R = 0.085$ $p = 0.343$	$R = 0.200$ $p = 0.027$	$R = 0.179$ $p = 0.045$
PLR	$R = 0.500$ $p = 0.579$	$R = 0.155$ $p = 0.083$	$R = -0.046$ $p = 0.609$	$R = 0.069$ $p = 0.445$	$R = 0.054$ $p = 0.552$
MLR	$R = 0.093$ $p = 0.301$	$R = 0.234$ $p = 0.008$	$R = 0.017$ $p = 0.853$	$R = 0.140$ $p = 0.118$	$R = 0.103$ $p = 0.252$
MNR	$R = -0.074$ $p = 0.409$	$R = -0.124$ $p = 0.168$	$R = -0.182$ $p = 0.041$	$R = -0.192$ $p = 0.031$	$R = -0.197$ $p = 0.027$
PMPVR [10^{12}]	$R = 0.182$ $p = 0.041$	$R = 0.222$ $p = 0.012$	$R = 0.198$ $p = 0.026$	$R = 0.241$ $p = 0.007$	$R = 0.272$ $p = 0.002$
Uric acid [mg/dL]	$R = 0.095$ $p = 0.291$	$R = 0.184$ $p = 0.039$	$R = 0.135$ $p = 0.131$	$R = 0.234$ $p = 0.009$	$R = 0.186$ $p = 0.037$
Total cholesterol [mg/dL]	$R = 0.074$ $p = 0.411$	$R = 0.176$ $p = 0.048$	$R = 0.031$ $p = 0.734$	$R = 0.145$ $p = 0.106$	$R = 0.058$ $p = 0.518$
LDL cholesterol [mg/dL]	$R = 0.018$ $p = 0.845$	$R = 0.128$ $p = 0.154$	$R = -0.003$ $p = 0.978$	$R = 0.093$ $p = 0.300$	$R = 0.011$ $p = 0.905$
HDL cholesterol [mg/dL]	$R = -0.049$ $p = 0.584$	$R = -0.049$ $p = 0.583$	$R = 0.583$ $p = -0.080$	$R = -0.075$ $p = 0.405$	$R = -0.081$ $p = 0.370$
Triglycerides [mg/dL]	$R = 0.226$ $p = 0.011$	$R = 0.234$ $p = 0.008$	$R = 0.187$ $p = 0.036$	$R = 0.261$ $p = 0.003$	$R = 0.233$ $p = 0.009$
ACR [mg/g]	$R = -0.019$ $p = 0.835$	$R = -0.043$ $p = 0.644$	$R = -0.008$ $p = 0.932$	$R = -0.036$ $p = 0.694$	$R = 0.004$ $p = 0.963$

SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; ABPM – ambulatory blood pressure monitoring; MAP – mean arterial pressure; BMI – body mass index; hsCRP – high sensitivity C-reactive protein; IL-18 – interleukin 18; MPV – mean platelet volume; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR – platelet-to-lymphocyte ratio; MLR – monocyte-to-lymphocyte ratio; MNR – monocyte-to-neutrophil ratio; PMPVR – platelet-to-MPV ratio; LDL – low-density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein; ACR – albumin-to-creatinine ratio.

Tab. 4. Correlation coefficients of blood pressure in the studied children

of the remaining inflammatory markers, including IL-18. We combined children with PH and WCH and divided them into subgroups of lean patients ($n = 36$, 26 males, 10 females) and overweight/obese patients ($n = 60$, 39 males, 21 females). Lean patients were significantly older (median value – 16.2, IQR: 14.5–17.4 vs. median value – 14.8, IQR: 12.5–16.6 [years], $p = 0.013$) and had significantly lower

lymphocyte counts (median value – 2.00, IQR: 1.70–2.38 vs. median value – 2.31, IQR: 1.93–2.77 [$\times 10^3/\mu\text{L}$], $p = 0.011$) compared to overweight/obese patients. There were no other significant differences in markers of inflammation between the subgroups.

Office and ambulatory blood pressure in the studied children is presented in Tab. 3. All blood pressure indices,

Parameter	AUC (95 CI)	<i>p</i>	Inflammatory marker cut-off value	Sensitivity	Specificity	ACC
hsCRP [mg/L]	0.668	0.0005	1.50	0.750	0.600	0.667
IL-18 [pg/mL]	0.526	0.6210	14.82	0.857	0.250	0.587
MPV [fL]	0.548	0.3519	10.00	0.786	0.339	0.587
Neutrophils [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.691	0.0001	3.48	0.589	0.757	0.683
Monocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.622	0.0148	0.49	0.696	0.586	0.635
Lymphocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.615	0.0230	2.26	0.536	0.671	0.611
Platelets [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.606	0.0364	274.00	0.446	0.771	0.627
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	0.619	0.0181	1.34	0.679	0.543	0.603
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)	0.511	0.8303	89.36	0.843	0.268	0.587
Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR)	0.529	0.5841	0.23	0.589	0.557	0.571
Monocyte-to-neutrophil ratio (MNR)	0.617	0.0204	0.17	0.571	0.625	0.595
Platelet-to-MPV ratio (PMPVR) [10^{12}]	0.606	0.0370	22.68	0.643	0.586	0.611

AUC – area under curve; CI – confidence interval; ACC – accuracy; hsCRP – high sensitivity C-reactive protein; IL-18 – interleukin 18; MPV – mean platelet volume.

Tab. 5. Diagnostic accuracy of inflammatory markers in predicting primary hypertension

Blood pressure (dependent variable)	R^2	Independent variable	Standardised beta	<i>p</i>
Office SBP Z-score	10.27%	BMI Z-score	0.294	<0.001
		PMPVR [10^{12}]	0.133	0.124
Office DBP Z-score	11.44%	MLR	0.217	0.011
		Platelets [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.191	0.027
ABPM 24 h SBP Z-score	17.60%	BMI Z-score	0.182	0.036
		Neutrophils [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.365	0.005
		BMI Z-score	0.258	0.004
		NLR	–0.222	0.071
ABPM 24 h DBP Z-score	16.93%	MLR	0.305	0.002
		Lymphocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.253	0.010
		IL-18 [pg/mL]	–0.197	0.019
		MNR	–0.189	0.029
		PMPVR [10^{12}]	0.158	0.073
ABPM 24 h MAP Z-score	17.26%	Neutrophils [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.210	0.027
		IL-18 [pg/mL]	–0.209	0.012
		PMPVR [10^{12}]	0.172	0.057
		BMI Z-score	0.161	0.066

SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; ABPM – ambulatory blood pressure monitoring; MAP – mean arterial pressure; BMI – body mass index; PMPVR – platelet-to-MPV ratio; MLR – monocyte-to-lymphocyte ratio; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; MNR – monocyte-to-neutrophil ratio; IL-18 – interleukin 18.

Tab. 6. Predictors of blood pressure in the studied children (multivariate regression)

as well as blood pressure loads, were significantly higher in children with PH compared to those with WCH and healthy children. Additionally, children with WCH exhibited significantly higher values for the mentioned variables compared to healthy children. There were no differences between the groups regarding heart rate, SBP DIP, DBP DIP, morning blood pressure surge, and AASI.

Determinants of blood pressure in the entire group of 126 patients are presented in Tab. 4. In the studied children, blood pressure correlated positively with neutrophil, lymphocyte, and platelet counts, NLR, MLR, and PMPVR.

Conversely, blood pressure correlated negatively with IL-18 levels and MNR. In addition, blood pressure also correlated positively with BMI Z-score and levels of uric acid, total cholesterol, and triglycerides.

In the group of 126 patients, the following significant correlations of indices of subclinical inflammation were also identified: lymphocyte and platelet counts, and PMPVR correlated negatively with age ($R = -0.238$, $p = 0.007$, $R = -0.346$, $p < 0.001$, $R = -0.296$, $p < 0.001$). Neutrophil, monocyte, and lymphocyte counts correlated positively with BMI Z-scores ($R = 0.341$, $p < 0.001$, $R = 0.314$, $p < 0.001$,

$R = 0.239, p < 0.007$); IL-18 correlated negatively with birth weight ($R = -0.337, p = 0.003$) and the duration of gestation ($R = -0.228, p = 0.023$); hsCRP and IL-18 correlated positively with the duration of hypertension ($R = 0.281, p = 0.036, R = 0.210, p = 0.018$). MNR correlated positively and platelet count, PLR, and PMPVR correlated negatively with AASI ($R = 0.189, p = 0.034, R = -0.248, p = 0.005, R = -0.247, p = 0.005, R = -0.234, p = 0.008$), MPV correlated positively and PMPVR correlated negatively with morning blood pressure surge ($R = 0.200, p = 0.025, R = -0.180, p = 0.044$). Regarding biochemical parameters, uric acid correlated positively with hsCRP concentration, and neutrophil and monocyte counts ($R = 0.248, p = 0.005, R = 0.179, p = 0.045, R = 0.227, p = 0.011$); HDL cholesterol correlated negatively with hsCRP, and neutrophil, monocyte, and lymphocyte counts ($R = -0.270, p = 0.002, R = -0.268, p = 0.002, R = -0.295, p = 0.001, R = -0.228, p = 0.010$). In contrast, triglycerides correlated positively with neutrophil and lymphocyte counts and negatively with MNR ($R = 0.215, p = 0.016, R = 0.217, p = 0.015, R = -0.178, p = 0.046$).

The results of ROC analysis are presented in Tab. 5. ROC analysis demonstrated good diagnostic profiles (area under the curve, sensitivity, and specificity) for hsCRP, neutrophil, lymphocyte, monocyte, and platelet counts, as well as for NLR, MNR, and PMPVR as predictors of primary hypertension. Among the significant predictors, the highest sensitivity was found for hsCRP, specificity, and AUC for neutrophils. The results of multivariate analysis of predictors of blood pressure are shown in Tab. 6. BMI Z-score was the only significant predictor of office SBP Z-score, while MLR, platelet count, and BMI Z-score were significant predictors of office DBP Z-score. For ambulatory blood pressure, neutrophil count and BMI Z-score predicted 24 h SBP Z-score; MLR, IL-18, lymphocyte count, and NLR predicted 24 h DBP Z-score; and neutrophil count along with IL-18 predicted 24 h MAP Z-score.

DISCUSSION

In our single-centre cross-sectional study, we found that children with primary hypertension exhibited higher levels of inflammatory markers compared to healthy peers but similar to children with white coat hypertension. hsCRP might be a promising marker of subclinical inflammation in PH. ROC analysis revealed that hsCRP and neutrophil count showed the best accuracy in predicting hypertension in adolescents. In addition, there were numerous positive correlations between markers of inflammation and blood pressure indices. Multivariate analysis revealed that complete blood count-derived inflammatory markers, particularly neutrophil count and monocyte-lymphocyte ratio, were significant predictors for blood pressure values in the analysed cohort.

In the last two decades, experimental studies have unveiled pathophysiological pathways linking immune system activation, blood pressure rise, and HMOD. According to current hypotheses, prohypertensive factors, such as sodium

chloride and shear stress, promote the polarisation of naive T cells towards a proinflammatory Th17 phenotype, stimulate the production of cytokines, weaken anti-inflammatory actions, and impair the immunosuppressive function of regulatory T lymphocytes (Tregs)^(19,20). Activated immune cells produce reactive oxygen species (ROS) and proinflammatory cytokines, such as interleukin 17. Without the inhibitory influence of Tregs, these factors exacerbate sodium retention, constriction of vascular smooth muscle cells, and further blood pressure elevation⁽²¹⁾.

C-reactive protein (CRP) is a significant cardiovascular risk factor and correlates with atherosclerosis burden and cardiovascular events in adults⁽¹⁰⁾. Elevated CRP has also been reported in children with cardiovascular risk factors such as dyslipidaemia or arterial hypertension. Notably, paediatric studies by Trojanek, Wasilewska, and Hou et al. showed that serum hsCRP levels were significantly higher in hypertensive patients than healthy peers^(22–24). In our study, the hsCRP level was significantly higher in children with PH than in the control group. ROC analysis demonstrated good diagnostic profiles for hsCRP as a predictor of arterial hypertension and revealed the highest sensitivity for hsCRP among all analysed indices.

IL-18 and its receptor are expressed on endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and macrophages⁽²⁵⁾, suggesting a potential role in vascular disease. Yamagami et al. showed that levels of IL-18 were higher in men than in women, and in patients with hypertension, compared to those without⁽¹²⁾. In his literature review, Rabkin analysed five studies comparing serum IL-18 concentration in patients with and without hypertension. In four out of five studies, individuals with hypertension had significantly higher levels of IL-18⁽¹¹⁾. In our study, the groups did not differ significantly in IL-18 levels, but IL-18 was a significant predictor of ambulatory blood pressure in multivariate analysis.

Interestingly, IL-18 also correlated positively with the duration of hypertension and negatively with birth weight and the duration of pregnancy. The possible mechanism underlying this association remains unclear. Serum IL-18 levels were elevated in children with intrauterine growth retardation compared to control infants, which may point to elevated subclinical inflammation in children with low birth weight⁽²⁶⁾.

White blood cells (WBCs) and their subtypes, along with platelets, are the essential players in the inflammatory cascade. Therefore, blood cell parameters and indices like NLR, LMR, and PLR have garnered increasing attention in chronic inflammation diseases. They are related to cardiovascular diseases in adults, including atherosclerosis, heart failure, acute coronary syndromes, and arterial hypertension⁽⁹⁾. Hou showed that the WBC count, neutrophil count, and NLR were significantly higher in hypertensive children compared to the control group⁽²⁴⁾. Similarly, Musiał et al. found higher NLR and PLR but lower LMR in paediatric patients with PH compared to their healthy peers⁽²⁷⁾. In our study, basic inflammatory markers (neutrophil and monocyte counts) were significantly higher in the groups with

primary hypertension and white coat hypertension than in the control group. Moreover, ROC analysis showed that neutrophil, monocyte, lymphocyte counts, and NLR, MNR, and PMPVR values might predict the presence of primary hypertension. Also, in the overall group of 126 patients, NLR, MLR, and PMPVR correlated positively with office diastolic blood pressure Z-scores, while all white blood cell populations, platelets, and PMPVR correlated positively with 24-hour blood pressure indices. Multivariate analysis revealed the strongest association between MLR, neutrophil count, and blood pressure. Notably, it is currently difficult to unequivocally assess the practical significance of our results, since the associations observed, although statistically significant, were not very strong.

Of note, in our study, patients with PH and WCH were characterised by similar levels of inflammatory markers, significantly higher than those of healthy peers. WCH has long been considered as an intermediate condition between normotension and sustained hypertension. Also, paediatric data indicate that patients with WCH may already have HMOD comparable to that of PH patients⁽⁴⁾. Our results reveal that subclinical inflammation is present in paediatric patients with WCH. Thus, this group of individuals should be closely monitored, and non-pharmacological measures should be implemented to reduce inflammation and prevent progression to sustained hypertension. It should be noted that patients with PH and WCH also exhibited similar metabolic disorders (comparable prevalence rates of obesity and overweight as well as similar uric acid levels and lipid parameters), which could have influenced their inflammatory parameters. Indeed, we showed that inflammatory parameters correlated with BMI Z-scores, uric acid levels, HDL cholesterol, and triglyceride concentrations.

Obesity in children and adolescents is a global health issue, often persisting into adulthood, and is associated with cardiometabolic and psychosocial comorbidities as well as premature mortality⁽²⁸⁾. Inflammation, obesity, and insulin resistance frequently coexist and contribute to the development of cardiovascular diseases. In their systematic review, Silva et al. showed that obese patients had higher CRP concentrations than non-obese individuals⁽²⁹⁾. In our study, more than 60% of PH and more than 50% of WCH patients were overweight or obese. We found a positive correlation between BMI Z-score and neutrophil, monocyte, and lymphocyte counts. In multivariate analysis, BMI Z-score was found to be an independent predictor of systolic blood pressure. Importantly, the inclusion of BMI in multivariate analysis did not eliminate inflammatory markers as predictors of blood pressure value.

The strengths of our study include the analysis of multiple inflammatory markers, detailed blood pressure analysis, and the inclusion of white-coat hypertension patients. However, limitations include relatively small study groups, no evaluation of hypertension-mediated organ damage (except for albumin-to-creatinine ratio), and the cross-sectional nature of the study preventing final conclusions on the

causal relationship between a rise in blood pressure and the inflammatory process. Although we recommended no salt restriction in patients' diets one week before the study, we did not assess sodium intake (systematic dietary analysis or assessment of urinary sodium excretion), which may have affected the results. In addition, despite collecting a detailed medical history and performing a thorough physical examination, we did not, for example, conduct a systematised dental consultation, while Polish authors have suggested that oral health might be an important factor in the development of PH in children⁽⁷⁾.

CONCLUSIONS

1. Patients with primary hypertension and white coat hypertension are characterised by similar levels of subclinical inflammation, which are significantly higher compared to healthy peers.
2. Complete blood count-derived indices, especially neutrophil count and MLR, can serve an important adjuncts to the clinical evaluation of paediatric patients with primary hypertension.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organisations which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Acknowledgments

The authors express their invaluable gratitude to Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska for her assistance in conducting the research and writing this manuscript.

Author contribution

Original concept of study: KDJ, PK. Collection, recording and/or compilation of data: KDJ, AB, MS, ASE. Analysis and interpretation of data: KDJ, AB, MS, ASE, PS. Writing of manuscript: KDJ, AB, MS, ASE, PS. Critical review of manuscript: PS. Final approval of manuscript: PS.

References

1. Song P, Zhang Y, Yu J et al.: Global prevalence of hypertension in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 1154–1163.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al.: 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887–1920.
3. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL et al.: Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014; 63: 1116–1135.
4. Litwin M, Niemirska A, Ruzicka M et al.: White coat hypertension in children: not rare and not benign? *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 416–423.
5. Litwin M, Feber J, Niemirska A et al.: Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 185–194.

6. Trott DW, Harrison DG: The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ* 2014; 38: 20–24.
7. Paszynska E, Dmitrzak-Weglarz M, Ostalska-Nowicka D et al.: Association of oral status and early primary hypertension biomarkers among children and adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 7981.
8. Brands MW, Banes-Berceli AK, Inscho EW et al.: Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension* 2010; 56: 879–884.
9. Kurtul A, Ornek E: Platelet to lymphocyte ratio in cardiovascular diseases: a systematic review. *Angiology* 2019; 70: 802–818.
10. Liu HH, Cao YX, Sun D et al.: High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens Res* 2019; 42: 1783–1793.
11. Rabkin SW: The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 192–199.
12. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T et al.: Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1458–1462.
13. Kulaga Z, Litwin M, Tkaczyk M et al.: The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references. *BMC Public Health* 2010; 10: 109.
14. Kulaga Z, Litwin M, Grajda A et al.: Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. *J Hypertens* 2012; 30: 1942–1954.
15. Flynn JT, Urbina EM, Brady TM et al.: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: 2022 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022; 79: e114–e124.
16. Dolan E, Li Y, Thijs L et al.: Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit* 2006; 11: 103–105.
17. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al.: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–637.
18. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811–1821.
19. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG: The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215: 21–33.
20. Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD: Salt, hypertension, and immunity. *Annu Rev Physiol* 2018; 80: 283–307.
21. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ et al.: Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 517–532.
22. Trojanek JB, Niemirska A, Grzywa R et al.: Leukocyte matrix metalloproteinase and tissue inhibitor gene expression patterns in children with primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2020; 34: 355–363.
23. Wasilewska A, Tenderenda E, Taranta-Janusz K et al.: High-sensitivity CRP and mean platelet volume (MPV) in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1519–1527.
24. Hou M, Cao L, Ding Y et al.: Neutrophil to lymphocyte ratio is increased and associated with left ventricular diastolic function in newly diagnosed essential hypertension children. *Front Pediatr* 2021; 9: 576005.
25. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P et al.: Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002; 195: 245–257.
26. Krajewski P, Sieroszewski P, Karowicz-Bilinska A et al.: Assessment of interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-18 count in the serum of IUGR newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1142–1145.
27. Musiał K, Bargenda-Lange A, Mazurkiewicz P et al.: Lymphocyte to monocyte ratio and blood pressure variability in childhood hypertension—a pilot study. *Pediatr Res* 2022; 93: 137–142.
28. Horesh A, Tsur AM, Bardugo A et al.: Adolescent and childhood obesity and excess morbidity and mortality in young adulthood: a systematic review. *Curr Obes Rep* 2021; 10: 301–310.
29. Silva LR, Stefanello JM, Pizzi J et al.: Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15: 804–816.

Article

Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension

Katarzyna Dziedzic-Jankowska ¹, Radosław Pietrzak ², Michał Szyszka ³ , Adam Bujanowicz ³, Anna Stelmaszczyk-Emmel ⁴ , Bożena Werner ²  and Piotr Skrzypczyk ^{1,*} 

¹ Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; katarzyna_dziedzic11@wp.pl

² Department of Pediatric Cardiology and General Pediatrics, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; rpietrzak@wum.edu.pl (R.P.); bozena.werner@wum.edu.pl (B.W.)

³ Department of Pediatrics and Nephrology, Doctoral School, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; mszyszka@wum.edu.pl (M.S.); abujanowicz@wum.edu.pl (A.B.)

⁴ Department of Laboratory Diagnostics and Clinical Immunology of Developmental Age, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; anna.stelmaszczyk-emmael@wum.edu.pl

* Correspondence: pskrzypczyk@wum.edu.pl; Tel.: +48-502-507-822

Abstract: Background/Objectives: Activation of the immune system and subclinical inflammation participate in the pathogenesis of primary hypertension (PH) and the formation of hypertension-mediated organ damage. Our study aimed to investigate the relationship between subclinical inflammation and left ventricular hypertrophy (LVH) in pediatric patients with PH. **Methods:** In 34 untreated children with PH (15.1 ± 2.1 years, 28 boys, 6 girls), we investigated markers of subclinical inflammation (high-sensitivity CRP, interleukin 18, and complete blood count-derived indices), parameters of the left ventricle from 2D-echocardiography, office and ambulatory blood pressure, and selected clinical and biochemical parameters. **Results:** LVH was revealed in 12 (35.3%) patients, and abnormal relative wall thickness (RWT) was found in 6 (17.6%) children. Left ventricular inner dimension at end diastole (LVEDd) Z-score correlated negatively with neutrophils ($r = -0.583$, $p = 0.001$), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ($r = -0.562$, $p = 0.002$), and positively with monocyte-to-neutrophil ratio (MNR) ($r = 0.605$, $p = 0.001$) and left ventricular mass (LVM) for lean body mass Z-score, while LVMI [g/m^2] correlated positively with MNR ($r = 0.495$, $p = 0.005$ and $r = 0.433$, $p = 0.011$). RWT correlated positively with neutrophil count ($r = 0.356$, $p = 0.039$ and $r = 0.347$, $p = 0.044$) and with monocyte count ($r = 0.378$, $p = 0.027$ and $r = 0.365$, $p = 0.034$). Patients with LVH had significantly lower NLR (1.430 ± 0.409 vs. 1.797 ± 0.521 , $p = 0.043$) and higher MNR ratios (0.171 ± 0.031 vs. 0.144 ± 0.037 , $p = 0.042$). The receiver operating characteristic analysis demonstrated good diagnostic profiles for mean platelet volume (MPV), NLR, and MNR as predictors of LVH. In multivariate analysis, MNR was the only significant predictor of LVH (OR: 1.329, 95CI: 1.007–1.756). **Conclusions:** Monocyte-to-neutrophil ratio may be an easily accessible marker of left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension.

Keywords: primary hypertension; children; subclinical inflammation; monocyte-to-neutrophil ratio; left ventricular mass index; left ventricular hypertrophy



Academic Editors: Arrigo
Francesco Giuseppe Cicero and
Béla Fülesdi

Received: 13 March 2025

Revised: 26 May 2025

Accepted: 30 May 2025

Published: 1 June 2025

Citation: Dziedzic-Jankowska, K.; Pietrzak, R.; Szyszka, M.; Bujanowicz, A.; Stelmaszczyk-Emmel, A.; Werner, B.; Skrzypczyk, P. Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 3896. <https://doi.org/10.3390/jcm14113896>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Arterial hypertension (AH) is found in approximately 4.0% of pediatric patients [1]. Though AH is extremely rare in infants, its prevalence rises alongside children's age,

reaching even 8–10% at the age of 18 [2]. The problem of arterial hypertension in the population appears to be even greater in the post-pandemic COVID-19 era [3]. Traditionally, secondary forms of hypertension (e.g., renal, renovascular, or hormonal) were considered as leading causes of elevated blood pressure in the developmental period. Still, nowadays it is known that primary (i.e., essential) hypertension might cover as many as half of these cases [4]. Primary hypertension (PH) is a complex disease with still unclear pathogenesis [5]. It is hypothesized that subclinical, low-grade inflammation might play a vital role in the pathogenesis of PH in all age groups [6,7]. According to experimental data, an increase in blood pressure damages the endothelium and releases different neo-antigens, which, in turn, trigger the activation of both the innate and acquired immune systems [8].

There are numerous ways to measure subclinical (low-grade) inflammation. The serum concentration of interleukins (e.g., interleukin 6 or 18), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), or even simple, complete blood count-derived markers like neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet count, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and platelet volume (MPV) have been used in numerous studies as robust markers of subclinical inflammation in children and adults with primary hypertension [9–12].

Hepatocytes produce CRP in response to different proinflammatory stimuli. CRP binds lysophosphatidylcholine on the bacterial membrane and activates the complement system [13]. In numerous epidemiological adult studies, CRP was an independent predictor correlating with the risk of hypertension, atherosclerosis, and cardiovascular events [14]. Notably, pediatric studies, e.g., the manuscripts of Trojanek [15], Wasilewska [16], Hou [17], and our group [18], revealed that serum hs-CRP concentrations were significantly higher in hypertensive patients than in their healthy peers.

Interleukin 18 belongs to the interleukin 1 superfamily and is produced mainly by macrophages. IL-18 is a proinflammatory cytokine that acts on T and NK cells to stimulate interferon γ production. Of note is that IL-18 and its receptors are expressed on endothelial cells and vascular smooth muscle cells, thus suggesting its role in vascular diseases [19]. Yamagami and Rabkin found that serum IL-18 concentrations were higher in hypertensive adults than in those with normal blood pressure [11,12].

The white blood cells (WBCs), their subtypes, and platelets are the essential players in the inflammatory cascade. Therefore, direct counts of white blood cell subtypes and their ratios, like NLR, MLR, MNR, and PLR, have been intensively studied in various inflammatory and cardiovascular diseases. In adults, they correlate with numerous cardiovascular diseases like atherosclerosis, heart failure, acute coronary syndromes, and arterial hypertension [10,20]. Interestingly, pediatric patients with PH were found to have higher counts of white blood cells [17], neutrophils [17,18], monocytes [18], and platelets [16,21]; larger platelets [16]; and higher NLR [22], PLR [22], and MLR [22] than their healthy peers.

Hard endpoints like myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular causes are virtually nonexistent in adolescent patients with primary hypertension. Nevertheless, subclinical hypertension-mediated organ damage (HMOD) is found in up to half of pediatric patients with primary hypertension [23]. Two large-scale central European studies published over 15 years ago unmasked a high prevalence of cardiac damage in children with arterial hypertension [24,25]. A meta-analysis of 38 pediatric studies showed that arterial hypertension significantly increases the risk for left ventricular hypertrophy (LVH) and elevated markers of arterial damage (aortic pulse wave velocity and common carotid artery intima-media thickness) [26]. A recently published meta-analysis revealed that LVH is found in 30.5% of children and young adults with PH, with a predominantly eccentric LVH pattern. Increased BMI was the most significant risk association for LVH in hypertensive youth [27]. Another meta-analysis by the same group showed that hypertensive children and adolescents presented with signs of hyperkinetic function of the

left ventricle and demonstrated evidence of increased left ventricular strain and impaired diastolic function compared to normotensive controls [28].

Single data in pediatric patients suggest that inflammatory markers may be associated with diastolic dysfunction [17] and arterial stiffness in children with PH [21].

Our study aimed to evaluate the relationship between left ventricular parameters and selected inflammatory markers in untreated adolescents with primary hypertension.

2. Materials and Methods

This was a cross-sectional, single-center, retrospective study. Initially, we included all the patients hospitalized in our pediatric nephrology ward due to suspicion of arterial hypertension from 2017 to 2021. The inclusion criterion was arterial hypertension diagnosed according to the European Society of Hypertension guidelines [29] and confirmed by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The exclusion criteria were lack of consent to participate in the study, acute (e.g., common infections) and chronic inflammatory conditions (e.g., autoimmune diseases), known allergic diseases, chronic kidney disease, congenital or acquired heart defects or heart failure, secondary hypertension, and pharmacological antihypertensive treatment or treatment influencing immunological system (e.g., corticosteroids). The baseline data of 56 children with PH were presented in the recently published article [18]. Among these patients, we included 34 patients with echocardiography performed within 1 month of the analysis of inflammatory markers.

The researchers obtained approval from the local bioethics committee to conduct the study (approval No. KB/58/2016, 15 March 2016, amendment No. KB/53/A2023, 12 June 2023). All procedures involving human participants followed the highest ethical standards of the institutional research committee and were performed in accordance with the Declaration of Helsinki on the treatment of human subjects and its later amendments. All participants and their legal representatives signed informed consent forms before entering into the study.

In the study participants, we measured the following clinical parameters: age, sex (male/female), AH vintage, duration of pregnancy, and birth weight, height, weight, and body mass index (BMI) [30]. Overweight and obesity were defined according to World Health Organization definitions: BMI $\geq$ 85th and $<$ 95th percentile, and $\geq$ 95th percentile, respectively [31].

Office systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) were measured with a Welch Allyn VSM Patient Monitor 300 (Welch Allyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA) [mmHg] according to the ESH 2016 guidelines [29] and were expressed as [mm Hg] and as Z-scores [32]. Office pulse pressure (PP) was defined as the difference between systolic and diastolic blood pressure. A Suntech Oscar 2 oscillometric device (SunTech Medical, Inc., Morrisville, NC, USA) was used to evaluate 24 h blood pressure parameters with assessment of the following parameters [33]: systolic, diastolic, and mean blood pressure over the course of 24 h (SBP, DBP, MAP, 24 h) expressed as [mm Hg] and Z-scores [33], systolic and diastolic blood pressure loads (SBPL, DBPL) over the course of 24 h expressed as [%], and systolic and diastolic blood pressure dipping (SBP DIP, DBP DIP) defined as a difference between mean daytime blood pressure and mean nighttime blood pressure expressed as a percentage of the daytime value.

Echocardiography was performed using a Philips iE33 device and an S5-1 transducer (Philips, Amsterdam, The Netherlands). Left ventricle dimensions were calculated using M-mode assessment of the left ventricle with simultaneous recording of ECG in the second limb lead. The detailed methodology was described in [34,35]. The following parameters were collected in the end-diastolic phase: the interventricular septum thickness at end diastole (IVSd) (mm), left ventricular inner dimension at end diastole (LVEDd) (mm), and

left ventricular posterior wall at end diastole (LVPWd) (mm). Z-scores for IVSd, LVEDd, and LVPWd were calculated from normative data by Overbeek et al. [36]. Left ventricular mass (LVM) (g) was calculated from the Devereux equation [37]. LVM was indexed by body surface area [g/m^2] [37], by the DeSimone formula ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) [38], and by the formula proposed by Chinali et al. ($\text{g}/\text{m}^{2.16}$) [39]. Also, the Z-scores of left ventricular mass for lean body mass [40] and height [31] were calculated. Left ventricular hypertrophy (LVH) was defined as LVMI (g/m^2) $\geq 115 \text{ g}/\text{m}^2$ in boys or LVMI (g/m^2) $\geq 95 \text{ g}/\text{m}^2$ in girls [37] or LVMI ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) ≥ 95 c. for sex and age [41]. Relative wall thickness (RWT) was defined in three ways: $2 \times \text{LVPWd}/\text{LVEDd}$, $2 \times \text{IVSd}/\text{LVEDd}$, and $(\text{IVSd} + \text{LVPWd})/\text{LVEDd}$. Abnormal RWT was defined as $\text{RWT} \geq 0.42$ [37].

The level of subclinical inflammation was evaluated using serum inflammatory indices and complete blood count-derived mediators. The methodology was described in our previous study [18]. We performed complete blood count (CBC) using a Sysmex XN1000 hematologic analyzer (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) and assessed the following inflammatory markers: neutrophils (NEU; $1000/\mu\text{L}$), lymphocytes (LYM; $1000/\mu\text{L}$), platelets (PLT; $1000/\mu\text{L}$), mean platelet volume (MPV; fL), and neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, monocyte-to-neutrophil, and platelet-to-mean platelet volume ratios (NLR, PLR, MLR, MNR, PMPVR). Blood for hs-CRP and IL18 measurement was allowed to clot for 30 min, was then centrifuged, and the obtained serum was frozen at -80°C . The concentrations of hs-CRP (mg/L) and IL18 (pg/mL) were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay method (DRG[®] CRP, HS C-Reactive Protein Catalog Number EIA-3954, DRG International Inc., Springfield, NJ, USA, and Human IL-18 ELISA Kit, Catalog Number BMS267-2, ThermoFisher Scientific, Austria, Vienna) using a Biochrom Asys UVM 340 Scanning Microplate Reader (Biochrom Ltd., Cambridge, UK).

The remaining biochemical parameters were evaluated by standard local laboratory methods (dry chemistry (VITROS 5600, Ortho Clinical Diagnostics, New Jersey, USA)): serum creatinine (mg/dL), urea (mg/dL), uric acid (mg/dL), and lipidogram: total, high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), and morning urinary albumin–creatinine ratio (mg/g). Vitamin D (25OHD) (ng/mL) was assessed by chemiluminescence (Alinity ci, Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL, USA), and normal values of vitamin D concentrations were taken from local recommendations [42]. In all participants, we calculated the estimated glomerular filtration rate (GFR_s) according to the Schwartz formula [43]. An albumin–creatinine ratio $\geq 30 \text{ mg}/\text{g}$ was considered abnormal [29], and uric acid $> 5.5 \text{ mg}/\text{dL}$ was considered elevated, according to Feig [44]. Normative values for pediatric lipid parameters were taken from Stewart [45].

Statistical data were analyzed using Dell Statistica 13.0 PL software (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Heatmaps was generated in Python (version 3.12). The sample size estimated based on the available literature, with a statistical power of 0.8, $p = 0.05$, and an effect size of 0.50, should be at least 30. The normality of data distribution was analyzed using the Shapiro–Wilk test. Data were reported as absolute numbers, the mean $\pm$ standard deviation (SD), and the interquartile range (IQR). The following tests were used (depending upon variables' distribution): Student's *t*-test, Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis test, Fisher's exact test, Pearson's linear correlation, Spearman's rank correlation, chi-square test, Fisher's exact test, and the receiver operating characteristic (ROC) analysis. Multivariate analysis of factors related to left ventricular hypertrophy was performed using logistic regression. Parameters that differentiated groups with and without LVH, with p below 0.10, were included in the model. A p -value below 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

The clinical and biochemical results in the study group are depicted in Table 1. In the study group, three-quarters of the patients were boys, and the average age in the study group was about 15 years. The average duration of hypertension was about 13 months. Also, three-quarters of the patients were overweight or obese. All patients had normal renal function. Fifteen patients had borderline or elevated total cholesterol, eight had borderline or elevated LDL cholesterol, and fourteen had borderline or reduced HDL cholesterol. Elevated or borderline triglyceride concentrations were found in 19 children. Twenty-one children had elevated uric acid concentration. As for 25OHD supply, 4 children had severe deficiency, 17 had deficiency, 10 had insufficient supply, and only 3 patients had adequate vitamin D concentration. Abnormal urinary albumin excretion was found in only one adolescent (34.5 mg/g). The inflammatory markers are shown in Table 2.

Table 1. Clinical and biochemical data of the study group.

Parameter	Value $\pm$ SD [Quartiles]
Number of patients (<i>n</i>)	34
Boys/girls (<i>n</i> , %)	26/8 (76%/24%)
Age (years)	15.1 $\pm$ 2.1 (from 10.9 to 17.9) [13.8–16.8]
Duration of gestation (weeks)	38.9 $\pm$ 2.5 [38–40]
Birth weight (g)	3079 $\pm$ 696 [2620–3685]
Duration of hypertension (months)	13.2 $\pm$ 13.0 [3–24]
BMI Z-score	1.49 $\pm$ 0.82 [0.99–2.01]
Overweight patients (BMI 85–95 c) (<i>n</i> , %)	7 (21%)
Obese patients (BMI > 95 c) (<i>n</i> , %)	17 (50%)
GFR (mL/min/1.73 m ²)	98.2 $\pm$ 19.8 [85.4–110.8]
Total cholesterol (mg/dL)	166.7 $\pm$ 25.3 [150–181]
LDL-cholesterol (mg/dL)	93.2 $\pm$ 24.0 [72–109]
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.5 $\pm$ 14.6 [40–60]
Triglycerides (mg/dL)	114.0 $\pm$ 58.9 [65–145]
Uric acid (mg/dL)	6.3 $\pm$ 1.8 [5.2–7.2]
25OHD (ng/mL)	18.4 $\pm$ 7.9 [12.2–21.5]
ACR (mg/g)	18.9 $\pm$ 58.0 [5.3–12.8]

SD—standard deviation, BMI—body mass index, GFR—glomerular filtration rate, LDL—low-density lipoprotein, HDL—high-density lipoprotein, 25OHD—25-hydroxyvitamin D, ACR—urinary albumin-to-creatinine ratio.

Table 2. Inflammatory markers in the study group.

Parameter	Value $\pm$ SD [Quartiles]
High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) (mg/L)	4.9 $\pm$ 5.4 [1.5–6.9]
Interleukin-18 (IL-18) (pg/mL)	81.5 $\pm$ 80.8 [34.5–110.1]
Neutrophil count (1000/ μ L)	4.0 $\pm$ 1.3 [3.1–4.8]
Monocyte count (1000/ μ L)	0.6 $\pm$ 0.2 [0.5–0.7]
Lymphocyte count (1000/ μ L)	2.5 $\pm$ 0.7 [2.0–2.8]
Platelet count (1000/ μ L)	270.2 $\pm$ 56.7 [233–300]
Mean platelet volume (fL)	10.4 $\pm$ 1.4 [9.8–11.4]
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	1.7 $\pm$ 0.5 [1.4–1.9]
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)	115.6 $\pm$ 31.5 [88.9–133.6]
Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR)	0.3 $\pm$ 0.1 [0.2–0.3]
Monocyte-to-neutrophil ratio (MNR)	0.2 $\pm$ 0.1 [0.1–0.2]
Platelet-to-mean platelet volume ratio (PMPVR) (10 ¹² /fL)	26.5 $\pm$ 7.1 [21.0–31.0]

Table 3 presents office and ambulatory blood pressure in the studied children. Based on ABPM results at the time of the study, isolated systolic hypertension was found in

28 (82.4%) patients and systolic–diastolic hypertension in the remaining 6 (17.6%) subjects; 9 (26.5%) patients were extreme dippers, 12 (35.3%) were dippers, and 13 (38.2%) were non-dippers.

Table 3. Blood pressure in the study group.

Parameter	Value $\pm$ SD [Quartiles]
Office systolic blood pressure (mm Hg)	141.7 $\pm$ 9.8 [133–148]
Office systolic blood pressure Z-score	2.3 $\pm$ 0.8 [1.9–3.0]
Office diastolic blood pressure (mm Hg)	84.2 $\pm$ 10.7 [78–94]
Office diastolic blood pressure Z-score	2.6 $\pm$ 1.4 [1.6–3.8]
Office pulse pressure (mm Hg)	57.4 $\pm$ 8.8 [51–63]
24 h ABPM systolic blood pressure (mm Hg)	134.5 $\pm$ 5.1 [132–139]
24 h ABPM systolic blood pressure Z-score	2.3 $\pm$ 0.8 [1.8–2.6]
24 h ABPM diastolic blood pressure (mm Hg)	73.1 $\pm$ 6.8 [70–76]
24 h ABPM diastolic blood pressure Z-score	0.9 $\pm$ 1.2 [0.4–1.4]
24 h ABPM mean blood pressure (mm Hg)	92.7 $\pm$ 5.9 [89–96]
24 h ABPM mean blood pressure Z-score	1.6 $\pm$ 1.2 [0.8–1.9]
24 h ABPM systolic blood pressure load (%)	56.9 $\pm$ 17.9 [44–69]
24 h ABPM diastolic blood pressure load (%)	26.2 $\pm$ 20.8 [14–34]
ABPM systolic blood pressure dipping (%)	11.3 $\pm$ 5.6 [7.2–14.9]
ABPM diastolic blood pressure dipping (%)	15.9 $\pm$ 7.9 [10.5–20.0]

ABPM—ambulatory blood pressure monitoring.

Table 4 shows echocardiographic parameters in the studied children. Left ventricular hypertrophy was revealed in 12 (35.3%) patients. Abnormal relative wall thickness was found in 6 (17.6%) children. Two out of these six patients also had left ventricular hypertrophy.

Table 4. Echocardiographic parameters in the study group.

Parameter	Value $\pm$ SD [Quartiles]
IVSd (mm)	0.82 $\pm$ 0.16 [0.70–0.93]
IVSd Z-score	1.1 $\pm$ 0.9 [0.5–1.9]
LVEDd (mm)	5.02 $\pm$ 0.57 [4.70–5.40]
LVEDd Z-score	−0.9 $\pm$ 1.0 [−1.6–−0.1]
LVPWd (mm)	0.83 $\pm$ 0.17 [0.70–0.96]
LVPWd Z-score	0.5 $\pm$ 0.9 [0.0–1.1]
LVM (g)	146.3 $\pm$ 46.6 [116.6–188.1]
LVM for lean body mass Z-score	0.17 $\pm$ 1.35 [−0.93–1.32]
LVM for height Z-score	−0.40 $\pm$ 1.52 [−1.43–0.99]
LVMI (g/m ²)	75.7 $\pm$ 21.2 [59.0–90.0]
LVMI (g/m ^{2.7})	34.1 $\pm$ 9.0 [27.0–42.0]
LVMI (g/m ^{2.16})	44.2 $\pm$ 11.9 [34.0–54.0]
RWT (2 $\times$ LVPWd/LVEDd)	0.34 $\pm$ 0.07 [0.30–0.39]
RWT (2 $\times$ IVSd/LVEDd)	0.33 $\pm$ 0.06 [0.27–0.37]
RWT (IVSd + LVPWd)/LVEDd)	0.33 $\pm$ 31.6 [64–103]

IVSd—the interventricular septum thickness at end diastole, LVEDd—left ventricular inner dimension at end diastole, LVPWd—left ventricular posterior wall at end diastole, LVM—left ventricular mass, LVMI—left ventricular mass index, RWT—relative wall thickness.

Figure 1 (heatmap) shows correlations between markers of left ventricular hypertrophy, relative wall thickness, and markers of subclinical inflammation. LVEDd Z-score correlated negatively with neutrophil count ($r = -0.583$, $p = 0.001$) and NLR ($r = -0.562$, $p = 0.002$) and positively with MNR ($r = 0.605$, $p = 0.001$). LVM correlated positively with lean body mass Z-score, and LVMI [g/m²] correlated positively with MNR ($r = 0.495$,

$p = 0.005$ and $r = 0.433$, $p = 0.011$, respectively). In addition, relative wall thickness expressed as $2 \times \text{IVSd}/\text{LVEDd}$ and as $(\text{IVSd} + \text{LVPWd})/\text{LVEDd}$ correlated positively with both neutrophil count ($r = 0.356$, $p = 0.039$ and $r = 0.347$, $p = 0.044$, respectively) and with monocyte count ($r = 0.378$, $p = 0.027$ and $r = 0.365$, $p = 0.034$, respectively). No other significant correlations were found between markers of left ventricular hypertrophy and inflammatory indices. The linear correlations between LVM for body mass Z-score, LVMI [g/m^2], and MNR were presented in Figure 2.

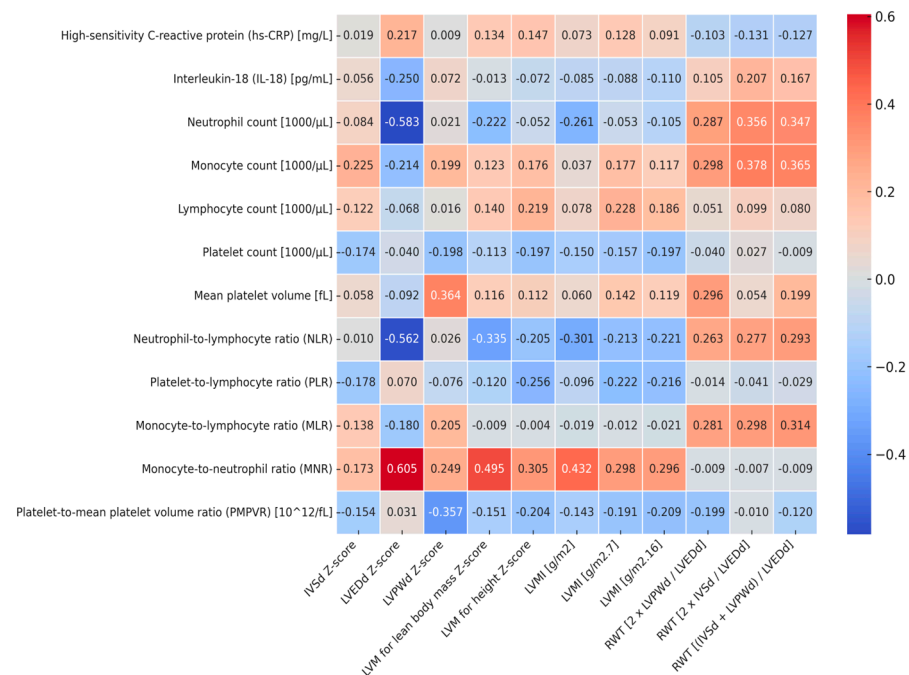


Figure 1. Heatmap of correlations between markers of left ventricular hypertrophy, relative wall thickness, and markers of subclinical inflammation. IVSd—the interventricular septum thickness at end diastole, LVEDd—left ventricular inner dimension at end diastole, LVPWd—left ventricular posterior wall at end diastole, LVM—left ventricular mass, LVMI—left ventricular mass index, RWT—relative wall thickness.

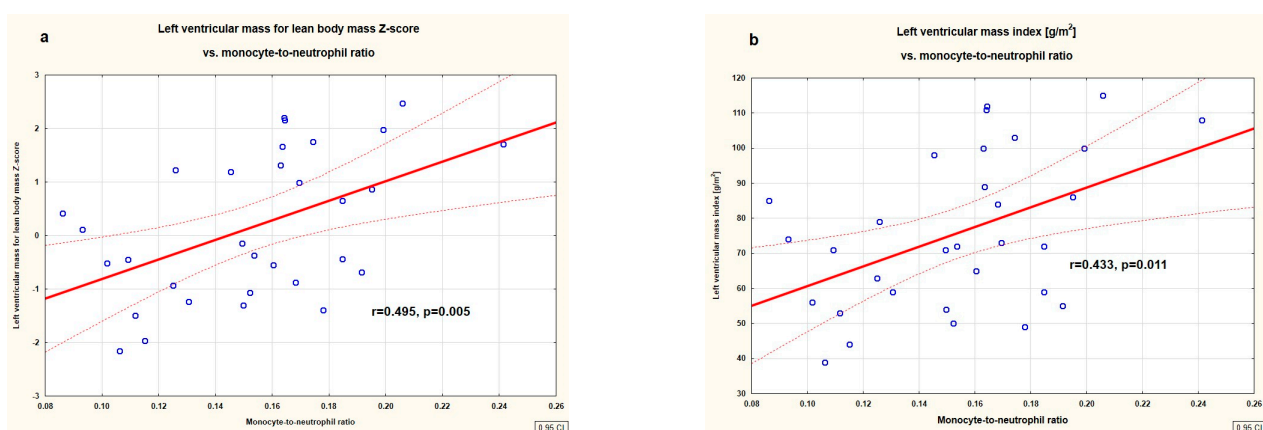


Figure 2. Correlations between left ventricular mass for lean body mass Z-score (a) and left ventricular mass index [g/m^2] (b) with monocyte-to-neutrophil ratio in the studied untreated children with primary hypertension.

In the studied children, we found no significant correlations between BMI, BMI Z-score, and markers of left ventricular hypertrophy (Supplementary Table S1). We found only negative correlations between BMI, BMI Z-score, and LVEDd Z-score ($r = -0.463$,

$p = 0.015$ and $r = -0.540$, $p = 0.004$, respectively), and a positive correlation between BMI and LVPWd ($r = 0.362$, $p = 0.035$). BMI Z-score correlated positively with neutrophil count ($r = 0.427$, $p = 0.012$) and negatively with PLR ($r = -0.375$, $p = 0.029$) and MNR ($r = -0.388$, $p = 0.023$). We analyzed the impact of obesity on our results. We compared obese ($n = 17$) and non-obese (normal and overweight) patients ($n = 17$). First of all, the obese patients had higher neutrophil count (4.7 ± 1.3 vs. 3.2 ± 0.8 [1000/ μ L], $p = 0.0004$), higher NLR (1.887 ± 0.529 vs. 1.449 ± 0.395 , $p = 0.010$), lower MNR (0.134 ± 0.033 vs. 0.173 ± 0.031), and lower HDL-cholesterol (45.4 ± 10.1 vs. 55.7 ± 16.7 [mg/dL], $p = 0.038$) compared to overweight/normal-weight patients. There was no difference between the groups regarding blood pressure and LV parameters except for a lower LVEDd Z-score in the obese patients (-1.671 ± 0.387 vs. -0.490 ± 1.070 , $p < 0.001$). In the non-obese group, we found the following correlations: LVEDd vs. neutrophil count ($r = -0.557$, $p = 0.020$), NLR ($r = -0.483$, $p = 0.050$), and MNR ($r = 0.485$, $p = 0.049$); LVEDd Z-score vs. hcCRP ($r = 0.530$, $p = 0.029$), neutrophil count ($r = -0.652$, $p = 0.005$), NLR ($r = -0.531$, $p = 0.028$), and MNR ($r = 0.592$, $p = 0.012$); LVMI [g/m^{2.7}] vs. MNR ($r = 0.488$, $p = 0.047$); LVM for lean body mass Z-score vs. MNR ($r = 0.558$, $p = 0.020$). On the contrary, in the obese patients, we found only correlations between LVMI [g/m^{2.7}] and lymphocyte count ($r = 0.511$, $p = 0.036$) and between RWT (IVSd + LVPWd)/LVEDd and monocyte count ($r = 0.483$, $p = 0.050$). No correlations between MNR and LV parameters were revealed in obese patients.

Table 5 shows clinical and biochemical parameters, blood pressure, and inflammatory markers in patients with and without left ventricular hypertrophy. There was no difference between the groups regarding age, sex, BMI, duration of gestation, birth weight, duration of hypertension, uric acid, lipids, vitamin D, and urinary albumin loss. The groups did not differ significantly in office and ambulatory blood pressure. As for inflammatory markers, patients with LVH had significantly lower neutrophil-to-lymphocyte ratios (1.430 ± 0.409 (IQR: 1.112–1.790) vs. 1.797 ± 0.521 (IQR: 1.455–2.140), $p = 0.043$) and higher monocyte-to-neutrophil ratios (0.171 ± 0.031 (IQR: 0.154–0.187) vs. 0.144 ± 0.037 (IQR: 0.112–0.178), $p = 0.042$) (Figure 3), and there was a trend towards a higher mean platelet volume (11.042 ± 1.324 (IQR: 10.7–11.9) vs. 10.114 ± 1.365 (IQR: 9.2–11.1), $p = 0.042$).

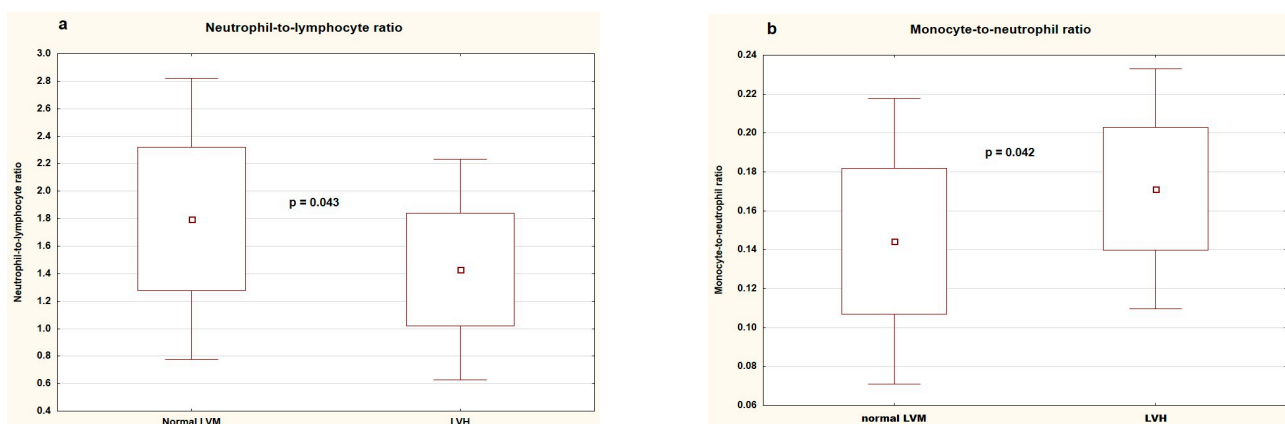


Figure 3. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (a) and monocyte-to-neutrophil ratio (b) in patients without and with left ventricular hypertrophy. LVM—left ventricular mass, LVH—left ventricular hypertrophy.

We performed an ROC analysis for MPV, NLR, and MNR. All three markers demonstrated good diagnostic profiles (area under the curve, sensitivity, and specificity) as predictors of left ventricular hypertrophy (Table 6). Also, multivariate analysis using logistic regression revealed that MNR was the only significant predictor of left ventricular hypertrophy (OR: 1.329, 95% CI: 1.007–1.756).

Table 5. Clinical and biochemical parameters, blood pressure, and inflammatory markers in patients without and with left ventricular hypertrophy.

Analyzed Parameter	Normal Left Ventricular Mass Value $\pm$ SD [Quartiles]	Left Ventricular Hypertrophy Value $\pm$ SD [Quartiles]	<i>p</i>
Number of patients	22	12	-
Boys/girls (<i>n</i> , %)	16/6	10/2	0.681
Age (years)	15.1 $\pm$ 2.0 [14.1–16.8]	15.0 $\pm$ 2.2 [13.7–16.7]	0.524
Gestation (weeks)	38.5 $\pm$ 2.9 [37–40]	39.9 $\pm$ 0.8 [40–40]	0.268
Birth weight (g)	3058 $\pm$ 760 [2540–3770]	3173 $\pm$ 389 [2840–3600]	0.905
Duration of PH (months)	13.5 $\pm$ 14.0 [2–24]	12.8 $\pm$ 11.7 [3–21]	0.943
BMI Z-score	1.46 $\pm$ 0.82 [0.93–1.84]	1.54 $\pm$ 0.87 [1.00–2.36]	0.430
Total cholesterol (mg/dL)	166.4 $\pm$ 22.0 [151–177]	167.1 $\pm$ 31.6 [144–198]	0.418
LDL-cholesterol (mg/dL)	93.9 $\pm$ 20.8 [75–104]	92.0 $\pm$ 30.0 [68–127]	0.462
HDL-cholesterol (mg/dL)	52.1 $\pm$ 16.3 [38–61]	47.7 $\pm$ 10.7 [43–54]	0.204
Triglycerides (mg/dL)	102.2 $\pm$ 53.3 [63–119]	135.6 $\pm$ 64.7 [91–160]	0.126
Uric acid (mg/dL)	6.4 $\pm$ 1.8 [5.2–7.8]	6.2 $\pm$ 1.8 [5.1–6.6]	0.751
25OHD (ng/mL)	18.3 $\pm$ 7.2 [13.7–21.3]	18.5 $\pm$ 9.3 [11.1–23.3]	0.182
ACR (mg/g)	24.5 $\pm$ 72.0 [5.3–14.2]	8.7 $\pm$ 4.7 [5.3–12.1]	0.928
Office SBP (mm Hg)	143.1 $\pm$ 10.7 [138–152]	138.9 $\pm$ 7.6 [133–143]	0.238
Office SBP Z-score	2.4 $\pm$ 0.9 [1.6–3.2]	2.1 $\pm$ 0.6 [1.9–2.3]	0.255
Office DBP (mm Hg)	86.5 $\pm$ 11.6 [80–97]	80.1 $\pm$ 7.8 [73–84]	0.096
Office DBP Z-score	2.9 $\pm$ 1.6 [2.0–4.3]	2.0 $\pm$ 1.0 [1.1–2.6]	0.091
Office PP (mm Hg)	56.6 $\pm$ 9.3 [50–60]	58.8 $\pm$ 7.9 [55–66]	0.495
24 h ABPM SBP (mm Hg)	134.2 $\pm$ 5.2 [132–139]	135.0 $\pm$ 5.2 [132–138]	0.732
24 h ABPM SBP Z-score	2.3 $\pm$ 0.8 [1.8–2.6]	2.3 $\pm$ 0.8 [1.8–2.6]	0.349
24 h ABPM DBP (mm Hg)	73.7 $\pm$ 7.4 [71–77]	72.0 $\pm$ 5.9 [69–75]	0.489
24 h ABPM DBP Z-score	0.9 $\pm$ 1.2 [0.4–1.4]	0.9 $\pm$ 1.2 [0.4–1.4]	0.495
24 h ABPM MAP (mm Hg)	93.3 $\pm$ 5.7 [90–96]	91.7 $\pm$ 6.3 [87–96]	0.457
24 h ABPM MAP Z-score	1.6 $\pm$ 1.2 [0.8–1.9]	1.6 $\pm$ 1.2 [0.8–1.9]	0.601
24 h ABPM SBP load (%)	58.8 $\pm$ 19.5 [44–73]	53.3 $\pm$ 14.8 [47–61]	0.377
24 h ABPM DBP load (%)	29.2 $\pm$ 20.8 [14–34]	20.5 $\pm$ 16.3 [11–22]	0.248
ABPM SBP dipping (%)	11.9 $\pm$ 6.1 [7.6–15.1]	10.4 $\pm$ 4.8 [4.7–14.8]	0.705
ABPM DBP dipping (%)	17.0 $\pm$ 8.4 [11.0–20.0]	13.8 $\pm$ 6.9 [8.6–20.0]	0.449
hs-CRP (mg/L)	4.4 $\pm$ 4.6 [1.2–6.8]	5.8 $\pm$ 6.8 [1.6–7.2]	0.449
IL-18 (pg/mL)	91.2 $\pm$ 93.6 [34.5–136.3]	63.5 $\pm$ 47.9 [19.2–94.2]	0.552
Neutrophil count (1000/ μ L)	4.1 $\pm$ 1.2 [3.4–4.8]	3.7 $\pm$ 1.6 [2.8–4.4]	0.360
Monocyte count (1000/ μ L)	0.6 $\pm$ 0.2 [0.5–0.7]	0.6 $\pm$ 0.3 [0.5–0.7]	0.759
Lymphocyte count (1000/ μ L)	2.3 $\pm$ 0.4 [2.0–2.7]	2.7 $\pm$ 1.0 [1.9–3.6]	0.843
Platelet count (1000/ μ L)	276.0 $\pm$ 65.9 [233–318]	259.5 $\pm$ 34.1 [230–284]	0.427
MPV (fL)	10.1 $\pm$ 1.4 [9.2–11.1]	11.0 $\pm$ 1.3 [10.7–11.9]	0.065
NLR	1.8 $\pm$ 0.5 [1.5–2.1]	1.4 $\pm$ 0.4 [1.1–1.8]	0.043
PLR	119.8 $\pm$ 30.1 [92.0–140.2]	108.0 $\pm$ 34.1 [70.2–131.9]	0.302
MLR	0.3 $\pm$ 0.1 [0.2–0.4]	0.2 $\pm$ 0.1 [0.2–0.3]	0.608
MNR	0.1 $\pm$ 0.1 [0.1–0.2]	0.2 $\pm$ 0.0 [0.2–0.2]	0.042
PMPVR (10 ¹² /fL)	27.9 $\pm$ 8.0 [22.5–33.0]	23.9 $\pm$ 4.4 [20.8–26.1]	0.112

SD—standard deviation, BMI—body mass index, LDL—low-density lipoprotein, HDL—high-density lipoprotein, 25OHD—25-hydroxyvitamin D, ACR—urinary albumin-to-creatinine ratio, SBP—systolic blood pressure, DBP—diastolic blood pressure, MAP—mean arterial pressure, SBPL—systolic blood pressure load, DBPL—diastolic blood pressure load, hs-CRP—high-sensitivity C-reactive protein, IL-18—interleukin 18, MPV—mean platelet volume, NLR—neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR—platelet-to-lymphocyte ratio, MLR—monocyte-to-lymphocyte ratio, MNR—monocyte-to-neutrophil ratio, PMPVR—platelet-to-mean platelet volume ratio.

Table 6. Diagnostic accuracy of mean platelet volume, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-neutrophil ratio in predicting left ventricular hypertrophy.

Parameter	Area Under the Curve (95% CI)	<i>p</i>	Inflammatory Marker Cut-Off Value	Sensitivity	Specificity	ACC
MPV	0.729 (0.546–0.912)	0.014	10.6	0.833	0.682	0.735
NLR	0.697 (0.509–0.885)	0.040	1.321	0.955	0.417	0.765
MNR	0.701 (0.525–0.877)	0.025	0.163	0.750	0.682	0.706

CI—confidence interval, ACC—accuracy, MPV—mean platelet volume, NLR—neutrophil-to-lymphocyte ratio, MNR—monocyte-to-neutrophil ratio.

4. Discussion

Our single-center, cross-sectional study analyzed the relationship between inflammatory markers and markers of left ventricular hypertrophy in a group of untreated children with primary hypertension. We showed that both left ventricular end-diastolic dimension and differentially expressed left ventricular mass correlated significantly positively with the monocyte-to-neutrophil ratio. In addition, relative wall thickness positively correlated with direct counts of neutrophils and monocytes. A higher MNR ratio characterized patients with left ventricular hypertrophy. ROC analysis and logistic regression analysis confirmed the usefulness of the MNR index as a marker of left ventricular hypertrophy in untreated children with primary hypertension.

Hypertension-mediated organ damage is found in up to 50% of children with primary hypertension at the time of diagnosis [23]. The heart and arteries, as organs directly exposed to high blood pressure, are the first to be affected by lesions. Increased blood pressure leads to changes in the heart, which are initially adaptive—there is hypertrophy of cardiomyocytes and thickening of the heart walls. The systolic function is maintained for a long time, and much earlier, diastolic dysfunction develops [28]. We found the prevalence of LVH in about one-third of untreated children with PH. Our results are close to those of a recently published meta-analysis including 5620 children. The authors showed the presence of LVH in 30.5%. In the meta-regression performed by the authors, the risk factor for LVH was the BMI Z-score, accounting for 41% of the observed heterogeneity [27]. Our single-center study found no correlation between left ventricular hypertrophy or left ventricular mass indexed differently and BMI or BMI Z-score. We cannot exclude that the lack of such a relationship was due to a much smaller number of patients than in the meta-analysis already cited [27]. It is worth noting the relatively long duration of hypertension in our group (about 13 months on average), which may have influenced the presence of HMOD, including LVH. Patients had not previously received pharmacological treatment, nor had they received a full structured non-pharmacological approach.

Many hemodynamic, endocrine, paracrine, and autocrine factors are involved in the development of left ventricular hypertrophy. The immune mechanisms involved in developing PH and HMOD have been intensively studied for over 20 years. It has been hypothesized that left ventricular hypertrophy might also be an inflammatory condition [46]. Immune cells and released cytokines participate in the pathogenesis of cardiovascular remodeling. They eliminate necrotic bodies and cells and promote angiogenesis and scar repair. Proinflammatory cytokines stimulate cardiomyocyte hypertrophy and, above all, myocardial fibrosis. The immune system acts here directly and through interplay with the renin–angiotensin–aldosterone and the sympathetic system. Studies have shown that angiotensin II and excessive catecholamines lead to the formation of effector-like T cells that infiltrate the myocardium. On the other hand, activation of the immune system causes an increase in the production of angiotensin II and aldosterone, creating a vicious circle of immune–endocrine mechanisms leading to LVH [47].

We can assume that primary hypertension was the only factor affecting left ventricular mass and immune status in our group. We excluded children with known heart pathologies or acute or chronic inflammatory conditions. Also, none of the participants received antihypertensive or immunosuppressive medications.

Numerous adult studies have shown correlations between hs-CRP and left ventricular mass or risk for left ventricular hypertrophy [46,48,49]. The same associations were found, among others, in patients with resistant hypertension [50] or those with end-stage kidney disease treated with hemodialysis [51]. Interestingly, two pediatric studies by Assadi confirm this positive association between CRP and LVH [52,53]. A decrease in CRP concentration might also be connected with the regression of LVH. For 12 months, Litwin et al. observed 86 children with primary hypertension and revealed that those with an LVMI decrease also had a higher hs-CRP drop. Nevertheless, in a multivariate analysis, reduction in waist circumference was the main predictor of LVMI decrease, whereas reduction in hs-CRP strongly predicted arterial damage regression [54]. Our cross-sectional study did not show any significant correlations between hs-CRP and markers of left ventricular hypertrophy. Potential reasons for the lack of such correlation in our cohort include a different method of determination (in our case, ELISA; in Assadi's studies, the nephelometric method [52,53]; in Litwin's study, immunoturbidimetric [54]) and a small group. Large prospective observational and interventional studies are indeed necessary to determine the role of hs-CRP as a marker of heart damage in pediatric patients with primary hypertension.

Turkish authors found that serum L-18 levels independently predicted LVMI in the general population and newly diagnosed hypertensive patients [55]. Authors from Egypt, studying a group of 50 children with end-stage kidney disease (ESKD) treated with hemodialysis, showed that IL-18 concentration (next to hs-CRP) was an independent determinant of LVH [56]. Again, as in the case of hs-CRP, the lack of correlation in our cohort may be due to a different disease duration, the use of kits from other manufacturers, or, as in the case of the Egyptian study, a more severe inflammation in dialysis children.

Adult studies revealed that complete blood count-derived markers correlated with left ventricular mass and risk of LVH. Associations with target organ damage have been shown for leukocytes, platelets, and even red blood cell parameters [57]. Chinese authors retrospectively analyzed large cohorts of adult patients with PH and found that NLR was an independent predictor for LVH [49,58]. Hou found no correlations between these indices and left ventricular mass in children with PH but revealed that elevated neutrophil count and NLR might be markers of diastolic dysfunction [17]. Our study compared patients without and with LVH; the results showed higher NLR index values in the former group. It is difficult to explain this observation unequivocally. However, it should be emphasized that correlations and multivariate analysis did not confirm it. As for other markers, larger studies, as well as prospective ones, would be advisable to assess the usefulness of the NLR index in predicting changes in the heart in children with PH.

Large platelets exert more proinflammatory and prothrombotic actions than small platelets [59]. Mean platelet volume (MPV) is an easy marker of platelet activation, and elevated MPV is closely associated with cardiovascular diseases [60–62]. In some adult studies, MPV was an independent predictor of left ventricular mass index [61,62], while in others, no such relationship was found [63,64]. There are scarce data on the relationship between MPV and HMOD in children. In their study analyzing 42 children with ESKD, authors from Iran found that MPV values were significantly higher in the subjects than in the control group. In addition, in ESKD children, MPV correlated positively with LVMI and inversely with ejection fraction [65]. Conversely, no correlation between LVM, arterial damage, and MPV was found in a Turkish cohort of 60 obese children [66]. Also, our previous study showed no association between MPV and parameters of arterial damage

in patients with PH [21]. However, in this study, we showed a trend towards higher MPV values in children with LVH, and the cut-off point for increased risk of LVH in the ROC analysis was 10.6 fl. MPV is a simple, available parameter that could potentially serve as a marker of LVH in children with primary hypertension.

The monocyte-to-neutrophil ratio (MNR) is another relatively new CBC-derived marker of inflammation, and data on its usefulness are only accumulating. It has been shown to have prognostic significance in adults, including diabetic foot ulcers [67], chronic obstructive pulmonary disease [68], COVID-19 infection [69], renal cell carcinoma [70], and acute myeloid leukemia [71]. To our knowledge, only three studies have been published to date analyzing MNR in the context of cardiovascular disease. Our previous study did not demonstrate any differences in MNR between children with PH, white coat hypertension, and healthy children [18]. In turn, Japanese authors, in a study of adult patients with acute aortic dissection, demonstrated that the MNR index was higher in patients with cardiac tamponade [72]. Chinese authors, in a study on patients after acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis, showed that the MNR value was lower in patients after myocardial infarction compared to the control group and that a low MNR value 3 months after stroke was a risk factor for poor prognosis [73]. A potential mechanism linking the MNR index with left ventricular hypertrophy is the involvement of monocytes and macrophages in the repair processes and remodeling of the left ventricle [74]. It is believed that one of the mechanisms of the frequent occurrence of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism is the stimulation of macrophages by aldosterone to produce pro-inflammatory and pro-fibrotic cytokines such as transforming growth factor β 1 [75]. In a recently published study, authors from China revealed, in a mouse model using machine learning, six hub monocyte/macrophage-related genes (*Ankrd1*, *Birc5*, *Nuf2*, *C1qtnf6*, *Fcgr3*, and *Cdca3*) that accurately predicted hypertensive LVH [76].

In this study, the MNR index was the best immunological marker of left ventricular hypertrophy. The MNR value correlated positively with LVEDd Z-score, LVM for lean body mass Z-score, and LVMI [g/m^2]. The MNR value was significantly higher in patients with LVH. For MNR, a good diagnostic profile was demonstrated as a predictor of LVH. Finally, multivariate analysis using logistic regression revealed that MNR was the only significant predictor of LVH in this model. Although we did not show an effect of BMI values on left ventricular mass, we showed a negative correlation between BMI and MNR. Moreover, very interestingly, in the group of obese patients, there was no correlation between MNR and left ventricular mass parameters. Obese patients are characterized by a higher severity of inflammation regardless of blood pressure values [77]. It cannot be excluded that in obese patients, other factors shape left ventricular mass, and the relationship between inflammation and HMOD is different. Our cross-sectional study indicates the need for further research on this marker. We plan to extend the study to a larger group of patients and correlate the MNR index with arterial damage. The particular strengths of our study are the analysis of numerous inflammatory markers and a vast number of left ventricular mass indices related to well-established normative values. Before starting the study, we performed a thorough literature review and selected virtually all CBC-derived inflammatory markers, including new and poorly studied ones, such as MNR. All echocardiographic studies were performed on the same device, using the same protocol by one experienced pediatric cardiologist (R.P.). The obvious limitations of this research are the lack of a control group and the cross-sectional character of the study. All inflammatory markers, including MNR, were evaluated on a single measurement and obviously could have also been influenced by conditions other than PH. This last limitation precludes concluding the causal relationship between inflammatory markers (e.g., MNR) and the formation of left ventricular hypertrophy. Although we performed a thorough interview

and physical examination, we cannot rule out other hidden sources of inflammation, e.g., periodontal disease and parasitosis—the patients were not examined for these entities.

5. Conclusions

Primary hypertension is currently considered a multisystemic disease, and activation of the immune system is involved in its pathogenesis. In up to half of children at the time of diagnosis of primary hypertension, hypertension-mediated organ damage is already found, most often left ventricular hypertrophy. Our cross-sectional study revealed left ventricular hypertrophy in about one-third of patients. In our group, we analyzed many markers of subclinical inflammation, including hs-CRP, interleukin 18, and markers derived from complete blood count. We showed that the monocyte-to-neutrophil ratio was the most important immunological biomarker of left ventricular hypertrophy, and various statistical methods demonstrated its significance. We see the need for further research on this new, simple, and promising marker in children with primary hypertension.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm14113896/s1>, Table S1: Correlations between body mass index, high-sensitivity C-reactive protein and echocardiographic parameters in the studied children. Table S2: Patient data (Table S2 patient_data.xlsx).

Author Contributions: Conceptualization, K.D.-J. and P.S.; methodology, P.S., R.P., B.W., and A.S.-E.; validation, P.S., R.P., A.S.-E., and B.W.; formal analysis, K.D.-J. and P.S.; investigation, K.D.-J., R.P., M.S., A.B., A.S.-E. and P.S.; resources, P.S., A.S.-E., and B.W.; data curation, P.S.; writing—original draft preparation, K.D.-J., R.P., A.B., M.S., A.S.-E., and P.S.; writing—review and editing, R.P., A.S.-E., B.W., and P.S.; visualization, M.S. and P.S.; supervision, P.S.; project administration, P.S.; funding acquisition, P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the statutory funds of the Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (approval No. KB/58/2016, 15 March 2016, amendment No. KB/53/A2023, 12 June 2023).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects (≥ 16 years) involved in the study and their representatives.

Data Availability Statement: Data used to support the findings of this study are included within the Supplementary Materials files, Table S2 (Table S2 patient_data.xlsx).

Acknowledgments: The authors express their invaluable gratitude to Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska, head of the Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, for her assistance in conducting the research and writing this manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Song, P.; Zhang, Y.; Yu, J.; Zha, M.; Zhu, Y.; Rahimi, K.; Rudan, I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **2019**, *173*, 1154–1163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Symonides, B.; Jędrusik, P.; Artyszuk, L.; Gryboś, A.; Dziliński, P.; Gaciong, Z. Different diagnostic criteria significantly affect the rates of hypertension in 18-year-old high school students. *Arch. Med. Sci.* **2010**, *6*, 689–694. [[CrossRef](#)]
3. Delalić, Đ.; Jug, J.; Prkačin, I. Arterial Hypertension Following COVID-19: A Retrospective Study of Patients in a Central European Tertiary Care Center. *Acta Clin. Croat.* **2022**, *61*, 23–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gupta-Malhotra, M.; Banker, A.; Shete, S.; Hashmi, S.S.; Tyson, J.E.; Barratt, M.S.; Hecht, J.T.; Milewicz, D.M.; Boerwinkle, E. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am. J. Hypertens.* **2015**, *28*, 73–80. [[PubMed](#)]

5. Litwin, M.; Feber, J.; Niemirska, A.; Michałkiewicz, J. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. *Pediatr. Nephrol.* **2016**, *31*, 185–194. [\[CrossRef\]](#)
6. Trott, D.W.; Harrison, D.G. The immune system in hypertension. *Adv. Physiol. Educ.* **2014**, *38*, 20–24. [\[CrossRef\]](#)
7. Paszynska, E.; Dmitrzak-Weglarz, M.; Ostalska-Nowicka, D.; Nowicki, M.; Gawriolek, M.; Zachwieja, J. Association of Oral Status and Early Primary Hypertension Biomarkers among Children and Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7981. [\[CrossRef\]](#)
8. Brands, M.W.; Banes-Berceli, A.K.; Inscho, E.W.; Al-Azawi, H.; Allen, A.J.; Labazi, H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: Role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension* **2010**, *56*, 879–884. [\[CrossRef\]](#)
9. Liu, H.H.; Cao, Y.X.; Sun, D.; Jin, J.L.; Zhang, H.W.; Guo, Y.L.; Zhu, C.G.; Wu, N.Q.; Gao, Y.; Dong, Q.T.; et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: Combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens. Res.* **2019**, *42*, 1783–1793. [\[CrossRef\]](#)
10. Kurtul, A.; Ornek, E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology* **2019**, *70*, 802–818. [\[CrossRef\]](#)
11. Rabkin, S.W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* **2009**, *6*, 192–199. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Yamagami, H.; Kitagawa, K.; Hoshi, T.; Furukado, S.; Hougaku, H.; Nagai, Y.; Hori, M. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**, *25*, 1458–1462. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Pathak, A.; Agrawal, A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 943. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Jayedi, A.; Rahimi, K.; Bautista, L.E.; Nazarzadeh, M.; Zargar, M.S.; Shab-Bidar, S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: A meta-analysis of cohort studies. *Heart* **2019**, *105*, 686–692. [\[CrossRef\]](#)
15. Trojanek, J.B.; Niemirska, A.; Grzywa, R.; Wierzbicka, A.; Obrycki, Ł.; Kułaga, Z.; Szalecki, M.; Michałkiewicz, J.; Litwin, M. Leukocyte matrix metalloproteinase and tissue inhibitor gene expression patterns in children with primary hypertension. *J. Hum. Hypertens.* **2020**, *34*, 355–363. [\[CrossRef\]](#)
16. Wasilewska, A.; Tenderenda, E.; Taranta-Janusz, K.; Zoch-Zwierz, W. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume in paediatric hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2010**, *25*, 1519–1527. [\[CrossRef\]](#)
17. Hou, M.; Cao, L.; Ding, Y.; Chen, Y.; Wang, B.; Shen, J.; Zhou, W.; Huang, J.; Xu, Q.; Lv, H.; et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Increased and Associated with Left Ventricular Diastolic Function in Newly Diagnosed Essential Hypertension Children. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 576005. [\[CrossRef\]](#)
18. Dziedzic-Jankowska, K.; Bujanowicz, A.; Szyszka, M.; Stelmaszczyk-Emmel, A.; Skrzypczyk, P. Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension. *Pediatr. Med. Rodz.* **2024**, *20*, 215–224. [\[CrossRef\]](#)
19. Gerdes, N.; Sukhova, G.K.; Libby, P.; Reynolds, R.S.; Young, J.L.; Schönbeck, U. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: Implications for atherogenesis. *J. Exp. Med.* **2002**, *195*, 245–257. [\[CrossRef\]](#)
20. Bhat, T.; Teli, S.; Rijal, J.; Bhat, H.; Raza, M.; Khoueiry, G.; Meghani, M.; Akhtar, M.; Costantino, T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **2013**, *11*, 55–59. [\[CrossRef\]](#)
21. Skrzypczyk, P.; Zacharzewska, A.; Szyszka, M.; Ofiara, A.; Pańczyk-Tomaszewska, M. Arterial stiffness in children with primary hypertension is related to subclinical inflammation. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2021**, *46*, 336–343. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Musiał, K.; Bargenda-Lange, A.; Mazurkiewicz, P.; Gaik, M.; Gralec, S.; Zwolińska, D. Lymphocyte to monocyte ratio and blood pressure variability in childhood hypertension—a pilot study. *Pediatr. Res.* **2023**, *93*, 137–142. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Litwin, M.; Niemirska, A.; Sladowska, J.; Antoniewicz, J.; Daszkowska, J.; Wierzbicka, A.; Wawer, Z.T.; Grenda, R. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2006**, *21*, 811–819. [\[CrossRef\]](#)
24. Stabouli, S.; Kotsis, V.; Rizos, Z.; Tomanidis, S.; Karagianni, C.; Constantopoulos, A.; Zakopoulos, N. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* **2009**, *24*, 1545–1551. [\[CrossRef\]](#)
25. Litwin, M.; Sladowska, J.; Antoniewicz, J.; Niemirska, A.; Wierzbicka, A.; Daszkowska, J.; Wawer, Z.T.; Janas, R.; Grenda, R. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* **2007**, *20*, 875–882. [\[CrossRef\]](#)
26. Chung, J.; Robinson, C.H.; Yu, A.; Bamhraz, A.A.; Ewusie, J.E.; Sanger, S.; Mitsnefes, M.; Parekh, R.S.; Raina, R.; Thabane, L.; et al. Risk of Target Organ Damage in Children With Primary Ambulatory Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* **2023**, *80*, 1183–1196. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Sinha, M.D.; Azukaitis, K.; Sladowska-Kozłowska, J.; Bårdsen, T.; Merkevicus, K.; Karlsen Sletten, I.S.; Obrycki, Ł.; Pac, M.; Fernández-Aranda, F.; Bjelakovic, B.; et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in children and young people with primary hypertension: Meta-analysis and meta-regression. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 993513. [\[CrossRef\]](#)

28. Rus, R.R.; Pac, M.; Obrycki, Ł.; Sağsak, E.; Azukaitis, K.; Sinha, M.D.; Jankauskiene, A.; Litwin, M. Systolic and diastolic left ventricular function in children with primary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* **2023**, *41*, 51–62. [\[CrossRef\]](#)
29. Lurbe, E.; Agabiti-Rosei, E.; Cruickshank, J.K.; Dominiczak, A.; Erdine, S.; Hirth, A.; Invitti, C.; Litwin, M.; Mancia, G.; Pall, D.; et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 1887–1920. [\[CrossRef\]](#)
30. Kułaga, Z.; Litwin, M.; Tkaczyk, M.; Rózdzyńska, A.; Barwicka, K.; Grajda, A.; Swiader, A.; Gurzkowska, B.; Napieralska, E.; Pan, H. The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references. *BMC Public Health* **2010**, *10*, 109. [\[CrossRef\]](#)
31. de Onis, M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev. Nutr. Diet.* **2015**, *113*, 278–294. [\[PubMed\]](#)
32. Kułaga, Z.; Litwin, M.; Grajda, A.; Kułaga, K.; Gurzkowska, B.; Gózdź, M.; Pan, H. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. *J. Hypertens.* **2012**, *30*, 1942–1954. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Flynn, J.T.; Urbina, E.M.; Brady, T.M.; Baker-Smith, C.; Daniels, S.R.; Hayman, L.L.; Mitsnefes, M.; Tran, A.; Zachariah, J.P. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* **2022**, *79*, e114–e124. [\[CrossRef\]](#)
34. Skrzypczyk, P.; Okarska-Napierała, M.; Pietrzak, R.; Pawlik, K.; Waścińska, K.; Werner, B.; Pańczyk-Tomaszewska, M. NT-proBNP as a Potential Marker of Cardiovascular Damage in Children with Chronic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4344. [\[CrossRef\]](#)
35. Szyszka, M.; Skrzypczyk, P.; Ofiara, A.; Wabik, A.M.; Pietrzak, R.; Werner, B.; Pańczyk-Tomaszewska, M. Circadian Blood Pressure Profile in Pediatric Patients with Primary Hypertension. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5325. [\[CrossRef\]](#)
36. Overbeek, L.I.; Kapusta, L.; Peer, P.G.; de Korte, C.L.; Thijssen, J.M.; Daniels, O. New reference values for echocardiographic dimensions of healthy Dutch children. *Eur. J. Echocardiogr.* **2006**, *7*, 113–121. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Marwick, T.H.; Gillebert, T.C.; Aurigemma, G.; Chirinos, J.; Derumeaux, G.; Galderisi, M.; Gottdiener, J.; Haluska, B.; Ofili, E.; Segers, P.; et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2015**, *28*, 727–754. [\[CrossRef\]](#)
38. de Simone, G.; Daniels, S.R.; Devereux, R.B.; Meyer, R.A.; Roman, M.J.; de Divitiis, O.; Alderman, M.H. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1992**, *20*, 1251–1260. [\[CrossRef\]](#)
39. Chinali, M.; Emma, F.; Esposito, C.; Rinelli, G.; Franceschini, A.; Doyon, A.; Raimondi, F.; Pongiglione, G.; Schaefer, F.; Matteucci, M.C. Left Ventricular Mass Indexing in Infants, Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice. *J. Pediatr.* **2016**, *170*, 193–198. [\[CrossRef\]](#)
40. Foster, B.J.; Khoury, P.R.; Kimball, T.R.; Mackie, A.S.; Mitsnefes, M. New Reference Centiles for Left Ventricular Mass Relative to Lean Body Mass in Children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 441–447.e442. [\[CrossRef\]](#)
41. Khoury, P.R.; Mitsnefes, M.; Daniels, S.R.; Kimball, T.R. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2009**, *22*, 709–714. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Płudowski, P.; Kos-Kudła, B.; Walczak, M.; Fal, A.; Zozulińska-Ziółkiewicz, D.; Sieroszewski, P.; Peregud-Pogorzelski, J.; Lauterbach, R.; Targowski, T.; Lewiński, A.; et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients* **2023**, *15*, 695. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Schwartz, G.J.; Muñoz, A.; Schneider, M.F.; Mak, R.H.; Kaskel, F.; Warady, B.A.; Furth, S.L. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2009**, *20*, 629–637. [\[CrossRef\]](#)
44. Feig, D.I.; Kang, D.H.; Johnson, R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 1811–1821. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Stewart, J.; McCallin, T.; Martinez, J.; Chacko, S.; Yusuf, S. Hyperlipidemia. *Pediatr. Rev.* **2020**, *41*, 393–402. [\[CrossRef\]](#)
46. Mehta, S.K.; Rame, J.E.; Khera, A.; Murphy, S.A.; Canham, R.M.; Peshock, R.M.; de Lemos, J.A.; Drazner, M.H. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension* **2007**, *49*, 1385–1391. [\[CrossRef\]](#)
47. Cantero-Navarro, E.; Fernández-Fernández, B.; Ramos, A.M.; Rayego-Mateos, S.; Rodrigues-Diez, R.R.; Sánchez-Niño, M.D.; Sanz, A.B.; Ruiz-Ortega, M.; Ortiz, A. Renin-angiotensin system and inflammation update. *Mol. Cell Endocrinol.* **2021**, *529*, 111254. [\[CrossRef\]](#)
48. Song, W.; Zhang, C.; Tang, J.; Li, Y.; Jiao, T.; Lin, X.; Wang, Y.; Fang, J.; Sha, J.; Ding, T.; et al. Hypersensitive C-reactive protein as a potential indicator for predicting left ventricular hypertrophy in elderly community-dwelling patients with hypertension. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2023**, *23*, 480. [\[CrossRef\]](#)
49. Yu, X.; Xue, Y.; Bian, B.; Wu, X.; Wang, Z.; Huang, J.; Huang, L.; Sun, Y. NLR-A Simple Indicator of Inflammation for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension. *Int. Heart J.* **2020**, *61*, 373–379. [\[CrossRef\]](#)
50. Salles, G.F.; Fiszman, R.; Cardoso, C.R.; Muxfeldt, E.S. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension* **2007**, *50*, 723–728. [\[CrossRef\]](#)

51. Monfared, A.; Salari, A.; Kazemnezhad, E.; Lebad, M.; Khosravi, M.; Mehrjardi, N.K.; Rahimifar, S.; Amini, N. Association of left ventricular hypertrophy with high-sensitive C-reactive protein in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* **2013**, *45*, 1679–1686. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Assadi, F. C-reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Pediatr. Cardiol.* **2007**, *28*, 280–285. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Assadi, F. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr. Cardiol.* **2008**, *29*, 580–584. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Litwin, M.; Niemirska, A.; Sladowska-Kozłowska, J.; Wierzbicka, A.; Janas, R.; Wawer, Z.T.; Wisniewski, A.; Feber, J. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2010**, *25*, 2489–2499. [\[CrossRef\]](#)
55. ÖZzbiğer, S.; Uluçam, Z.M. Association Between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients. *Korean Circ. J.* **2017**, *47*, 238–244. [\[CrossRef\]](#)
56. Badawy, A.; Nigm, D.A.; Ezzat, G.M.; Gamal, Y. Interleukin 18 as a new inflammatory mediator in left ventricular hypertrophy in children with end-stage renal disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* **2020**, *31*, 1206–1216. [\[CrossRef\]](#)
57. Bulum, T.; Prkacin, I.; Blaslov, K.; Zibar, K.; Duvnjak, L. Association between red blood cell count and renal function exist in type 1 diabetic patients in the absence of nephropathy. *Coll. Antropol.* **2013**, *37*, 777–782.
58. Hu, X.; Arthur Vithran, D.T.; Yang, Z.; Zou, T.; Tang, R.; Li, H. Investigating the role of age, admission systolic blood pressure, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting left ventricular hypertrophy among patients with primary hypertension. *J. Int. Med. Res.* **2025**, *53*, 3000605241310159. [\[CrossRef\]](#)
59. Chu, S.G.; Becker, R.C.; Berger, P.B.; Bhatt, D.L.; Eikelboom, J.W.; Konkle, B.; Mohler, E.R.; Reilly, M.P.; Berger, J.S. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 148–156. [\[CrossRef\]](#)
60. Sansanayudh, N.; Anothaisintawee, T.; Muntham, D.; McEvoy, M.; Attia, J.; Thakkestian, A. Mean platelet volume and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *175*, 433–440. [\[CrossRef\]](#)
61. Varol, E.; Akcay, S.; Icli, A.; Yucel, H.; Ozkan, E.; Erdogan, D.; Ozaydin, M. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **2010**, *45*, 67–72. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Bellos, I.; Fitrou, G.; Pergialiotis, V.; Papantoniou, N.; Daskalakis, G. Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* **2018**, *13*, 174–180. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Yavuzkir, M.F.; Kurtoglu, E.; Yilmaz, M.; Korkmaz, H.; Çakmak, T.; Dogdu, O.; Dagli, N.; Uysal, A.; Özgüler, M.; Gürel, A.; et al. Relationship between mean platelet volume elevation and left ventricular mass index in hypertensive patients. *J. Int. Med. Res.* **2014**, *42*, 781–787. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Pusuroglu, H.; Cakmak, H.A.; Erturk, M.; Akgul, O.; Akkaya, E.; Tosu, A.R.; Celik, O.; Gul, M.; Yildirim, A. Assessment of the relation between mean platelet volume, non-dipping blood pressure pattern, and left ventricular mass index in sustained hypertension. *Med. Sci. Monit.* **2014**, *20*, 2020–2026.
65. Gheissari, A.; Dehghan, B.; Ghaed Sharafi, B.; Abedini, A.; Merrikhi, A.; Madihi, Y.; Mehrkash, M. Importance of Mean Platelet Volume in Predicting Cardiac Mechanics Parameters and Carotid-Intima Media Thickness in Children with End-Stage Renal Disease and Comparison with Healthy Children. *Ther. Apher. Dial.* **2019**, *23*, 451–459. [\[CrossRef\]](#)
66. Özkan, E.A.; Khosroshahi, H.E.; Serin, H.; Özdemir, Z.T.; Kılıç, M.; Ekim, M.; Geçit, U.A.; Domur, E. The evaluation of carotid intima-media thickness and mean platelet volume values and correlation with cardiac functions in obese children. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2015**, *8*, 22557–22563.
67. Yang, S.; Pan, K.; Hua, Q.; Su, H.; Hou, J.; Liu, K.; Zhao, J. Correlation analysis of patients with diabetic foot ulcers treated with tibial cortex transverse transport surgery and platelet-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-neutrophil ratio. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2024**, *34*, 549–559. [\[CrossRef\]](#)
68. Dukić, V.; Muršić, D.; Popović Grle, S.; Jakopović, M.; Ružić, A.; Vukić Dugac, A. Monocyte-related hematological indices in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—A new biomarker? *Monaldi Arch. Chest Dis.* **2023**, *94*.
69. Kilercik, M.; Demirelce, Ö.; Serdar, M.A.; Mikailova, P.; Serteser, M. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0254073. [\[CrossRef\]](#)
70. Guan, Y.; Xu, F.; Tian, J.; Wang, Y.; Guo, N.; Wan, Z.; He, M.; Gao, M.; Gao, K.; Chong, T. Prognostic value of circulating tumor cells and immune-inflammatory cells in patients with renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* **2022**, *40*, e121–e167. [\[CrossRef\]](#)
71. Mika, T.; Ladigan, S.; Schork, K.; Turewicz, M.; Eisenacher, M.; Schmiegell, W.; Schroers, R.; Baraniskin, A. Monocytes-neutrophils-ratio as predictive marker for failure of first induction therapy in AML. *Blood Cells Mol. Dis.* **2019**, *77*, 103–108. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Kimura, S.; Sato, H.; Shimajiri, S.; Umehara, T.; Noguchi, H.; Niino, D.; Nakayama, T. Association of troponin I and macrophages in cardiac tamponade with Stanford type A aortic dissection. *Heliyon* **2023**, *9*, e20791. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

73. Gao, B.; Pan, W.; Hu, X.; Huang, H.; Ren, J.; Yang, C.; Zhou, X.; Zeng, T.; Hu, J.; Li, S.; et al. Neutrophil-Related Ratios Predict the 90-Day Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients After Intravenous Thrombolysis. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 670323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Wu, X.; Wu, Q.; Gao, L.; Lv, Y.; Wu, Z. Macrophage Polarization in Left Ventricular Structural Remodeling Induced by Hypertension. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2024**, *25*, 121. [[CrossRef](#)]
75. Tsai, C.H.; Pan, C.T.; Chang, Y.Y.; Chen, Z.W.; Wu, V.C.; Hung, C.S.; Lin, Y.H. Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism. *J. Hum. Hypertens.* **2021**, *35*, 131–147. [[CrossRef](#)]
76. Zhou, M.; Li, T.; Lv, S.; Gan, W.; Zhang, F.; Che, Y.; Yang, L.; Hou, Y.; Yan, Z.; Zeng, Z.; et al. Identification of immune-related genes and small-molecule drugs in hypertension-induced left ventricular hypertrophy based on machine learning algorithms and molecular docking. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1351945. [[CrossRef](#)]
77. Silva, L.R.; Stefanello, J.M.; Pizzi, J.; Timossi, L.S.; Leite, N. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev. Bras. Epidemiol.* **2012**, *15*, 804–816. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Article

Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension

Katarzyna Dziedzic-Jankowska ¹, Michał Szyszka ² , Adam Bujanowicz ², Anna Stelmaszczyk-Emmel ³ and Piotr Skrzypczyk ^{1,*}

¹ Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; katarzyna_dziedzic11@wp.pl

² Department of Pediatrics and Nephrology, Doctoral School, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; mszyszka@wum.edu.pl (M.S.); adam.bujanowicz@wum.edu.pl (A.B.)

³ Department of Laboratory Diagnostics and Clinical Immunology of Developmental Age, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; anna.stelmaszczyk-emmael@wum.edu.pl

* Correspondence: pskrzypczyk@wum.edu.pl; Tel.: +48-502-507-822

Abstract

Background/Objectives: Increased blood pressure variability (BPV) was found in adults with primary (essential) hypertension (PH) and is associated with increased cardiovascular risk. Our study aimed to analyze the relation between BPV and low-grade inflammation in children with primary hypertension. **Methods:** In 56 treatment-naïve pediatric patients with PH (15.1 ± 2.1 years) and 30 healthy children (14.9 ± 1.4 years), we evaluated BPV: BP dipping, standard deviation (SD) of ambulatory blood pressure measurements (ABPMs), pulse pressure (PP)/systolic blood pressure ratio (24 h PP/SBP), rate-pressure index (24 h RPI), 24-h weighted BPV (24 h WSBPV, 24 h WDBV, 24 h WMAPV), coefficient of variation (24 h CoVSBP, 24 h CoVDBP, 24 h CoVMAP), ambulatory arterial stiffness index (AASI), and morning BP surge. We also analyzed indices of subclinical inflammation (markers derived from complete blood count, high-sensitivity C-reactive protein (CRP), interleukin 18), and office and ambulatory BP. **Results:** Patients with PH had significantly higher hsCRP, neutrophils, monocytes, and platelets, neutrophil-to-lymphocyte (NLR), platelet-to-mean platelet volume (PMPVR), and lower monocyte-to-neutrophil (MNR) ratios, and higher BPV: 24 h ABPM SBP SD, 24 h ABPM MAP SD, 24 h RPI, 24 h WSBPV, 24 h WDBV, 24 h WMAPV, and 24 h CoVSBP. Low-grade inflammation markers correlated with BPV indices in both groups. In multivariate analysis, MNR predicted 24 h ABPM MAP SD ($\beta = 0.290$, 95CI: 0.029–0.551), 24 h RPI ($\beta = -0.348$, 95CI: -0.587 – -0.108), and 24 h WDBPV ($\beta = 0.286$, 95CI: 0.032–0.540); monocyte count—24 h RPI ($\beta = 0.281$, 95CI: 0.041–0.521), and hsCRP—24 h WDBV ($\beta = 0.310$, 95CI: 0.055–0.564). ROC analysis revealed a good diagnostic profile for lymphocyte count as a positive determinant of non-dipping status in PH children (cut-off point $2.59 [\times 10^3 / \mu\text{L}]$). **Conclusions:** BPV is higher in children with PH compared to healthy peers and is associated with low-grade inflammation. MNR may be the most helpful indicator of BPV, whereas high lymphocyte count predicts the best non-dipping status in these patients.

Keywords: primary hypertension; children; blood pressure variability; blood pressure dipping; low-grade inflammation; monocyte-to-neutrophil ratio



Academic Editors: Tomislav Bulum and Ingrid Prkačin

Received: 19 June 2025

Revised: 21 July 2025

Accepted: 23 July 2025

Published: 13 August 2025

Citation: Dziedzic-Jankowska, K.; Szyszka, M.; Bujanowicz, A.; Stelmaszczyk-Emmel, A.; Skrzypczyk, P. Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 5737. <https://doi.org/10.3390/jcm14165737>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Arterial hypertension (AH) is one of the key preventable causes of death, with a worldwide prevalence estimated for approximately 30% of adults [1,2]. According to a recently published meta-analysis, the prevalence of AH in the pediatric population is approximately 4.0% [3]. Of the many etiologies of hypertension in developmental age, primary hypertension (PH), as in adults, is the most important single cause of elevated blood pressure among adolescents [4]. While the pathogenesis of PH is not fully understood and is certainly multifactorial, several concepts have been proposed to explain the rise in blood pressure, often as early as the first decade of life. It is hypothesized that genetic factors, epigenetic modifications (e.g., microRNAs), intestinal microbiota abnormalities, increased sympathetic activity, the renin–angiotensin–aldosterone system, and low-grade (i.e., subclinical) inflammation may all be involved in the pathogenesis of PH [5].

Performing 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) has become the standard for diagnosing and monitoring pediatric patients with hypertension. International recommendations suggest that ABPM is a valuable tool for confirming hypertension, assessing the degree of arterial hypertension (AH) control, and ruling out white coat hypertension (WCH) [6,7]. It is notable that ABPM also allows for the assessment of several parameters above standard mean pressures, such as pressure variability parameters (BPV) [8].

Blood pressure variability (BPV) is considered nowadays as a prognostic factor increasing the risk of cardiovascular sequelae [9]. Variation occurs due to several factors, including those emanating from the person, environment, atmosphere, and time of day. BPV has been noted in both normotensive and hypertensive subjects. BPV can be physiological, enabling an individual to cope with the stress of daily life, or pathological, serving as a harbinger of disease [8,10,11]. BPV can be assessed based on a vast number of indicators, like standard deviations of blood pressure measurements or nighttime blood pressure dipping, for many of which prognostic significance has been demonstrated in adults [8]. However, their role in pediatrics remains unclear. It is challenging to determine which of the numerous indicators would be most valuable in assessing cardiovascular risk and prognosis in this patient group [12].

As mentioned above, the activation of low-grade inflammation appears to be one of the pillars of PH pathogenesis. In numerous papers, including those by our team, higher inflammatory parameters were found in patients with PH compared to healthy peers [13–16]. A meta-analysis of 13 pediatric studies published by our group indicated that high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and adhesion molecules concentrations, neutrophil, monocyte and platelet counts, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio were higher and the lymphocyte-to-monocyte ratio was lower in children with PH [17]. Only a few adult [18–20] and a single pediatric study [21] analyze the associations between subclinical inflammation and blood pressure variability. It should be emphasized that the previous manuscripts of our team [13–16], as well as the meta-analysis already cited [17], showed differences in inflammatory markers between children with PH and normotensive children, but did not assess differences in the extent of variability and the relationship between blood pressure variability and inflammation. It cannot be ruled out that there is a reciprocal relationship between low-grade inflammation and BPV, which ultimately results in hypertension-mediated organ damage (HMOD) and increased cardiovascular risk.

Hence, the objectives of our study are as follows:

1. To compare different BPV indices between children with untreated PH and healthy children.
2. To determine the relationship between BPV indices and inflammatory parameters in these groups of patients.

2. Materials and Methods

Our retrospective analysis included all children and adolescents hospitalized in our tertiary pediatric nephrology center with suspected AH between 2017 and 2021. The inclusion criterion for the PH group was a diagnosis of AH by the European 2016 guidelines [17] and finally confirmed in ABPM. The control group (CG) comprised 30 age- and sex-matched healthy children. The exclusion criteria for all the participants were acute and chronic inflammatory conditions (including, among others, autoimmune, rheumatic diseases, inflammatory bowel syndrome), allergic/atopic diseases, chronic kidney disease, and severe heart diseases (heart defects or heart failure). In addition, we excluded all the patients with secondary forms of hypertension and those receiving pharmacological antihypertensive treatment. In all study participants, potential sources of inflammation that could have influenced the results were analyzed based on medical records (physical examination and history)—such patients were excluded from the analysis. Figure 1 shows the patients' flowcharts.

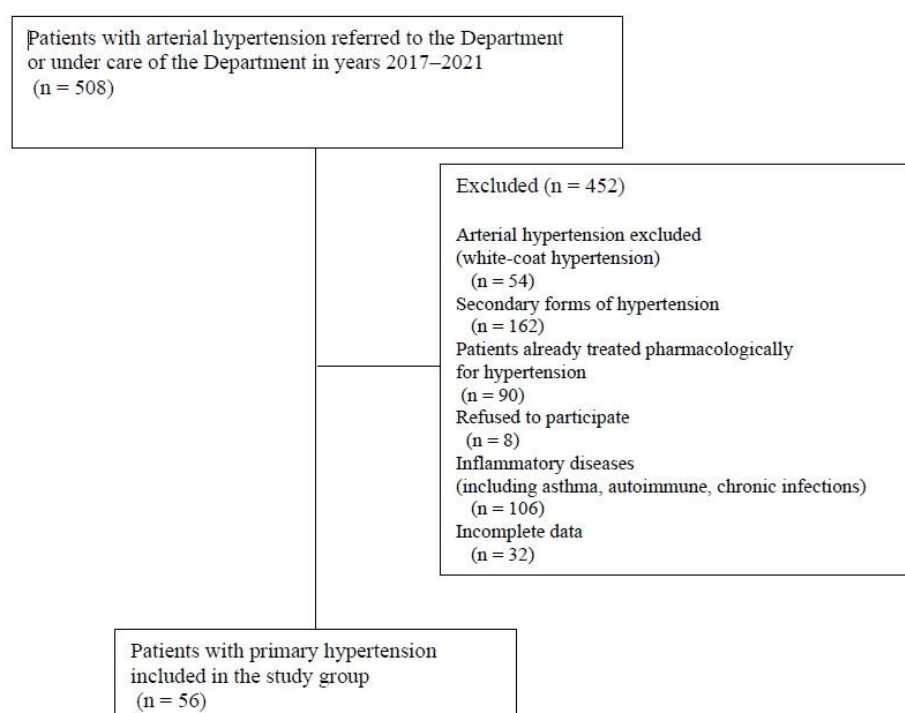


Figure 1. Flowchart of children with primary hypertension included in study group.

The researchers received approval from the local bioethics committee (approval No. KB/58/2016, 15 March 2016, amendment No. KB/53/A2023, 12 June 2023). The study was conducted by following the highest ethical standards and the Helsinki Declaration. All participants and their legal representatives signed informed consent forms before entering the study.

In all the analyzed children, we evaluated age, sex, duration of PH, pregnancy duration, and birthweight. Height, weight, and body mass index (BMI) were presented as direct values and Z-scores [18]. We defined overweight and obesity as BMI $\geq$ 85th and $<$ 95th percentile, and $\geq$ 95th percentile.

We measured peripheral office blood pressure by Welch Allyn VSM Patient Monitor 300 (Welch Allyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA) [mmHg] [17]. Blood pressure was expressed as [mmHg] and as Z-scores [19]. We calculated pulse pressure (PP) using the following definition: PP = SBP – DBP [mm Hg].

In all the children, we used a Suntech Oscar 2 monitor (SunTech Medical, Inc., Morrisville, NC, USA) to perform ABPM. We analyzed [20] systolic, diastolic, and mean blood pressure during 24 h (SBP, DBP, MAP, 24 h) [mm Hg], Z-scores [20], systolic and diastolic 24-h blood pressure loads (BPL) [%], and 24-h pulse pressure (PP).

Based on the available literature, we calculated the following blood pressure variability indices [8,22]:

- BP variability—the standard deviation (SD) of systolic, diastolic, and mean blood pressure within 24 h (24 h SBPV, 24 h DBPV, 24 h MAPV).
- Systolic and diastolic blood pressure dipping (SBP DIP, DBP DIP)—the difference between daytime and nighttime blood pressure expressed in percentages of daytime blood pressure [%].
- Morning blood pressure surge was defined as the mean BP in the first 2 h after wake-up minus the mean BP 2 h before wake-up [mm Hg].
- PP/SBP ratio—PP/SBP during 24 h (24 h PP/SBP).
- Rate–pressure product (index)—heart rate multiplied by systolic blood pressure during 24 h (24 h RPI) [bpm·mm Hg].
- The variation in 24-h weighted blood pressure was defined as the mean of daytime and nighttime BP adjusted for the day and night period (the mean of the daytime and nighttime SDs, weighted for the duration of the daytime and nighttime periods) (24 h WSBPV, 24 h WDBV, 24 h WMAPV).
- Coefficient of variation (CoV) was defined as blood pressure standard deviation/divided by mean BP expressed in percentiles during 24 h (24 h CoVSBP, 24 h CoVDBP, 24 h CoVMAP) [%].
- Ambulatory arterial stiffness index (AASI) was defined as one minus the regression slope of DBP over SBP 24 h ABPM values [23].

We evaluated subclinical (low-grade) inflammation using serum markers and complete blood count (CBC) markers. We collected blood in the morning after a 12 h fasting period in a euvolemic state per local protocol. All patients were recommended a normal sodium diet for at least seven days before admission. We analyzed peripheral blood morphology using a Sysmex XN1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) hematologic analyzer. We evaluated neutrophil, lymphocyte and platelet counts, mean platelet volume (fL), and the following indices (ratios): neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, monocyte-to-neutrophil, and platelet-to-mean platelet volume ($10^{12}/\text{fL}$). The ELISA kits were used to measure serum concentrations of hs-CRP (DRG® CRP, DRG International Inc., Springfield, NJ, USA) and interleukin-18 (IL-18) (Human IL-18 ELISA Kit, Thermofisher Scientific, Vienna, Austria).

The remaining biochemical parameters were evaluated using standard local laboratory methods (dry chemistry (VITROS 5600, Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA)). Abnormal albuminuria was defined as an albumin-to-creatinine ratio equal to or exceeding 30 mg/g [17]. We defined hyperuricemia as a serum uric acid concentration exceeding 5.5 mg/dL [23].

Because of the retrospective nature of the study, three sets of data were incomplete: urinary albumin excretion ($n = 85$), duration of pregnancy ($n = 72$), and birth weight ($n = 53$).

The participants' data was analyzed with Statistica 13.0 PL (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). The heatmaps were prepared using Python 3.12 (Python Software Foundation, Wilmington, DE, USA). Based on the literature data, we estimated the sample at 30 children in each group (statistical power of 0.8, $p = 0.05$, effect size of 0.50). We presented the results as numbers, mean values with standard deviation (SD), and interquartile range (IQR). We implemented the statistical tests (depending upon the variables' distribution):

the Shapiro–Wilk test (test for normality of data sets), student *t*-test, the U Mann–Whitney test, Pearson’s linear correlation, Spearman’s rank correlation, chi-square test, and receiver operating characteristic (ROC) analysis. A general regression model (GRM) was created to perform a multivariate analysis. Parameters that correlated with BPV with $p < 0.10$ were included in the final GRM analysis. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

We provide the basic parameters of the studied children in Table 1. Age and sex were comparable in both groups. BMI was significantly higher in children with PH compared to their healthy peers. There were 19 (33.9%) overweight and 17 (30.4%) obese children in the PH group. The groups did not differ in serum urea and creatinine, but uric acid was significantly higher in patients with PH. Thirty-four (50.6%) patients with PH had hyperuricemia. Regarding lipid parameters, HDL-cholesterol concentrations were significantly lower, and triglyceride concentrations were significantly higher in patients with PH. As for markers of subclinical inflammation, the groups differed significantly in hsCRP concentration, neutrophil, monocyte, and platelet counts, as well as in the following indices: NLR, MNR, and PMPVR. There was no difference in interleukin 18 concentration.

Table 1. Clinical, biochemical, and inflammatory parameters in studied children.

Parameter	Primary Hypertension	Control Group	<i>p</i>
Number of patients (<i>n</i>)	56	30	–
Age [years]	15.1 ± 2.3 (13.9–16.8)	14.9 ± 1.4 (13.8–15.9)	0.159
Sex [M/F]	40/16	19/11	0.472
Duration of PH [months]	12.57 ± 0.86 (3.0–17.0)	–	–
Duration of pregnancy [weeks]	39.3 ± 2.0 (40.0–40.0)	39.5 ± 1.5 (40.0–40.0)	0.564
Birth weight [g]	3201.1 ± 634.9 (2920–3600)	3435.4 ± 416.3 (3050–3790)	0.133
BMI Z-score	1.47 ± 0.86 (0.92–2.16)	0.13 ± 0.72 (−0.30–0.75)	<0.001
Serum creatinine [mg/dL]	0.8 ± 0.2 (0.6–0.9)	0.7 ± 0.1 (0.6–0.8)	0.129
Serum urea [mg/dL]	26.4 ± 5.7 (22.5–30)	25.1 ± 5.5 (22–28)	0.328
Serum uric acid [mg/dL]	6.1 ± 1.5 (5.2–6.9)	5.1 ± 1.1 (4–5.7)	0.002
Serum total cholesterol [mg/dL]	163.9 ± 26.0 (145.5–179)	157.2 ± 30.7 (133–182)	0.233
Serum LDL-cholesterol [mg/dL]	90.4 ± 24.3 (69.5–105.7)	86.2 ± 27.2 (64.6–109)	0.447
Serum HDL-cholesterol [mg/dL]	50.7 ± 12.9 (43–58.5)	57.8 ± 11.1 (50–65)	0.013
Serum triglyceride [mg/dL]	113.7 ± 56.9 (65.5–144)	65.7 ± 25.9 (50–78)	<0.001
Urinary ACR [mg/g]	17.5 ± 47.2 (5.0–11.4)	9.8 ± 8.7 (4–11.8)	0.566
hsCRP [mg/L]	4.9 ± 5.2 (1.5–7.3)	2.8 ± 5.4 (0.5–1.9)	<0.001
IL-18 [pg/mL]	81.8 ± 76.7 (21.6–130.4)	92.5 ± 58.1 (43.7–117.5)	0.201
Neutrophil count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	3.89 ± 1.44 (2.88–4.80)	2.63 ± 0.96 (1.94–3.16)	<0.001
Monocyte count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.56 ± 0.17 (0.45–0.65)	0.46 ± 0.14 (0.34–0.53)	0.003
Lymphocyte count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	2.44 ± 0.88 (1.90–2.71)	2.09 ± 0.49 (1.70–2.38)	0.060
Platelet count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	263.7 ± 55.3 (227.0–297.0)	239.2 ± 52.6 (215–258)	0.037
Mean platelet volume (MPV) [fL]	10.44 ± 1.34 (9.70–11.35)	10.92 ± 0.73 (10.20–11.50)	0.069
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	1.73 ± 0.88 (1.22–2.0)	1.27 ± 0.41 (0.92–1.55)	0.005
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)	117.15 ± 34.25 (88.75–137.87)	118.59 ± 32.35 (98.04–145.68)	0.851
Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR)	0.25 ± 0.08 (0.19–0.30)	0.22 ± 0.06 (0.18–0.26)	0.173
Monocyte-to-neutrophil ratio (MNR)	0.16 ± 0.06 (0.11–0.19)	0.19 ± 0.05 (0.14–0.22)	0.010
Platelet-to-MPV ratio (PMPVR) ($10^{12}/\text{fL}$)	25.81 ± 6.76 (20.85–30.09)	22.02 ± 5.11 (19.8–23.45)	0.010

M—male; F—female; PH—primary hypertension; BMI—body mass index; LDL—low-density lipoprotein; HDL—high-density lipoprotein; ACR—urinary albumin-creatinine ratio; hsCRP—high-sensitivity C-reactive protein; IL-18—interleukin-18.

Table 2 shows the blood pressure values and variability in both groups. All blood pressure indices were significantly higher in the study group compared to the healthy peers. Notably, the groups did not differ in their heart rates. We found numerous differences in in-

dices of blood pressure variability between the groups. Patients with primary hypertension had significantly higher 24 h ABPM SBP and MAP standard deviations, 24 h rate–pressure index, 24 h weighted SBP, DBP, and MAP variations, and a lower 24 h coefficient of SBP variation. Non-dipping pattern of BP rhythm was found in 17/56 (30.4%) patients with PH, and in 7/30 (23.3%) healthy children ($p = 0.489$).

Table 2. Blood pressure and blood pressure variability in the studied children.

Parameter	Primary Hypertension	Control Group	<i>p</i>
Office SBP [mm Hg]	141.7 ± 10.2 (135–148)	113.5 ± 7.6 (109–119)	<0.001
Office SBP Z-score	2.26 ± 0.90 (1.81–2.94)	−0.15 ± 0.81 (−0.64–0.44)	<0.001
Office DBP [mm Hg]	83.1 ± 10.2 (76–91)	65.1 ± 5.8 (60–69)	<0.001
Office DBP Z-score	2.39 ± 1.39 (1.36–3.47)	−0.01 ± 0.81 (−0.66–0.55)	<0.001
24 h ABPM SBP [mm Hg]	134.6 ± 5.3 (131–138.5)	113.4 ± 5.9 (110–118)	<0.001
24 h ABPM SBP Z-score	2.34 ± 0.86 (1.73–2.76)	−0.31 ± 0.68 (−0.85–0.25)	<0.001
24 h ABPM DBP [mm Hg]	72.2 ± 7.1 (69–77)	62.7 ± 3.8 (60–66)	<0.001
24 h ABPM DBP Z-score	0.77 ± 1.27 (0.20–1.54)	−0.91 ± 0.74 (−1.37–−0.42)	<0.001
24 h ABPM MAP [mm Hg]	92.2 ± 6.3 (87–96)	75.9 ± 4.7 (73–78)	<0.001
24 h ABPM MAP Z-score	1.52 ± 1.26 (0.71–2.04)	−1.05 ± 0.68 (−1.44–−0.78)	<0.001
PP 24 h	62.4 ± 7.2 (58.5–68)	50.9 ± 5.4 (47–55)	<0.001
HR [bpm]	77.0 ± 12.0 (69–87)	74.6 ± 9.4 (75–84)	0.338
24 h HR Z-score	−0.22 ± 1.39 (−1.14–0.68)	−0.66 ± 1.35 (−0.92–0.23)	0.176
SBPL/24 h (%)	57.8 ± 19.4 (41–74)	7.8 ± 6.2 (3–10)	<0.001
DBPL/24 h (%)	25.7 ± 19.4 (13–37)	3.9 ± 3.6 (1–6)	<0.001
24 h ABPM SBP SD	13.7 ± 2.5 (11.9–15.4)	12.6 ± 1.8 (11–14)	0.036
24 h ABPM DBP SD	11.3 ± 2.5 (9.5–12.8)	10.7 ± 2.1 (9.3–11.3)	0.225
24 h ABPM MAP SD	11.4 ± 2.6 (9.7–12.7)	10.0 ± 1.9 (8.7–10.9)	0.009
24 h ABPM HR SD	12.5 ± 3.4 (9.8–14.5)	12.0 ± 3.5 (9.1–14.6)	0.602
SBP DIP [%]	11.8 ± 5.5 (8.9–15.2)	12.9 ± 4.3 (10.5–16)	0.337
DBP DIP [%]	16.4 ± 8.6 (11–21.6)	19.6 ± 7 (15.7–24.4)	0.083
Morning BP surge [mm Hg]	10.9 ± 12 (4–18)	15.2 ± 8.1 (9–23)	0.066
24 h ABPM PP/SBP	0.46 ± 0.05 (0.43–0.48)	0.45 ± 0.03 (0.43–0.47)	0.128
24 h rate–pressure index [bpm × mm Hg]	10,352 ± 1584 (9205–11,228)	8466 ± 1203 (7810–9266)	<0.001
24 h weighted SBP variation	11.4 ± 1.8 (10.2–12.5)	10.3 ± 1.8 (9.1–11.8)	0.009
24 h weighted DBP variation	9.6 ± 1.7 (8.3–10.8)	8.7 ± 1.8 (7.6–10.3)	0.033
24 h weighted MAP variation	9.2 ± 1.6 (7.9–9.9)	8.0 ± 1.7 (6.8–9.8)	0.002
24 h coefficient of SBP variation [%]	10.2 ± 1.9 (8.9–11.5)	11.1 ± 1.6 (9.9–12.7)	0.012
24 h coefficient of DBP variation [%]	15.8 ± 3.5 (13.3–18.4)	17.1 ± 3.6 (14.8–18.1)	0.237
24 h coefficient of MAP variation [%]	12.4 ± 2.8 (10.3–14.1)	13.2 ± 2.4 (11.7–13.9)	0.134
AASI	0.39 ± 0.14 (0.32–0.50)	0.38 ± 0.11 (0.30–0.46)	0.709

SBP—systolic blood pressure; DBP—diastolic blood pressure; ABPM—ambulatory blood pressure monitoring; MAP—mean arterial pressure; PP—pulse pressure; HR—heart rate; SBPL—systolic blood pressure load; DBPL—diastolic blood pressure load; SD—standard deviation; DIP—blood pressure dipping; AASI—ambulatory arterial stiffness index.

Figures 2 and 3 show the correlations between indices of blood pressure variability and clinical and biochemical markers, and markers of subclinical inflammation in patients with primary hypertension and healthy children. In hypertensive patients, MAP 24 h SD correlated positively with MNR ($r = 0.290$, $p = 0.030$); HR 24 h SD correlated with lymphocyte count ($r = 0.372$, $p = 0.005$), diastolic blood pressure dipping correlated with BMI Z-score ($r = -0.314$, $p = 0.019$), platelet count ($r = -0.334$, $p = 0.012$), MNR ($r = 0.264$, $p = 0.0049$), and PMPVR ($r = -0.298$, $p = 0.026$); 24 h PP/SBP correlated with platelet count ($r = -0.269$, $p = 0.045$); 24 rate–pressure index correlated with age ($r = -0.361$, $p = 0.006$), neutrophil count ($r = 0.384$, $p = 0.004$), lymphocyte count ($r = 0.282$, $p = 0.036$), platelet count ($r = 0.402$, $p = 0.002$), MNR ($r = -0.294$, $p = 0.028$), PMPVR ($r = 0.282$, $p = 0.036$), and total cholesterol ($r = 0.270$, $p = 0.045$); 24 h weighted SBP variation correlated with birth weight

($r = -0.478$, $p = 0.009$); 24 h coefficient of SBP variation correlated with MNR ($r = 0.269$, $p = 0.045$); 24 h coefficient of DBP variation correlated with platelet count ($r = -0.296$, $p = 0.027$); and 24 h coefficient of MAP variation correlated with neutrophils ($r = -0.293$, $p = 0.028$) and MNR ($r = 0.348$, $p = 0.009$).

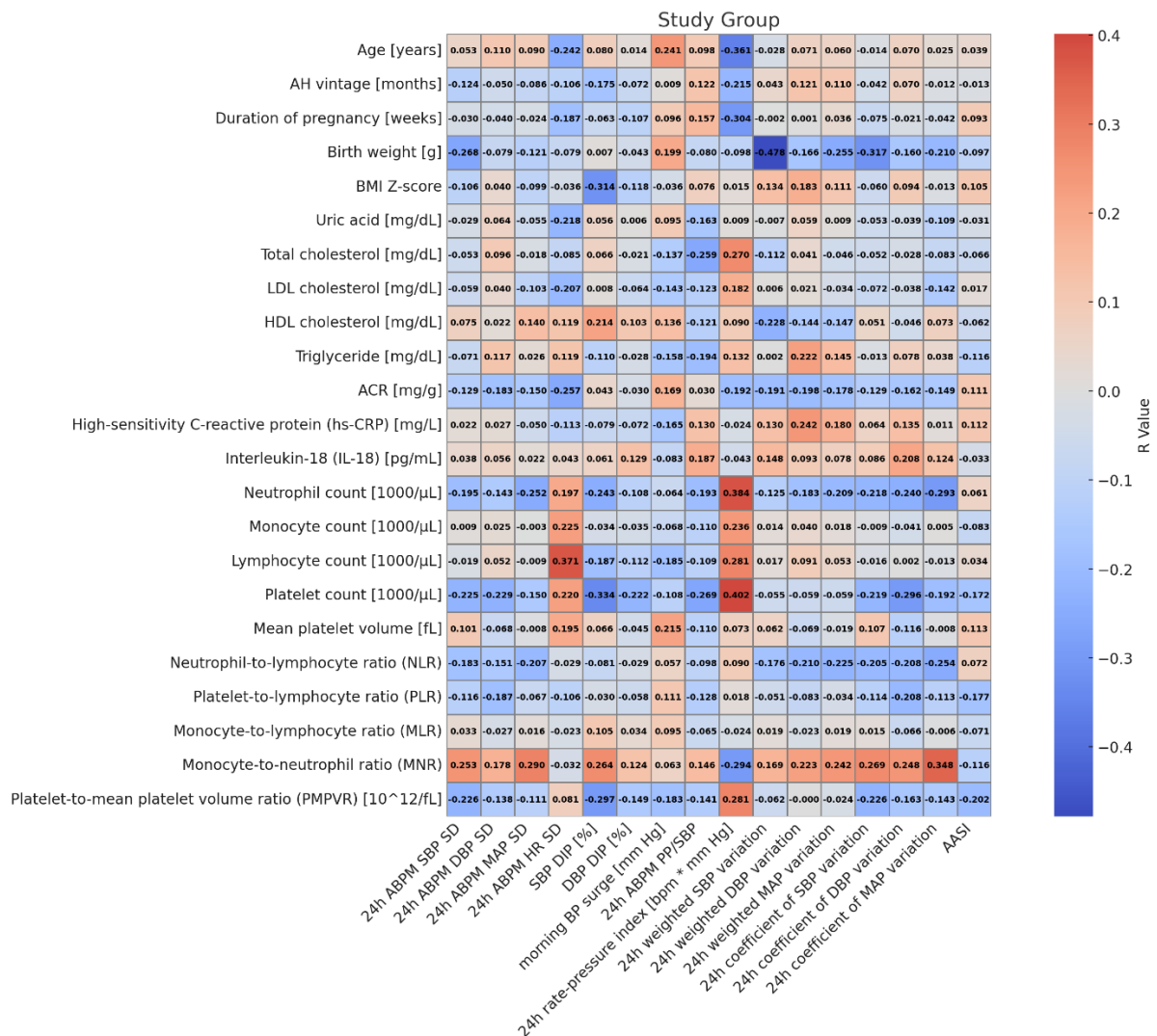


Figure 2. Heatmap of correlations between markers of blood pressure variability and markers of inflammation in patients with hypertension.

In healthy children, SBP 24 h SD correlated with NLR ($r = 0.409$, $p = 0.025$) and uric acid ($r = 0.386$, $p = 0.035$); DBP 24 h SD correlated with NLR ($r = 0.462$, $p = 0.010$), MNR ($r = -0.391$, $p = 0.033$), uric acid ($r = 0.422$, $p = 0.020$), LDL-cholesterol ($r = 0.37$, $p = 0.044$); MAP 24 h SD correlated with NLR ($r = 0.507$, $p = 0.004$) and MNR ($r = -0.416$, $p = 0.022$); SBP dipping correlated with body weight ($r = 0.361$, $p = 0.050$); AASI correlated with MNR ($r = 0.420$, $p = 0.021$); 24 h PP/SBP correlated with body weight Z-score ($r = -0.365$, $p = 0.047$), BMI ($r = -0.382$, $p = 0.037$), and BMI Z-score ($r = -0.406$, $p = 0.026$); 24 h rate pressure index correlated with neutrophil count ($r = 0.437$, $p = 0.016$), and monocyte count ($r = 0.457$, $p = 0.011$), NLR ($r = 0.378$, $p = 0.039$); and 24 h coefficient of MAP variation correlated with NLR ($r = 0.396$, $p = 0.030$).

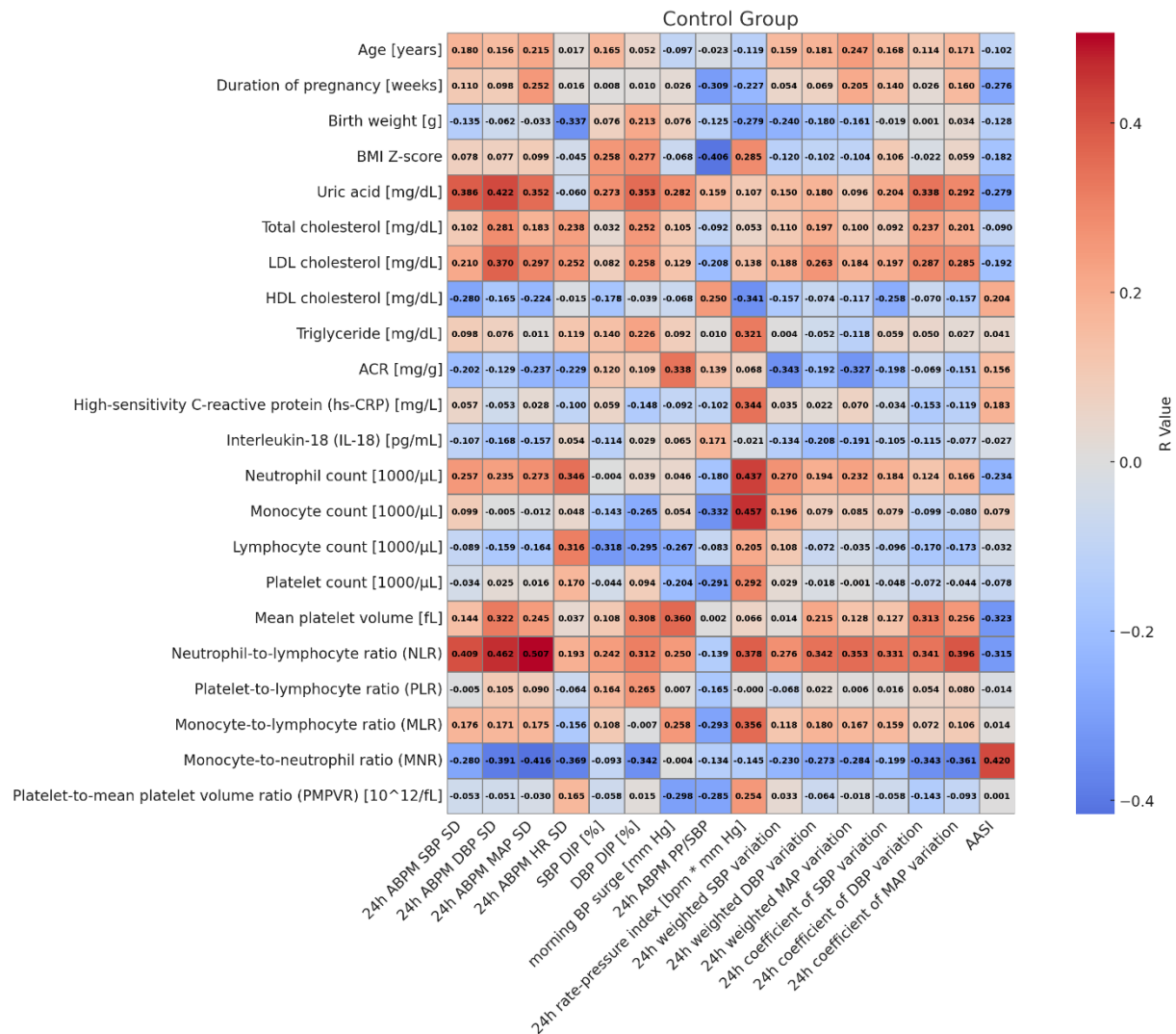


Figure 3. Heatmap of correlations between markers of blood pressure variability and markers of inflammation in healthy children.

We performed a ROC analysis to determine the immunological determinants of non-dipping status in children with primary hypertension (Table 3). Only the lymphocyte count was a significant predictor of non-dipping status with a good diagnostic profile (area under the curve, sensitivity, and specificity). The cut-off point for lymphocyte count was $2.59 [\times 10^3/\mu\text{L}]$ (Figure 4).

Table 3. Diagnostic accuracy of markers of subclinical inflammation in predicting non-dipping status in children with primary hypertension.

Parameter	Area Under the Curve (95% CI)	<i>p</i>	Cut-Off Value	Sensitivity	Specificity	ACC
hsCRP [mg/L]	0.509 (0.344–0.675)	0.915	2.54	0.846	0.294	0.735
IL-18 [pg/mL]	0.520 (0.354–0.686)	0.810	7.7	0.294	0.821	0.661
Neutrophil count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.574 (0.422–0.726)	0.341	3.48	0.765	0.487	0.571
Monocyte count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.579 (0.416–0.742)	0.341	0.51	0.765	0.462	0.554
Lymphocyte count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.656 (0.510–0.803)	0.037	2.59	0.588	0.744	0.696
Platelet count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.659 (0.490–0.828)	0.065	320	0.353	0.974	0.786
Mean platelet volume (MPV) [fL]	0.534 (0.370–0.698)	0.685	10.6	0.590	0.647	0.607
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	0.502 (0.347–0.657)	0.977	2.54	0.179	1.000	0.429
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)	0.525 (0.361–0.689)	0.766	122	0.538	0.647	0.571

Table 3. Cont.

Parameter	Area Under the Curve (95% CI)	<i>p</i>	Cut-Off Value	Sensitivity	Specificity	ACC
Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR)	0.563 (0.401–0.725)	0.443	0.26	0.462	0.765	0.554
Monocyte-to-neutrophil ratio (MNR)	0.545 (0.382–0.708)	0.586	0.217	0.179	1.000	0.429
Platelet-to-MPV ratio (PMPVR) ($10^{12}/\text{fL}$)	0.637 (0.470–0.803)	0.107	24.8	0.706	0.564	0.607

CI—confidence interval; ACC—accuracy; MPV—mean platelet volume; NLR—neutrophil-to-lymphocyte ratio; MNR—monocyte-to-neutrophil ratio.

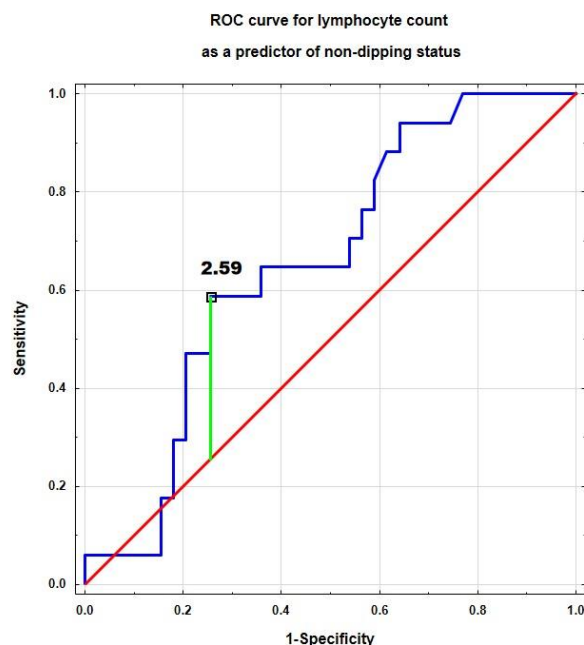


Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) analysis of lymphocyte count as predictor of non-dipping status in patients with primary hypertension.

In multivariate analysis, the monocyte/neutrophil ratio was a significant immunological predictor of the following indices of blood pressure variability: 24 h ABPM MAP SD, 24 h rate–pressure index, and 24 h weighted DBP variation. Additionally, monocyte count was a predictor of 24 h rate–pressure index, and hsCRP predicted 24 h weighted DBP variation (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis (general linear model) of determinants of blood pressure variability indices in patients with primary hypertension.

Blood Pressure Variability Index (Dependent Variable)	Predictor (Independent Variable)	Standardized Beta (95% CI)	<i>p</i>
24 h ABPM MAP SD	MNR	0.290 (0.029–0.551)	0.030
24 h rate–pressure index [bpm·mm Hg]	Age [years]	−0.336 (−0.572–−0.101)	0.006
	Monocytes [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0.281 (0.041–0.521)	0.023
	MNR	−0.348 (−0.587–−0.108)	0.005
24 h weighted DBP variation	Age [years]	0.298 (0.001–0.596)	0.049
	hsCRP [mg/L]	0.310 (0.055–0.564)	0.018
	MNR	0.286 (0.032–0.540)	0.028
	Sex (M/F)	−0.364 (−0.663–−0.065)	0.018

CI—confidence interval; ABPM—ambulatory blood pressure monitoring; MAP—mean arterial pressure; SD—standard deviation; MNR—monocyte-to-neutrophil ratio; DBP—diastolic blood pressure; hsCRP—high-sensitivity C-reactive protein; M—male; F—female.

4. Discussion

In our single-center cross-sectional study, we have shown that children with primary hypertension, compared to healthy peers, were characterized by significantly higher markers of subclinical inflammation, i.e., hsCRP, neutrophil, monocyte, and platelet counts, and the following indices: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-mean platelet volume ratio; conversely, the monocyte-to-neutrophil ratio was significantly lower in hypertensive children. Children with PH were characterized by significantly higher values of blood pressure variability indices, 24 h ABPM SBP SD, 24 h ABPM MAP SD, 24 h rate–pressure index, 24 h weighted SBP, DBP, and MAP variations, and lower 24 h coefficient of SBP variations. In children with PH, we found numerous correlations between markers of subclinical inflammation and markers of blood pressure variability, such as between MAP 24 h SD and MNR, or between the 24 h rate–pressure index and neutrophil, lymphocyte, and platelet counts. In ROC analysis, lymphocyte count was a significant predictor of non-dipping status. Multivariate analysis revealed that MNR was the most common independent determinant of variation indices in children with PH.

Measuring office blood pressure values remains the gold standard for the diagnosis and monitoring of hypertensive patients. Recent studies have shown that the evaluation of BP variability is important in assessing patients' cardiovascular risk [8,24,25]. Increased BPV is positively correlated with risk of hypertension-mediated organ damage, negative sequelae, and all-cause mortality [11,26]. A meta-analysis of 41 papers showed that long-term, mid-term, and short-term variability are associated with cardiovascular risk above the effect of the mean blood pressure [27]. Controlling BPV in addition to decreasing BP may be another goal for the treatment of patients with arterial hypertension [11]. Blood pressure variability was found to be correlated with blood pressure values. Thus, indices of BPV are higher in patients with arterial hypertension compared to normotensives [28]. It was also revealed that a reduction in blood pressure proportionally decreases blood pressure variability [10].

In our cohort, numerous indices of blood pressure variability were significantly higher in hypertensive children compared to healthy ones. This is in line with adult studies where hypertensive patients were also characterized by increased BP variability [29]. In children, similarly to adults, increased blood pressure variability was found to be a risk factor for hypertension-mediated organ damage. A recently published American SHIP AHOY study revealed that increased BP variability is a risk factor for higher left ventricular mass index and diastolic dysfunction [30]. Similar results were shown by authors from Egypt [31], China [32], and Canada [33]. High blood pressure variability was also found to increase arterial stiffness in children [34]. The proposed cause for increased blood pressure variability in patients with arterial hypertension is primarily increased activity of the sympathetic nervous system. Additionally, other contributing factors are mentioned, e.g., increased activity of the renin–angiotensin–aldosterone (RAA) system, decreased arterial and cardiopulmonary reflexes, and increased arterial stiffness [10,12]. The mechanism linking variability to organ damage and cardiovascular risk is also unclear. It has been postulated that high variability is a marker of sympathetic and renin–angiotensin–aldosterone (RAA) system activation, which in turn negatively affects target organs. Additionally, variability may be considered a specific biomarker indicating pre-existing organ damage (vascular stiffness). In addition, rapidly changing the load and hemodynamic stress exerted on arterioles can lead to the development of arteriosclerosis and further organ damage [27,35,36].

In our cohort, inflammatory markers were higher in children with PH compared to those in the healthy group. PH is considered to be a complex condition that runs the gamut of immune disorders, metabolic disorders, and early biological aging, including early vascular aging [5]. Our results are consistent with those of many studies in adults

and children, including a recent meta-analysis published by our team [17]. In one of our previous manuscripts, we also compared the severity of low-grade inflammation in patients with white coat hypertension and found that this group of patients had a similar level of inflammation compared to patients with PH [13].

The first reports on the relationship between arterial hypertension and inflammation date back to the 1960s [37]. Nevertheless, it was only the discoveries of the last 25 years (including the research of a Polish-origin researcher, Tomasz Guzik) that resulted in a deeper understanding of the immunological processes involved in patients with primary hypertension [38]. The current hypothesis is that factors such as a slight increase in blood pressure and shear stress damage endothelial cells, resulting in the release of neoantigens and stimulation of the immune system. The NLRP3 inflammasome, sympathetic overdrive, and a high-sodium diet are additional triggers of immune activation. These factors shift the balance of helper lymphocytes (Th) toward interleukin-17-producing lymphocytes (Th17), while simultaneously impairing the function of regulatory lymphocytes (Tregs) [39–41]. Interleukin 17, in the absence of the inhibitory effect of Tregs, causes sodium retention and vasoconstriction, which results in a further increase in blood pressure and perpetuation of hypertension [42]. Interleukin 17, interferon- γ , and tumor necrosis factor- α are considered pro-hypertensive cytokines, whereas interleukin-10 may play a protective role [38].

As can be seen, even in this simplified model, the relationship between inflammation and blood pressure is complex, and in clinical practice, it is not easy to pinpoint which came first. Add to this the influence of obesity, especially abdominal obesity, which is itself associated with elevated inflammatory markers, and the situation becomes more complex. Adipose tissue, especially visceral adipose tissue, is a source of many pro-inflammatory and blood pressure-raising substances [43]. It should be noted that overweight or obesity is present in more than half of children and adolescents with primary hypertension [44].

Our analysis revealed numerous positive correlations between BP variability indices and inflammatory markers. Similar results were already found in adult studies for interleukin 6 [18,36], CRP [45,46], and VCAM-1 [46]. Interestingly, Greek authors reported significantly higher indices of blood pressure variability compared to healthy controls in normotensive patients with psoriasis, an immune-mediated chronic inflammatory disease [47]. Additionally, in patients with systemic lupus erythematosus, blood pressure variability indices have been shown to correlate positively with disease activity [48,49].

Multivariate analysis revealed that CRP concentration, monocyte count, and MNR were the strongest predictors of blood pressure variability in our cohort of hypertensive subjects. Elevated CRP is a well-known predictor of cardiovascular events and correlates positively with the risk of all-cause and cardiovascular death in adults [50]. Elevated CRP has also been described by other authors in children with primary hypertension [17]. Our study aligns with existing adult data, which suggests a positive association between CRP concentration and blood pressure variability indices [45,46].

Monocyte count and the monocyte/neutrophil index are recently studied markers of subclinical inflammation [51–54]. Their importance may be the consequence of the potential role of monocytes in raising blood pressure [55,56], the development of left ventricular hypertrophy [57], and finally in the formation of atherosclerotic lesions (as lipid-packed macrophages—foam cells) [58]. In our previous study, we demonstrated that MNR was the most significant immunological predictor of left ventricular hypertrophy in untreated children with primary hypertension [59]. The results of this study provide further evidence of the utility of MNR. There is no doubt that the usefulness of this simple and everywhere available index should be evaluated in prospective and interventional studies.

Musiał et al. [21] revealed numerous correlations between CBC-derived markers of inflammation and blood pressure (BP) variability in pediatric patients with arterial

hypertension (the authors analyzed primary and secondary hypertension separately). Notably, many of these correlations (NLR, PLR) were negative, and the authors analyzed only one index of BPV—the standard deviation of ABPMs [21]. In the study by Musiał, LMR was the strongest predictor of blood pressure (BP) variability, and this association was observed for both primary and secondary hypertension, as well as for dippers and non-dippers [21]. It is difficult to clearly explain the differences in results between our study and the above study. We used the same apparatus for ABPM, i.e., Suntech Oscar 2 (SunTech Medical, Inc., Morrisville, NC, USA), and the age of the children studied and the size of the groups were also comparable. Many of the correlations shown in univariate analysis may be apparent but do not account for additional confounding factors. Hence, in our study, we conducted multivariate analysis, which highlighted the importance of the MNR index as a predictor of variability.

It is important to highlight the differences between this study and previous studies by our team and other teams. The topic of differences in inflammatory parameters has already been the subject of many papers, including the meta-analysis we published [17]. Nonetheless, this is the first pediatric paper, except for the cited study by Musiał et al. [21], that analyzes the parameters of pressure variability and the relationship between variability and inflammation in a pediatric population with PH. This is what we believe distinguishes our results as innovative and original.

The exact pathophysiological link between BP variability and inflammation has not been elucidated. Interesting data have been provided by studies on an animal model of blood pressure (BP) variability, specifically sinoatrial denervation (SAD) in rats. In these animals, blood pressure (BP) variability and inflammatory markers are elevated, and increased organ damage is observed [60]. Interestingly, sinoatrial denervation in spontaneously hypertensive rats (SHRs) increased the hypertrophy and fibrosis of the myocardium and impaired systolic function without increasing blood pressure values. SAD raised the expression of transforming growth factor-beta and chemoattractant protein-1, and induced infiltration of myocardium with macrophages [61]. Additionally, in these rats, anti-inflammatory treatment (indomethacin and vitamin E) decreased myocardial and vascular fibrosis and the infiltration of inflammatory cells, and alleviated renal damage [62].

The non-dipping phenomenon is one of the most studied variabilities in both the child and adult populations. A non-dipping pattern is independently associated with increased cardiovascular risk in adults [63] and increased risk for HMOD in children [64]. In our recent study, we found that a disturbed circadian BP profile was common in children with primary hypertension; thus, it should not be considered a marker of secondary hypertension. Non-dipping was associated with higher left ventricular mass, and extreme dipping was associated with arterial stiffness [65]. In this study, we revealed no differences between patients with PH and healthy patients in terms of SBP or DBP dipping. In our hypertensive patients, systolic blood pressure dipping correlated negatively with BMI and inflammatory indices, negatively with platelets, and positively with MNR and PMPVR. In the control group, diastolic blood pressure dipping correlated positively with MNR. In a ROC analysis, lymphocyte count was the only significant predictor of non-dipping pattern. Similarly, in numerous adult studies, a non-dipping pattern was associated with elevated inflammatory markers—NLR [58], PLR [58], MLR [58], MPV [59], soluble intercellular adhesion molecule-1 [60], hsCRP [59,61], and the monocyte/cholesterol ratio [66]. Hence, our results confirm the relationship between inflammation and the non-dipping phenomenon, which in turn may increase the risk of HMOD and cardiovascular complications.

In a Turkish adult study, interleukin-18 was not only higher in patients with newly diagnosed hypertension compared to the control group, but its concentration was strictly related to the non-dipping pattern [67]. Interleukin-18 is a pro-inflammatory cytokine

produced mainly by monocytes and macrophages and boosts interferon γ production by T and NK lymphocytes. Both interleukin-18 and its receptors were found in endothelium and vascular smooth muscle cells [68]. In our pediatric cohort, there were no differences in concentrations of this cytokine between patients with PH and the control group. Also, no correlations with variability or dipping were revealed. This difference may be due to less advanced vascular changes (children with primary hypertension do not have atherosclerosis, and arterial changes are adaptive and are described as arteriosclerosis) [69].

It is worth noting the different relationships between inflammatory markers and markers of variability in the two groups. Thus, for example, for the already discussed MNR, the correlations in the study group were primarily positive, while those in the control group were mostly negative. Considering the difference in MNR values between the groups, this may indicate significant differences in cardiovascular regulation in healthy and PH children. It has been shown that children with PH differ in many biological aspects from their healthy peers. Among other things, Litwin's group showed differences in body composition (increased fatty tissue) [70] and a more advanced vascular [71] and skeletal age [72] in adolescents with PH.

The ambulatory arterial stiffness index is an indirect marker of vascular stiffness [23]. Although a recently published meta-analysis showed that in adults, higher AASI is a risk factor of all-cause and cardiovascular death, stroke, and major adverse cardiovascular events [73], its usefulness in children is questioned [74]. In our study, there were no differences in AASI between the groups. Moreover, only in the group of healthy children was there a significant positive correlation between AASI and MNR. The measurement of aortic pulse wave velocity (using applanation tonometry or oscillometry) remains the gold standard of evaluation of arterial stiffness in children. In one of our previous manuscripts, we found that NLR might be a promising biomarker of local and central arterial stiffness in adolescents with PH [16].

The strengths of our study are as follows: the evaluation of a homogeneous group of patients with untreated primary hypertension, with no factors that could influence inflammation status. The group size was sufficient to draw reliable conclusions. Additionally, it is worth noting that a significant number of indicators of pressure variability and numerous markers of subclinical inflammation were examined. The undoubted limitations of this study are its cross-sectional nature and lack of evaluation of organ changes. Although the ABPM device used has passed validation, it has only been validated in the adult patient population, and ESH recommends its use in these patients. The group was very homogeneous; therefore, it is unclear whether one can generalize our results to other populations, such as young adults or patients from different ethnic groups. Finally, we cannot exclude other hidden sources of inflammation in our patients, such as those who do not undergo ear, nose, and throat or dental examinations [75].

5. Conclusions

Our study revealed that children with primary hypertension have higher markers of subclinical inflammation and also significantly higher blood pressure variability. We have also found multiple correlations between these two sets of data. Multivariate analysis suggests that the monocyte-to-neutrophil ratio might be the most useful biomarker of blood pressure variability in hypertensive children. Conversely, lymphocyte count may be a significant predictor of non-dipping status.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm14165737/s1>. Table S1: Patient data (Table S1 patient_data.xlsx).

Author Contributions: Conceptualization, P.S. and K.D.-J.; methodology, P.S. and A.S.-E.; validation, A.S.-E. and P.S.; formal analysis, P.S. and K.D.-J.; investigation, K.D.-J., M.S., A.B., A.S.-E. and P.S.; resources, A.S.-E. and P.S.; data curation, P.S.; writing—original draft preparation, K.D.-J., A.B., M.S., A.S.-E. and P.S.; writing—review and editing, P.S.; visualization, M.S. and P.S.; supervision, P.S.; project administration, P.S.; funding acquisition, P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the statutory funds of the Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw.

Institutional Review Board Statement: The study was performed by to the guidelines of the Helsinki Declaration and was approved by the Review Board of the Medical University of Warsaw (KB/58/2016, 15 March 2016, amendment—KB/53/A2023, 12 June 2023).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all participants (≥ 16 years) and their parents/legal representatives.

Data Availability Statement: Raw data are included within the Supplementary Materials files, Supplementary Table S1 (Table S1 patient_data.xlsx).

Acknowledgments: The authors would like to thank Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska from the Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, for her ongoing support.

Conflicts of Interest: There are no conflicts of interest to declare.

References

1. Mills, K.T.; Stefanescu, A.; He, J. The global epidemiology of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* **2020**, *16*, 223–237. [[CrossRef](#)]
2. Aune, D.; Huang, W.; Nie, J.; Wang, Y. Hypertension and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Outcome-Wide Association Study of 67 Causes of Death in the National Health Interview Survey. *BioMed Res. Int.* **2021**, *2021*, 9376134. [[CrossRef](#)]
3. Song, P.; Zhang, Y.; Yu, J.; Zha, M.; Zhu, Y.; Rahimi, K.; Rudan, I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **2019**, *173*, 1154–1163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gupta-Malhotra, M.; Banker, A.; Shete, S.; Hashmi, S.S.; Tyson, J.E.; Barratt, M.S.; Hecht, J.T.; Milewicz, D.M.; Boerwinkle, E. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am. J. Hypertens.* **2015**, *28*, 73–80.
5. Litwin, M.; Feber, J.; Niemirska, A.; Michałkiewicz, J. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. *Pediatr. Nephrol.* **2016**, *31*, 185–194. [[CrossRef](#)]
6. Lurbe, E.; Agabiti-Rosei, E.; Cruickshank, J.K.; Dominiczak, A.; Erdine, S.; Hirth, A.; Invitti, C.; Litwin, M.; Mancia, G.; Pall, D.; et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 1887–1920. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Flynn, J.T.; Urbina, E.M.; Brady, T.M.; Baker-Smith, C.; Daniels, S.R.; Hayman, L.L.; Mitsnefes, M.; Tran, A.; Zachariah, J.P. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* **2022**, *79*, e114–e124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Parati, G.; Bilo, G.; Kollias, A.; Pengo, M.; Ochoa, J.E.; Castiglioni, P.; Stergiou, G.S.; Mancia, G.; Asayama, K.; Asmar, R.; et al. Blood pressure variability: Methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management—A European Society of Hypertension position paper *. *J. Hypertens.* **2023**, *41*, 527–544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Saputra, P.B.T.; Lamara, A.D.; Saputra, M.E.; Pasahari, D.; Kurniawan, R.B.; Farabi, M.J.A.; Multazam, C.; Oktaviono, Y.H.; Alkaff, F.F. Long-term systolic blood pressure variability independent of mean blood pressure is associated with mortality and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* **2024**, *49*, 102343. [[CrossRef](#)]
10. Parati, G.; Ochoa, J.E.; Lombardi, C.; Bilo, G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat. Rev. Cardiol.* **2013**, *10*, 143–155. [[CrossRef](#)]
11. Parati, G.; Ochoa, J.E.; Salvi, P.; Lombardi, C.; Bilo, G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care* **2013**, *36* (Suppl. 2), S312–S324. [[CrossRef](#)]
12. Feber, J.; Litwin, M. Blood pressure (BP) assessment—from BP level to BP variability. *Pediatr. Nephrol.* **2016**, *31*, 1071–1079. [[CrossRef](#)]
13. Dziedzic-Jankowska, K.; Bujanowicz, A.; Szyszka, M.; Stelmaszczyk-Emmel, A.; Skrzypczyk, P. Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension. *Pediatr. Med. Rodz.* **2024**, *20*, 215–224. [[CrossRef](#)]

14. Skrzypczyk, P.; Bujanowicz, A.; Ofiara, A.; Szyszka, M.; Pańczyk-Tomaszewska, M. 24-h central blood pressure and immune system activation in adolescents with primary hypertension—A preliminary study. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2022**, *47*, 160–167. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Skrzypczyk, P.; Przychodzień, J.; Bombińska, M.; Kaczmarska, Z.; Mazur, M.; Pańczyk-Tomaszewska, M. Complete blood count-derived inflammatory markers in adolescents with primary arterial hypertension: A preliminary report. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2018**, *43*, 434–441. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Skrzypczyk, P.; Zacharzewska, A.; Szyszka, M.; Ofiara, A.; Pańczyk-Tomaszewska, M. Arterial stiffness in children with primary hypertension is related to subclinical inflammation. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2021**, *46*, 336–343. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Dziedzic-Jankowska, K.; Kołodziej, M.; Skrzypczyk, P. Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children—A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 2319. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Wong, K.H.; Muddasani, V.; Peterson, C.; Sheibani, N.; Arkin, C.; Cheong, I.; Majersik, J.J.; Biffi, A.; Petersen, N.; Falcone, G.J.; et al. Baseline Serum Biomarkers of Inflammation and Subsequent Visit-to-Visit Blood Pressure Variability: A Post Hoc Analysis of MESA. *Am. J. Hypertens.* **2023**, *36*, 144–147. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Bind, M.A.; Peters, A.; Koutrakis, P.; Coull, B.; Vokonas, P.; Schwartz, J. Quantile Regression Analysis of the Distributional Effects of Air Pollution on Blood Pressure, Heart Rate Variability, Blood Lipids, and Biomarkers of Inflammation in Elderly American Men: The Normative Aging Study. *Environ. Health. Perspect.* **2016**, *124*, 1189–1198. [\[CrossRef\]](#)
20. Tatasciore, A.; Zimarino, M.; Renda, G.; Zurro, M.; Soccio, M.; Prontera, C.; Emdin, M.; Flacco, M.; Schillaci, G.; De Caterina, R. Awake blood pressure variability, inflammatory markers and target organ damage in newly diagnosed hypertension. *Hypertens. Res.* **2008**, *31*, 2137–2146. [\[CrossRef\]](#)
21. Musiał, K.; Bargenda-Lange, A.; Mazurkiewicz, P.; Gaik, M.; Gralec, S.; Zwolińska, D. Lymphocyte to monocyte ratio and blood pressure variability in childhood hypertension—a pilot study. *Pediatr. Res.* **2023**, *93*, 137–142. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Kikuya, M.; Asayama, K.; Ohkubo, T. Blood pressure variability and arterial stiffness parameters derived from ambulatory blood pressure monitoring. *Kardiol. Pol.* **2019**, *77*, 509–514. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Li, Y.; Wang, J.G.; Dolan, E.; Gao, P.J.; Guo, H.F.; Nawrot, T.; Stanton, A.V.; Zhu, D.L.; O'Brien, E.; Staessen, J.A. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* **2006**, *47*, 359–364. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Grassi, G.; Seravalle, G.; Maloberti, A.; Facchetti, R.; Cuspidi, C.; Bombelli, M.; Laurent, S.; Redon, J.; Mancia, G. Within-visit BP variability, cardiovascular risk factors, and BP control in central and eastern Europe: Findings from the BP-CARE study. *J. Hypertens.* **2015**, *33*, 2250–2256. [\[CrossRef\]](#)
25. Mancia, G.; Schumacher, H.; Böhm, M.; Grassi, G.; Teo, K.K.; Mahfoud, F.; Parati, G.; Redon, J.; Yusuf, S. Impact of seasonal blood pressure changes on visit-to-visit blood pressure variability and related cardiovascular outcomes. *J. Hypertens.* **2024**, *42*, 1269–1281. [\[CrossRef\]](#)
26. Parati, G.; Ochoa, J.E.; Bilo, G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr. Hypertens. Rep.* **2012**, *14*, 421–431. [\[CrossRef\]](#)
27. Stevens, S.L.; Wood, S.; Koshiaris, C.; Law, K.; Glasziou, P.; Stevens, R.J.; McManus, R.J. Blood pressure variability and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2016**, *354*, i4098. [\[CrossRef\]](#)
28. Mancia, G.; Ferrari, A.; Gregorini, L.; Parati, G.; Pomidossi, G.; Bertinieri, G.; Grassi, G.; di Rienzo, M.; Pedotti, A.; Zanchetti, A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res.* **1983**, *53*, 96–104. [\[CrossRef\]](#)
29. He, B.; Ji, D.; Zhang, B. Hypertension and its correlation with autonomic nervous system dysfunction, heart rate variability and chronic inflammation. *Blood Press.* **2024**, *33*, 2405156. [\[CrossRef\]](#)
30. Hanevold, C.D.; Seo, J.D.; Daniels, S.R.; Falkner, B.E.; Ferguson, M.A.; Flynn, J.T.; Ingelfinger, J.R.; Khoury, P.R.; Lande, M.B.; Meyers, K.E.; et al. Ambulatory blood pressure variability in prediction of target organ injury: The SHIP AHOY study. *Pediatr. Nephrol.* **2025**, online ahead of print. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. El Mokadem, M.; Boshra, H.; Abd El Hady, Y.; Kasla, A.; Gouda, A. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* **2020**, *34*, 641–647. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Liu, Y.; Shi, L.; Lin, Y.; Zheng, T.; Li, X.H.; Liu, Y.Y.; Liu, J.J.; Liu, D. Relationship between blood pressure variability and target organ damage in children with essential hypertension. *Chin. J. Pediatr.* **2019**, *57*, 93–97.
33. Sharma, A.P.; Mohammed, J.; Thomas, B.; Lansdell, N.; Norozi, K.; Filler, G. Nighttime blood pressure, systolic blood pressure variability, and left ventricular mass index in children with hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2013**, *28*, 1275–1282. [\[CrossRef\]](#)
34. Stabouli, S.; Papakatsika, S.; Kotronis, G.; Papadopoulou-Legbelou, K.; Rizos, Z.; Kotsis, V. Arterial stiffness and SBP variability in children and adolescents. *J. Hypertens.* **2015**, *33*, 88–95. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

35. Mancia, G.; Kreutz, R.; Brunström, M.; Burnier, M.; Grassi, G.; Januszewicz, A.; Muiesan, M.L.; Tsioufis, K.; Agabiti-Rosei, E.; Algharably, E.A.E.; et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* **2023**, *41*, 1874–2071.
36. Kim, K.I.; Lee, J.H.; Chang, H.J.; Cho, Y.S.; Youn, T.J.; Chung, W.Y.; Chae, I.H.; Choi, D.J.; Park, K.U.; Kim, C.H. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ. J.* **2008**, *72*, 293–298. [[CrossRef](#)]
37. White, F.N.; Grollman, A. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney. *Nephron* **1964**, *1*, 93–102. [[CrossRef](#)]
38. Guzik, T.J.; Nosalski, R.; Maffia, P.; Drummond, G.R. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* **2024**, *21*, 396–416. [[CrossRef](#)]
39. Imiela, A.M.; Mikołajczyk, T.P.; Siedliński, M.; Dobrowolski, P.; Konior-Rozlachowska, A.; Wróbel, A.; Biernat-Kałuża, E.; Januszewicz, M.; Guzik, B.; Guzik, T.J.; et al. Th17/Treg imbalance in patients with primary hyperaldosteronism and resistant hypertension. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2022**, *132*, 16171. [[CrossRef](#)]
40. Kim, J.Y.; Lee, E.; Koo, S.; Kim, C.W.; Kim, I. Transfer of Th17 from Adult Spontaneous Hypertensive Rats Accelerates Development of Hypertension in Juvenile Spontaneous Hypertensive Rats. *BioMed Res. Int.* **2021**, *2021*, 6633825. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Mikołajczyk, T.P.; Śliwa, T.; Guzik, T.J. Immunometabolic switch in hypertension: How dendritic cell mineralocorticoid receptors drive Th17 polarization and blood pressure control. *Eur. Heart J.* **2025**, *46*, 1352–1354. [[CrossRef](#)]
42. Rucker, A.J.; Rudemiller, N.P.; Crowley, S.D. Salt, Hypertension, and Immunity. *Annu. Rev. Physiol.* **2018**, *80*, 283–307. [[CrossRef](#)]
43. Calcaterra, V.; Croce, S.; Vinci, F.; De Silvestri, A.; Cordaro, E.; Regalbuto, C.; Zuccotti, G.V.; Mameli, C.; Albertini, R.; Avanzini, M.A. Th17 and Treg Balance in Children with Obesity and Metabolically Altered Status. *Front. Pediatr.* **2020**, *8*, 591012. [[CrossRef](#)]
44. Litwin, M.; Sladowska, J.; Antoniewicz, J.; Niemirska, A.; Wierzbicka, A.; Daszkowska, J.; Wawer, Z.T.; Janas, R.; Grenda, R. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* **2007**, *20*, 875–882. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Abramson, J.L.; Lewis, C.; Murrah, N.V.; Anderson, G.T.; Vaccarino, V. Relation of C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha to ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Am. J. Cardiol.* **2006**, *98*, 649–652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Wu, D.; Li, H.; Yu, J. Correlation between hs-CRP, VCAM-1, LEP levels and blood pressure variability in OSAHS patients. *Cell. Mol. Biol.* **2023**, *69*, 63–66. [[CrossRef](#)]
47. Anyfanti, P.; Triantafyllou, A.; Lazaridis, A.; Malliora, A.; Margouta, A.; Chionidou, A.; Nikolaidou, B.; Kotsis, V.; Gkaliagkousi, E. Short-Term Variability of Both Brachial and Aortic Blood Pressure is Increased in Patients with Immune-mediated Chronic Inflammation. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* **2024**, *31*, 361–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Stojan, G.; Magder, L.S.; Petri, M. Blood Pressure Variability and Age-related Blood Pressure Patterns in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* **2020**, *47*, 387–393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Reese, T.; Dickson, A.L.; Shuey, M.M.; Gandelman, J.S.; Barnado, A.; Barker, K.A.; Neal, J.E.; Khan, O.A.; Dupont, W.D.; Stein, C.M.; et al. Increased blood pressure visit-to-visit variability in patients with systemic lupus erythematosus: Association with inflammation and comorbidity burden. *Lupus* **2019**, *28*, 954–960. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Li, Y.; Zhong, X.; Cheng, G.; Zhao, C.; Zhang, L.; Hong, Y.; Wan, Q.; He, R.; Wang, Z. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis* **2017**, *259*, 75–82. [[CrossRef](#)]
51. Wang, L.; Gao, J.; Liu, B.; Fu, Y.; Yao, Z.; Guo, S.; Song, Z.; Zhang, Z.; He, J.; Wang, C.; et al. The association between lymphocyte-to-monocyte ratio and all-cause mortality in obese hypertensive patients with diabetes and without diabetes: Results from the cohort study of NHANES 2001–2018. *Front. Endocrinol.* **2024**, *15*, 1387272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Kimura, S.; Sato, H.; Shimajiri, S.; Umehara, T.; Noguchi, H.; Niino, D.; Nakayama, T. Association of troponin I and macrophages in cardiac tamponade with Stanford type A aortic dissection. *Heliyon* **2023**, *9*, e20791. [[CrossRef](#)]
53. Dukić, V.; Muršić, D.; Popović Grle, S.; Jakopović, M.; Ružić, A.; Vukić Dugac, A. Monocyte-related hematological indices in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—A new biomarker? *Monaldi. Arch. Chest. Dis.* **2023**, *94*, 2706.
54. Mika, T.; Ladigan, S.; Schork, K.; Turewicz, M.; Eisenacher, M.; Schmiegel, W.; Schroers, R.; Baraniskin, A. Monocytes-neutrophils-ratio as predictive marker for failure of first induction therapy in AML. *Blood Cells Mol. Dis.* **2019**, *77*, 103–108. [[CrossRef](#)]
55. Gembillo, G.; Siligato, R.; Cernaro, V.; Satta, E.; Conti, G.; Salvo, A.; Romeo, A.; Calabrese, V.; Sposito, G.; Ferlazzo, G.; et al. Monocyte to HDL ratio: A novel marker of resistant hypertension in CKD patients. *Int. Urol. Nephrol.* **2022**, *54*, 395–403. [[CrossRef](#)]
56. Gan, L.; Ye, D.; Feng, Y.; Pan, H.; Lu, X.; Wan, J.; Ye, J. Immune cells and hypertension. *Immunol. Res.* **2024**, *72*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Wu, X.; Wu, Q.; Gao, L.; Lv, Y.; Wu, Z. Macrophage Polarization in Left Ventricular Structural Remodeling Induced by Hypertension. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2024**, *25*, 121. [[CrossRef](#)]
58. Kim, K.W.; Ivanov, S.; Williams, J.W. Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis. *Cells* **2020**, *10*, 15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

59. Dziedzic-Jankowska, K.; Pietrzak, R.; Szyszka, M.; Bujanowicz, A.; Stelmaszczyk-Emmel, A.; Werner, B.; Skrzypczyk, P. Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 3896. [\[CrossRef\]](#)
60. Sasaki, S.; Yoneda, Y.; Fujita, H.; Uchida, A.; Takenaka, K.; Takesako, T.; Itoh, H.; Nakata, T.; Takeda, K.; Nakagawa, M. Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis in cholesterol-fed rats. *Am. J. Hypertens.* **1994**, *7*, 453–459. [\[CrossRef\]](#)
61. Kai, H.; Kudo, H.; Takayama, N.; Yasuoka, S.; Kajimoto, H.; Imaizumi, T. Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling—role of cardiac inflammation. *Circ. J.* **2009**, *73*, 2198–2203. [\[CrossRef\]](#)
62. Zhang, C.; Chen, H.; Xie, H.H.; Shu, H.; Yuan, W.J.; Su, D.F. Inflammation is involved in the organ damage induced by sinoaortic denervation in rats. *J. Hypertens.* **2003**, *21*, 2141–2148. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Hjortkjær, H.; Persson, F.; Theilade, S.; Winther, S.A.; Tofte, N.; Ahluwalia, T.S.; Rossing, P. Non-dipping and higher nocturnal blood pressure are associated with risk of mortality and development of kidney disease in type 1 diabetes. *J. Diabetes Complicat.* **2022**, *36*, 108270. [\[CrossRef\]](#)
64. Seeman, T.; Hradský, O.; Gilfk, J. Nocturnal blood pressure non-dipping is not associated with increased left ventricular mass index in hypertensive children without end-stage renal failure. *Eur. J. Pediatr.* **2016**, *175*, 1091–1097. [\[CrossRef\]](#)
65. Szyszka, M.; Skrzypczyk, P.; Ofiara, A.; Wabik, A.M.; Pietrzak, R.; Werner, B.; Pańczyk-Tomaszewska, M. Circadian Blood Pressure Profile in Pediatric Patients with Primary Hypertension. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5325. [\[CrossRef\]](#)
66. Zhang, Y.; Ding, Y.; Jiang, W. Neutrophil and monocyte ratios to high-density lipoprotein cholesterol as biomarkers in non-dipping hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* **2023**, *45*, 2210785. [\[CrossRef\]](#)
67. Güntürk, E.E.; Güntürk, İ.; Topuz, A.N.; Akkaya, H.; Topuz, M. Serum interleukin-18 levels are associated with non-dipping pattern in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press. Monit.* **2021**, *26*, 87–92. [\[CrossRef\]](#)
68. Gerdes, N.; Sukhova, G.K.; Libby, P.; Reynolds, R.S.; Young, J.L.; Schönbeck, U. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: Implications for atherogenesis. *J. Exp. Med.* **2002**, *195*, 245–257. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. Litwin, M.; Niemirska, A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr. Nephrol.* **2009**, *24*, 707–719. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
70. Pludowski, P.; Jaworski, M.; Niemirska, A.; Litwin, M.; Szalecki, M.; Karczmarewicz, E.; Michalkiewicz, J. Vitamin D status, body composition and hypertensive target organ damage in primary hypertension. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *144 Pt A*, 180–184. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
71. Obrycki, Ł.; Sarnecki, J.; Pac, M.; Dereziński, T.; Lewandowska, W.; Feber, J.; Litwin, M. Accelerated vascular age in adolescents with primary hypertension. *J. Hypertens.* **2023**, *41*, 171–179. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Pludowski, P.; Litwin, M.; Niemirska, A.; Jaworski, M.; Sładowska, J.; Kryskiewicz, E.; Karczmarewicz, E.; Neuhoﬀ-Murawska, J.; Wierzbicka, A.; Lorenc, R.S. Accelerated skeletal maturation in children with primary hypertension. *Hypertension* **2009**, *54*, 1234–1239. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Boos, C.J.; Hein, A.; Khattab, A. Ambulatory arterial stiffness index, mortality, and adverse cardiovascular outcomes; Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens.* **2024**, *26*, 89–101. [\[CrossRef\]](#)
74. Stergiou, G.S.; Kollias, A.; Giovas, P.P.; Papagiannis, J.; Roussias, L.G. Ambulatory arterial stiffness index, pulse pressure and pulse wave velocity in children and adolescents. *Hypertens. Res.* **2010**, *33*, 1272–1277. [\[CrossRef\]](#)
75. Paszynska, E.; Dmitrzak-Weglarz, M.; Ostalska-Nowicka, D.; Nowicki, M.; Gawriolek, M.; Zachwieja, J. Association of Oral Status and Early Primary Hypertension Biomarkers among Children and Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7981. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

7. Dyskusja

7.1. Podsumowanie najważniejszych wyników

Systematyczny przegląd piśmiennictwa wykazał, że dzieci z NTP cechują się istotnie wyższymi markerami subklinicznego zapalenia w porównaniu do zdrowych rówieśników: stężeniem hsCRP i stężeniem cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1 i VCAM-1) oraz parametrów pochodnych morfologii: liczbą neutrofilów, monocytów, płytek krwi oraz wskaźnikami neutrofilowo-limfocytarnym i monocytowo-limfocytarnym.

Analiza wieloczynnikowa przeprowadzona w ramach pierwszej pracy oryginalnej wykazała, że znaczenie różnicujące te dwie grupy chorych mogą mieć szczególnie liczba neutrofilów i wskaźnik monocytowo-limfocytarny. Praca wykazała także, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i pacjenci z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha charakteryzują się podobnym nasileniem subklinicznego stanu zapalnego. W kolejnej publikacji wykazałam istnienie zależności pomiędzy subklinicznym stanem zapalnym a przerostem masy lewej komory u dzieci z NTP. Przeprowadzone badania zidentyfikowały wskaźnik monocytowo-neutrofilowy jako potencjalny marker przerostu mięśnia lewej komory serca w tej grupie chorych. Ponadto wykazałam, że zmienność ciśnienia tętniczego zarówno u dzieci zdrowych jak i u dzieci z NTP wiąże się z nasileniem subklinicznego stanu zapalnego przy czym wskaźnik monocytowo-neutrofilowy wydaje się być najlepszym markerem zmienności ciśnienia tętniczego u dzieci z NTP. Stwierdziłam także, że podwyższona liczba limfocytów może wskazywać na zaburzony profilu dobowy ciśnienia tętniczego u dzieci z NTP.

7.2. Markery subklinicznego stanu zapalnego u dzieci z NTP

Białko C-reaktywne (CRP) to białko produkowane przez hepatocyty w odpowiedzi na bodźce prozapalne. CRP jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i koreluje u dorosłych z nasileniem zmian naczyniowych, ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelnością [72]. Meta-analiza Jayedi i wsp. przeprowadzona u pacjentów dorosłych wykazała, że wyższe stężenia hsCRP wiązały się z ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [73]. Moje wyniki jednoznacznie potwierdziły, że pacjenci pediatryczni z NTP cechują się wyższym stężeniem hsCRP. Na podstawie wyników mojej meta-analizy oraz badania

oryginalnego możemy stwierdzić, że stężenie hsCRP jest ważnym, powtarzalnym biomarkerem nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dzieci.

W pracy oryginalnej nie wykazaliśmy różnic stężeń interleukiny 18 pomiędzy dziećmi z NTP a zdrowymi rówieśnikami. W meta-analizie nie wykazaliśmy natomiast różnicy pomiędzy tymi grupami dla interleukiny 6. W badaniach u dorosłych zarówno jedna jak i druga molekula wiązały się z ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [58, 74, 75]. Przeprowadzone przez nas badania nie wskazują jednak, aby ocena stężenia tych cytokin miała znaczenie w różnicowaniu dzieci normotensyjnych i z nadciśnieniem. Interleukina 18 nie korelowała także w moich badaniach z masą mięśnia lewej komory serca.

Podwyższone stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1 i VCAM-1, wskazują na aktywację układu odpornościowego i dysfunkcję śródbłónka. Ich ekspresja na komórkach śródbłónka wzrasta w odpowiedzi na różne bodźce prozapalne. Cząsteczki adhezyjne ułatwiają migrację komórek zapalnych do tkanek i sprzyjają rozwojowi miażdżycy i uszkodzenia narządowego. Badania u pacjentów dorosłych wskazują, że stężenie cząsteczek adhezyjnych, zwłaszcza ICAM-1, może być ważnym czynnikiem prognostycznym w chorobach układu krążenia [76, 77]. Podobnie, przeprowadzona przez nas meta-analiza wykazała, że zarówno ICAM-1, jak i VCAM-1 są istotnie wyższe w grupie z pacjentów z nadciśnieniem, co czyni je obiecującym biomarkerem NTP u dzieci.

Neutrofile i limfocyty są kluczowymi elementami układu odpornościowego. Neutrofile to komórki odporności wrodzonej, które produkują cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu oraz metaloproteiny. Natomiast limfocyty, które są komórkami odporności nabytej, kontrolują odpowiedź immunologiczną poprzez wydzielanie limfokin. Neutrofile i limfocyty oddziałują ze sobą poprzez liczne substancje (np. wydzielany przez neutrofile transformujący czynnik wzrostu β lub wydzielaną przez limfocyty interleukinę 17). W związku z tym ich liczba i wzajemne proporcje mogą wskazywać na nasilenie stanu zapalnego organizmu. Sugeruje się, że neutrofile mogą podwyższać ciśnienie tętnicze m.in. poprzez wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS), zwiększenie przepuszczalności śródbłónka oraz wywoływanie dysfunkcji ścian naczyniowej [78]. Z drugiej strony, obniżenie liczby limfocytów wiąże się z pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia i obciążeniem organizmu. Pula limfocytów reprezentuje różne subpopulacje o różnym wpływie na ciśnienie krwi. Limfocyty Th17 produkujące interleukinę 17 zwiększają reabsorpcję sodu przez nerki [35]. Limfocyty T regulatorowe (Treg) obniżają ciśnienie krwi poprzez działanie przeciwzapalne i produkcję interleukiny 10, która sama obniża ciśnienie i poprawia funkcję śródbłónka [34]. Opublikowana niedawno meta-analiza obejmująca dwadzieścia badań u dorosłych i jedno badanie

pediatryczne [62] wykazała, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym cechowali się wyższą wartością wskaźnika NLR niż osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [79]. Przeprowadzona przeze mnie meta-analiza oraz badanie oryginalne wskazują, że wskaźnik NLR, a nawet sama liczba neutrofilów, mogą być niedrogim, szeroko dostępnym markerem pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku rozwojowym.

Monocyty są kolejnym elementem wrodzonego układu odpornościowego i odgrywają kluczową rolę w reakcji zapalnej. Monocyty migrują z krwiobiegu do tkanek i różnicują się w różne komórki odpornościowe, w tym komórki dendrytyczne, makrofagi i komórki piankowate. Proces ten wywołuje wydzielanie prozapalnych cytokin, produkcję metaloproteinaz oraz powstawanie reaktywnych form tlenu. To ostatecznie prowadzi do przewlekłej reakcji zapalnej, dysfunkcji komórek śródbłonna i insulinooporności [80, 81]. Badania u dorosłych wykazały, że podwyższona wartość wskaźnika MLR jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [82]. Analiza danych 4706 pacjentów z National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) udowodniła, że podwyższenie wskaźnika MLR wiąże się z ryzykiem zgonu u pacjentów z nadciśnieniem i otyłością [82]. Wyniki mojej meta-analizy oraz badania oryginalnego wykazały, że podwyższona liczba monocytów i podwyższona wartość wskaźnika MLR także mogą być uznane za markery nadciśnienia tętniczego pierwotnego w wieku rozwojowym.

Wyższa liczba płytek może być zarówno skutkiem, jak i czynnikiem predysponującym do reakcji zapalnej. Megakariocyty, pod wpływem cytokin zapalnych, proliferują i zwiększają produkcję płytek krwi. Z kolei płytki krwi uwalniają tromboksan i inne mediatory stanu zapalnego, stymulują migrację monocytów, co może nasilać stan zapalny i przyspieszać rozwój miażdżycy [83]. Liczne meta-analizy wykazały, że podwyższona wartość PLR była niezależnym czynnikiem gorszego rokowania u dorosłych z chorobą wieńcową [83-85]. Średnia objętość płytek krwi (MPV) odzwierciedla aktywację i reaktywność płytek krwi. Duże płytki krwi mają zwiększoną skłonność do agregacji, wykazują większą produkcję tromboksanu oraz większą ekspresję cząsteczek adhezyjnych. Wyższe wartości MPV stwierdzano u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentów normotensyjnych [49]. Wyniki przeprowadzonej przeze mnie meta-analizy wykazały, że pacjenci pediatryczni z NTP mieli wyższą liczbę płytek krwi niż ich zdrowi rówieśnicy. Z drugiej strony zarówno w meta-analizie jak i w pracy oryginalnej nie wykazałam istotnych różnic w zakresie wskaźników PLR oraz MPV między dziećmi z nadciśnieniem a dziećmi z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Należy z ostrożnością podejść do oceny przydatności

parametrów płytek krwi jako potencjalnych markerów NTP w wieku rozwojowym. Odpowiedź na temat ich użyteczności mogłyby przynieść badania prospektywne i badania populacyjne.

7.3. Subkliniczny stan zapalny u dzieci z nadciśnieniem białego fartucha

W pracy oryginalnej wykazałam, że pacjenci pediatryczni z NTP i dzieci z nadciśnieniem białego fartucha (WCH) cechują się porównywalnym nasileniem subklinicznego stanu zapalnego – grupy nie różniły się w zakresie stężenia wszystkich ocenianych markerów stanu zapalnego w tym hsCRP. Ponadto liczby neutrofilów i monocytów u dzieci z WCH były istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Od wielu lat WCH uważane jest za stan pośredni pomiędzy normotensją a utrwalonym nadciśnieniem tętniczym. Meta-analiza 27 badań obejmująca 25786 dorosłych z nadciśnieniem białego fartucha wykazała, że grupa ta cechuje się istotnie zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z różnych przyczyn [86]. Ponadto dane pediatryczne wskazują, że już u dzieci WCH może być obecne uszkodzenie narządowe (przerost masy mięśnia lewej komory serca, pogrubienie kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna tętnic szyjnych wspólnych), porównywalne do pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem [9]. Moje wyniki wskazują, że subkliniczny stan zapalny jest obecny już u pacjentów pediatrycznych z WCH. Dlatego ta grupa dzieci powinna być pod ścisłą obserwacją. Należy u nich oceniać obecność uszkodzenia narządowego oraz wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne mające na celu zmniejszenie stanu zapalnego i zahamowanie progresji do utrwalonego nadciśnienia.

7.4. Potencjalny wpływ otyłości na nasilenie subklinicznego stanu zapalnego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Należy zauważyć, że w moim badaniu pacjenci z NTP i WCH charakteryzowali się podobnymi zaburzeniami metabolicznymi (porównywalną częstością występowania otyłości i nadwagi - 60% pacjentów z NTP i ponad 50% pacjentów z WCH oraz porównywalne stężenia kwasu moczowego i lipidów), co mogło wpływać na ich parametry zapalne.

Wykazałam, że parametry stanu zapalnego korelowały dodatnio ze stężeniami BMI Z-score, kwasem moczowym, cholesterolem HDL oraz stężeniami trójglicerydów. Podobnie Silva pokazał w swoim przeglądzie systematycznym, że otyłe dzieci miały wyższe stężenia CRP

niż dzieci bez otyłości [87]. Niemniej jednak analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wartość BMI Z-score i wartości ciśnienia tętniczego pozwoliła na uniezależnienie potencjalnego wpływu nadwagi i otyłości na markery stanu zapalnego i wykazała, że ciśnienie tętnicze jest niezależnie związane z nasileniem stanu zapalnego.

7.5. Zależność pomiędzy subklinicznym stanem zapalnym a przerostem lewej komory u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

W moim badaniu stwierdziłam występowanie przerostu mięśnia lewej komory serca u około jednej trzeciej nieleczonych dzieci z NTP. Moje wyniki są zbliżone do tych z niedawno opublikowanej meta-analizy obejmującej 5620 dzieci, w której wykazano obecność przerostu lewej komory u 30,5% pacjentów. W meta-regresji przeprowadzonej przez autorów, czynnikiem ryzyka przerostu była wartość BMI Z-score, odpowiadająca za 41% obserwowanej zmienności masy lewej komory [88]. W moim badaniu nie wykazałam korelacji między przerostem lewej komory a wartością BMI. Nie mogę jednak wykluczyć, że brak takiej zależności wynikał z znacznie mniejszej liczby pacjentów niż w meta-analizie.

W powstawaniu przerostu lewej komory zaangażowanych jest wiele czynników hemodynamicznych, endo-, para- i autokrynnych m.in. aktywacja układu RAA. Mechanizmy immunologiczne zaangażowane w rozwój uszkodzenia narządowego są intensywnie badane od ponad 20 lat [53]. Komórki układu immunologicznego oraz cytokiny prozapalne stymulują hipertrofię kardiomiocytów, a przede wszystkim włóknienie mięśnia sercowego. Układ odpornościowy działa tutaj bezpośrednio i poprzez współdziałanie z układami renina-angiotensyna-aldosteron oraz układem współczulnym. Badania eksperymentalne wykazały, że angiotensyna II i nadmiar katecholamin prowadzą do powstawania efektorowych limfocytów T, które przenikają do mięśnia sercowego. Z drugiej strony aktywacja układu odpornościowego powoduje wzrost produkcji angiotensyny II i aldosteronu, tworząc błędne koło mechanizmów immuno-endokrynnych prowadzących do przerostu lewej komory [89].

Badania u dorosłych wykazały zależność pomiędzy stężeniem hsCRP oraz masą lewej komory i ryzykiem przerostu lewej komory [54]. Podobną zależność potwierdził Assadi w dwóch badaniach u dzieci [70, 71]. W moim badaniu nie stwierdziłam istotnych korelacji między stężeniem hsCRP a markerami przerostu lewej komory. Potencjalne przyczyny braku takiej zależności w mojej kohorcie to inna metoda oceny hsCRP (w moim badaniu metodą ELISA; w badaniach Assadiego metoda nefelometryczna) oraz mała grupa przebadanych

dzieci. Autorzy z Egiptu, w badaniu obejmującym grupę 50 dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) leczonych hemodializami, wykazali, że stężenie interleukiny 18 wiązało się dodatnio z ryzykiem przerostu lewej komory [90]. W moim badaniu nie wykazałam także zależności, co także mogło wynikać z zastosowania zestawu do oznaczania stężenia IL 18, małej liczebności grupy oraz bardziej nasilonego stanu zapalnego u chorych dzieci z SNN.

Hou nie wykazał zależności pomiędzy masą lewej komory a pochodnymi morfologii parametrami stanu zapalnego (liczba neutrofilów, limfocytów, monocytów, płytek krwi, wskaźniki NLR, PLR, LMR); stwierdził natomiast istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem NLR a dysfunkcją rozkurczową, która nie była oceniana w moich badaniach [69]. W analizie wieloczynnikowej wykonanej metodą regresji logistycznej wykazałam, że jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym dla przerostu lewej komory u dzieci z NTP był wskaźnik monocytowo-neutrofilowy (MNR), który nie był analizowany w badaniu Hou. W analizie ROC punktem odcięcia wskaźnika MNR zwiększającym istotnie ryzyko przerostu lewej komory serca była wartość 0,163.

Wskaźnik MNR to kolejny stosunkowo nowy marker stanu zapalnego pochodny morfologii, a dane dotyczące jego użyteczności są jeszcze skąpe. Wykazano, że ma znaczenie prognostyczne u dorosłych m.in. z przewlekłą chorobą płuc [91], rakiem nerki [92] i rozwarstwieniem aorty [93]. Potencjalnym mechanizmem łączącym wskaźnik MNR z przerostem lewej komory jest udział monocytów i makrofagów w procesach naprawy i remodelingu lewej komory [94]. Uważa się m.in. że jednym z mechanizmów częstego występowania przerostu lewej komory w pierwotnym hiperaldosteronizmie jest stymulacja makrofagów przez aldosteron do produkcji cytokin prozapalnych i profibrotycznych, takich jak transformujący czynnik wzrostu β [95]. W niedawno opublikowanym badaniu autorzy z Chin zidentyfikowali w mysim modelu nadciśnienia, wykorzystując uczenie maszynowe, sześć genów związanych z monocytami i makrofagami (Ankrd1, Birc5, Nuf2, C1qtnf6, Fcgr3 i Cdca3), których ekspresja zwiększała ryzyko przerostu mięśnia lewej komory serca [96].

W podsumowaniu, wykazałam, że wskaźnik monocytowo-neutrofilowy jest najważniejszym immunologicznym biomarkerem przerostu mięśnia lewej komory u nieleczonych dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Widzę potrzebę dalszych prospektywnych badań nad tym nowym, prostym i obiecującym markerem u dzieci z NTP.

7.6. Zależność pomiędzy subklinicznym stanem zapalnym a zmiennością ciśnienia tętniczego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

W swoich badaniach wykazałam, że dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, w porównaniu do zdrowych rówieśników, charakteryzują się istotnie wyższymi wartościami wskaźników zmienności ciśnienia tętniczego. Jest to zgodne z badaniami u dorosłych, w których pacjenci z nadciśnieniem tętniczym również cechowali się zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego [97]. U dzieci, podobnie jak u dorosłych, zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego, stanowi czynnik ryzyka uszkodzenia narządowego. Niedawno opublikowane badanie amerykańskie SHIP AHOY wykazało, że zwiększona zmienność ciśnienia wiąże się z wyższym indeksem masy lewej komory serca oraz dysfunkcją rozkurczową [98]. Sugerowaną przyczyną podwyższonej zmienności ciśnienia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest przede wszystkim zwiększona aktywność układu współczulnego. Dodatkowo wymienione są inne czynniki, np. zwiększona aktywność RAA, upośledzona reakcja z baroreceptorów oraz zwiększona sztywność tętnic [15].

Moje badania wykazały liczne dodatnie korelacje między wskaźnikami zmienności ciśnienia a markerami zapalnymi. Podobne wyniki wykryto już w badaniach dorosłych dotyczących interleukiny 6 [99], hsCRP i VCAM-1 [100]. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że stężenie CRP, liczba monocytów oraz MNR były najsilniejszymi predyktorami zmienności ciśnienia tętniczego w badanej przeze mnie grupie dzieci z NTP. Ten wynik stanowi kolejny dowód na potencjalną przydatność oceny wskaźnika MNR w tej grupie chorych.

W polskim badaniu autorów z Wrocławia wykazano liczne korelacje pomiędzy markerami stanu zapalnego pochodzącymi z morfologii krwi a zmiennością ciśnienia krwi ocenianą jednak wyłącznie jako odchylenie standardowe pomiarów. W cytowanym badaniu wskaźnik LMR był najsilniejszą determinantą zmienności ciśnienia, czego nie potwierdziłam w mojej kohorcie dzieci z NTP. Trudno jest jednoznacznie wyjaśnić różnice w wynikach między tymi badaniami. Używaliśmy tego samego aparatu do ABPM, czyli Suntech Oscar 2, a wiek badanych dzieci oraz wielkość grup również były porównywalne. Autorzy cytowanego badania nie przeprowadzili jednak analizy wieloczynnikowej, która mogłaby zmienić ostateczne wnioski z badania [61].

Ocena profilu dobowego ciśnienia tętniczego jest jednym z najczęściej badanych parametrów zmienności ciśnienia zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Zaburzony profil dobowy wiąże się u dorosłych ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych a u dzieci z ryzykiem uszkodzenia narządowego [101]. W analizie ROC liczba limfocytów była jedynym

istotnym predykatorem zaburzonego profilu dobowego ciśnienia. W badaniach u dorosłych, zaburzony profil ciśnienia wiązał się z podwyższonymi stężeniami markerów stanu zapalnego w tym NLR, PLR i MLR, choć nie wykazano bezpośredniej zależności z samą liczbą limfocytów krwi obwodowej [102, 103].

Dokładny związek patofizjologiczny między zmiennością ciśnienia a subklinicznym stanem zapalnym nie został wyjaśniony. Interesujące dane dostarczyły badania dotyczące denerwacji przedsionkowo-zatokowej u szczurów. U tych zwierząt po denerwacji rośnie stężenie markerów stanu zapalnego, zmienność ciśnienia oraz nasila się uszkodzenia narządowe bez wzrostu ciśnienia tętniczego. Leczenie przeciwzapalne tych zwierząt (indometacyną i witaminą E) zmniejszało włóknienie mięśnia sercowego i hamowało nacieki zapalne w ścianie naczyń oraz zmniejszało uszkodzenie nerek [104, 105].

7.7. Potencjalne interwencje wpływające na stan zapalny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

W światowej literaturze brak jednoznacznych danych mówiących, czy interwencje terapeutyczne mogą wpływać na nasilenie subklinicznego stanu zapalnego u chorych z NTP. Dane z kilku meta-analiz u dorosłych wskazują jednak, że zarówno interwencje nefarmakologiczne [106, 107] jak i leczenie farmakologiczne (telmisartan) [108] mogą obniżać markery stanu zapalnego (odpowiednio: hsCRP [107], ICAM-1 i VCAM-1 [106] oraz IL-6 [108]).

Autorzy polscy wykazali, że obniżenie stężenia hsCRP może wiązać się z cofaniem się uszkodzenia narządowego. Badacze przez 12 miesięcy obserwowali 86 dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i wykazali, że dzieci, u których doszło do zmniejszenia indeksu masy lewej komory również miały wyższy spadek hsCRP. Niemniej jednak w analizie wieloczynnikowej najważniejszą determinantą normalizacji masy lewej komory było zmniejszenie obwodu talii, podczas gdy obniżenie hsCRP silnie korelowało z cofaniem się zmian w tętnicach [109].

7.8. Zastosowanie kliniczne uzyskanych wyników i potencjalne kierunki dalszych badań

Przeprowadzone przeze mnie badania wskazują, że ocena prostych, szeroko dostępnych i powtarzalnych markerów subklinicznego stanu zapalnego powinna być włączona do rutynowej oceny pacjentów pediatrycznych podejrzewanych o nadciśnienie tętnicze. Moje badania wykazały najwyższą przydatność dla parametrów pochodnych morfologii krwi obwodowej (liczba neutrofilów, płytek krwi, wskaźnik neutrofilowo-limfocytarny i monocytowo-limfocytarny) oraz dla wysoko czułego białka CRP. Ponadto wykazałam, że wskaźnik monocytowo-neutrofilowy (wartość graniczna - 0,163) może być uznany za marker przerostu mięśnia lewej komory serca w tej grupie chorych.

Nie ma wątpliwości, że potrzebne są dalsze badania obserwacyjne pozwalające określić przydatność tych markerów jako predyktorów rozwoju NTP oraz powstawania zmian narządowych. Ważnym kierunkiem dalszych badań powinna być ocena wpływu interwencji zarówno farmakologicznych jak i nefarmakologicznych na markery subklinicznego stanu zapalnego w tej grupie chorych.

7.9. Ograniczenia przeprowadzonych badań

Silną stroną przeglądu systematycznego z meta-analizą było kompleksowe przeszukanie literatury w głównych bazach danych oraz przeprowadzenie badania zgodnie z uznanymi wytycznymi: PRISMA i Cochrane Collaboration. Ograniczeniami przeglądu systematycznego są z pewnością fakt, że 12 z 13 analizowanych badań pochodzi z Polski w tym 4 z ośrodka, w którym powstała meta-analiza. Nie można wykluczyć niedoszacowania lub przeszacowania znaczenia niektórych markerów (IL-6, ICAM-1 oraz VCAM-1), które były oceniane tylko w dwóch badaniach. Nie byliśmy w stanie włączyć do meta-analizy wielu innych markerów, ponieważ były one oceniane tylko w pojedynczych badaniach (np. E-selektyna). Prawie wszystkie analizowane badania miały mniej niż 100 uczestników. Ponadto w badaniach zastosowano różne definicje nadciśnienia tętniczego i różne protokoły wykluczające wtórne formy nadciśnienia. Również markery stanu zapalnego i morfologia krwi obwodowej były oceniane różnymi metodami. Wreszcie istnieje możliwość, że mogliśmy przeoczyć publikacje opublikowane w lokalnej prasie w językach innych niż angielski.

Silną stroną badania oryginalnego jest analiza licznych markerów zapalnych, w tym

praktycznie wszystkich ocenianych w światowej literaturze markerów pochodnych morfologii, dokładna ocena ciśnienia tętniczego (pomiar gabinetowy i całodobowy), ocena bardzo wielu markerów zmienności ciśnienia i licznych indeksów oceniających masę lewej komory mięśnia sercowego a także uwzględnienie w analizie pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha. Żaden z pacjentów nie był leczony farmakologicznie, co wyeliminowało potencjalny wpływ leków na markery stanu zapalnego lub uszkodzenie narządowe. Z badania wyeliminowaliśmy także chorych z jednostkami chorobowymi, które mogły wpływać na nasilenie stanu zapalnego (np. ostre infekcje, choroby zapalne jelit, alergię).

Ograniczeniami badania są stosunkowo małe grupy chorych (szczególnie w badaniu oceniającym przerost lewej komory serca) oraz przekrojowy charakter badania. To ostatnie ograniczenie uniemożliwia mi wyciągnięcie wniosków dotyczących związku przyczynowo-skutkowego między wzrostem ciśnienia tętniczego a nasileniem stanu zapalnego. Nie oceniałam także diety i spożycia sodu, co mogło wpłynąć na wyniki. Ponadto, pomimo przeprowadzenia szczegółowego wywiadu lekarskiego i dokładnego badania fizykalnego, nie wykonano u pacjentów innych badań ukierunkowanych na poszukiwanie potencjalnych źródeł stanu zapalnego, np. konsultacji stomatologicznej, co mogło mieć znaczenie dla nasilenia stanu zapalnego i rozwoju NTP u badanych dzieci [67].

8. Wnioski

1. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym cechują się podwyższonymi markerami subklinicznego stanu zapalnego w porównaniu do dzieci zdrowych.
2. Pacjenci pediatryczni z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha cechują się porównywalnym nasileniem stanu zapalnego w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
3. Markerami immunologicznymi nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dzieci mogą być podwyższone stężenie hsCRP, podwyższone stężenie cząstek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1) oraz podwyższone wskaźniki pochodne morfologii krwi: podwyższona liczba neutrofilów, monocytów, płytek krwi oraz podwyższone wskaźniki neutrofilowo-limfocytarny i monocytowo-limfocytarny.
4. U dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym istnieje dodatnia zależność pomiędzy nasileniem stanu zapalnego a masą mięśnia lewej komory serca i ryzykiem przerostu mięśnia lewej komory serca.
5. Wskaźnik monocytowo-neutrofilowy (MNR) może być markerem przerostu mięśnia lewej komory serca u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
6. U dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym istnieje dodatnia zależność pomiędzy zmiennością ciśnienia tętniczego a parametrami stanu zapalnego – podwyższone wskaźniki monocytowo-neutrofilowy (MNR) może być markerem zwiększonej zmienności ciśnienia tętniczego, a podwyższona liczba limfocytów markerem zaburzonego profilu dobowego ciśnienia tętniczego.

9. Zgoda Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/ 53 /A2023

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 12 czerwca 2023 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii,
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa

dotyczącym: akceptacji dokumentacji obejmujących:

- Zmiany tytułu badania z „Wpływ zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej na powstanie zmian naczyniowych u dzieci z nadciśnieniem tętniczym.” na „Subkliniczny stan zapalny u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.”
- Program badania wersja 2 z dnia 07.06.2023r.,
- Informacja dla rodzica/opiekuna prawnego pacjenta wersja 2 z dnia 07.06.2023r.,
- Informacja dla pacjenta wersja 2 z dnia 07.06.2023r.,
- Świadoma zgoda na udział w badaniu wersja 2 z dnia 07.06.2023r.,

wyraża następującą o p i n i ę

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~—stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

-Komisja działa na podstawie regulaminu działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, przyjętego zarządzeniem Rektora WUM nr 200/2022 z dnia 18 października 2022 r. oraz przepisów prawa powszechnie obowiązującego, w tym przede wszystkim ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty, ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, ustawy z 22 kwietnia 2022 r. o wyrobach medycznych oraz prawa międzynarodowego lub unijnego, a także odpowiednich norm naukowych lub zawodowych.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....^{53/A}..... z dnia 12 czerwca 2023

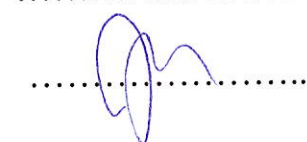
1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz



2. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis



3. Prof. dr hab. n. med. Bożena Kociszewska-Najman



4. Prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

.....

5. Dr hab. n.med. Maciej Siński

.....

6. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela

.....

7. Prof. dr hab. n. med. Tomasz Jakimowicz

.....

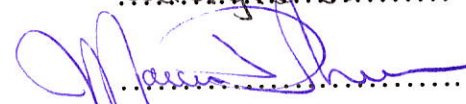
8. Dr n. med. Leszek Kraj

.....

9. Dr hab. Katarzyna Górka



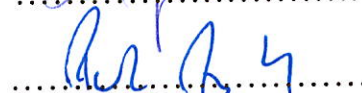
10. Dr n. med. Marcin Dziekiewicz



11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska



12. Dr hab. nauk hum. Piotr Aszyk, SJ



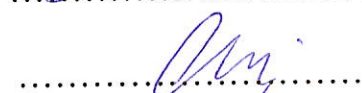
13. Dr hab. Agnieszka Kołodzińska



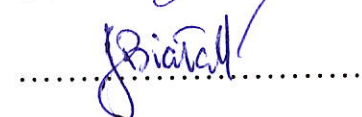
14. Dr n .med. Gustaw Lech



15.dr n. med. Edyta Maj



16. mec. Jacek Białobrzeski



10. Oświadczenia współautorów publikacji

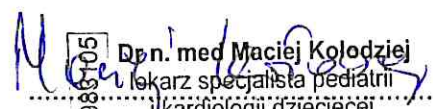
Dr n. med. Maciej Kołodziej

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie projektu badania i metodyki, proces przeszukania baz danych, ekstrakcję i analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa, nadzór nad przygotowaniem publikacji.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował: przygotowanie projektu badania i metodyki, proces przeszukania baz danych, ekstrakcję i analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


Dr n. med. Maciej Kołodziej
lekarz specjalista pediatrii
kardiologii dziecięcej
(podpis oświadczającego)

dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of Subclinical Inflammation Markers with Primary Hypertension in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie projektu badania i metodyki, proces przeszukania baz danych, ekstrakcję i analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa, nadzór nad przygotowaniem publikacji.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował: przygotowanie projektu badania i metodyki, proces przeszukania baz danych, ekstrakcję i analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej

dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk
specjalista chorób dzieci
nefrolog dziecięcy
2217638

(podpis oświadczającego)

Lek. Adam Bujanowicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


(podpis oświadczającego)

Lek. Michał Szyszka

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Anna Stelmaszczyk-Emmel

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, wykonanie badań w tym oznaczenie stężenia markerów subklinicznego stanu zapalnego (wraz z lek. Katarzyną Dziedzic-Jankowską), zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:
Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej

Dr hab. n. med. Anna Stelmaszczyk-Emmel
DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA
Katedra i Klinika Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej
Instytut Hematologii i Onkologii
A. Stelmaszczyk-Emmel
(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk

OŚWIADCZENIE

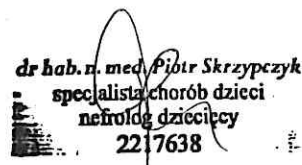
Jako współautor pracy pt. „Subclinical inflammation in paediatric patients with primary hypertension and white coat hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa, nadzór nad przygotowaniem publikacji.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk
specjalista chorób dzieci
nefrolog dziecięcy
2217638

.....
(podpis oświadczającego)

Lek. Michał Szyszka

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie rycin, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


(podpis oświadczającego)

Lek. Adam Bujanowicz

OŚWIADCZENIE

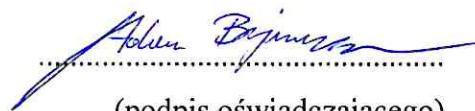
Jako współautor pracy pt. „Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej



(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Radosław Pietrzak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa, nadzór nad przygotowaniem publikacji.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


Kliniki Kardiologii Wieku Dziecięcego
i Pediatrii Ogólnej

dr hab. n. med. Radosław Pietrzak

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Prof. dr hab. n. med. Bożena Werner

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa, nadzór nad przygotowaniem publikacji.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej



Bożena Werner

Dr hab. n. med. Anna Stelmaszczyk-Emmel

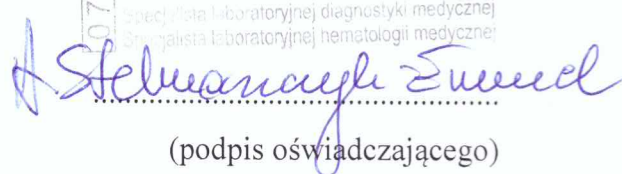
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, wykonanie badań w tym oznaczenie stężenia markerów subklinicznego stanu zapalnego (wraz z lek. Katarzyną Dziedzic-Jankowską), zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:
Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej

Dr hab. n. med. Anna Stelmaszczyk-Emmel
DIAGNOSTA LABORATORYJNY
Specjalista laboratoryjnej diagnostyki medycznej
Specjalista laboratoryjnej hematologii medycznej

(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Monocyte-to-Neutrophil Ratio as an Immunological Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa, nadzór nad przygotowaniem publikacji.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk
specjalista chorób dzieci
nefrolog dziecięcy
22 7638

.....
(podpis oświadczającego)

Lek. Michał Szyszka

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie rycin, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:
Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Lek. Adam Bujanowicz

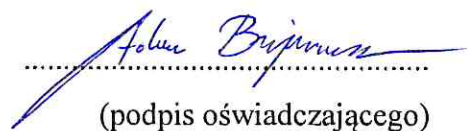
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:
Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej


(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Anna Stelmaszczyk-Emmel

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, wykonanie badań w tym oznaczenie stężenia markerów subklinicznego stanu zapalnego (wraz z lek. Katarzyną Dziedzic-Jankowską), zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:
Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej

Dr hab. n. med. Anna Stelmaszczyk-Emmel
DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA
Instytut Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej
Instytut Laboratoryjnej Hematologii Medycznej
Anna Stelmaszczyk-Emmel
(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Blood Pressure Variability and Low-Grade Inflammation in Pediatric Patients with Primary Hypertension” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie projektu badania i metodyki, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa, nadzór nad przygotowaniem publikacji.

Wkład lek. Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej w powstawanie publikacji obejmował:

Zaprojektowanie badania, przygotowanie metodyki i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, wykonanie badań, zbieranie danych, analizę danych i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu i przegląd piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Dziedzic-Jankowskiej

dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk
specjalista chorób dzieci
nefrolog dziecięcy
2217638

.....
(podpis oświadczającego)

11. Piśmiennictwo

1. Lurbe, E.; Agabiti-Rosei, E.; Cruickshank, J.K.; Dominiczak, A.; Erdine, S.; Hirth, A.; Invitti, C.; Litwin, M.; Mancia, G.; Pall, D., et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016, 34, 1887-1920.
2. Olszanecka, A.; Chrostowska, M.; Litwin, M.; Obrycki, Ł.; Ostalska-Nowicka, D.; Niklas, A.; Nieszporek, T. Tykarski, A. Nadciśnienie tętnicze u młodych dorosłych. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2022, 8, 109-138.
3. Tykarski, A.; Filipiak, K.J.; Januszewicz, A.; Litwin, M.; Narkiewicz, K.; Prejbisz, A.; Ostalska-Nowicka, D.; Widecka, K. Kostka-Jeziorny, K. 2019 Position Statement of the Polish Society of Hypertension. *Arterial Hypertension* 2019.
4. Lurbe, E.; Mancia, G.; Calpe, J.; Drożdż, D.; Erdine, S.; Fernandez-Aranda, F.; Hadjipanayis, A.; Hoyer, P.F.; Jankauskiene, A.; Jiménez-Murcia, S., et al. Joint statement for assessing and managing high blood pressure in children and adolescents: Chapter 1. How to correctly measure blood pressure in children and adolescents. *Front Pediatr* 2023, 11, 1140357.
5. Palatini, P.; Rosei, E.A.; Avolio, A.; Bilo, G.; Casiglia, E.; Ghiadoni, L.; Giannattasio, C.; Grassi, G.; Jelakovich, B.; Julius, S., et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018, 36, 1222-1236.
6. Zhu, C.; Lei, Y.; Kumar, V.; Yue, X.; Cui, Q. Cheng, X.W. Hidden Cardiovascular Risk: Arterial Stiffness and Left Ventricular Remodeling as Potential Indicators of Masked Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2025, 27, e70077.
7. Huang, Y.; Huang, W.; Mai, W.; Cai, X.; An, D.; Liu, Z.; Huang, H.; Zeng, J.; Hu, Y. Xu, D. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017, 35, 677-688.
8. Stabouli, S.; Kotsis, V.; Toumanidis, S.; Papamichael, C.; Constantopoulos, A. Zakopoulos, N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol* 2005, 20, 1151-1155.
9. Litwin, M.; Niemirska, A.; Ruzicka, M. Feber, J. White coat hypertension in children: not rare and not benign? *J Am Soc Hypertens* 2009, 3, 416-423.
10. Prejbisz, A.; Dobrowolski, P.; Doroszko, A.; Olszanecka, A.; Tycińska, A.; Tykarski, A.;

- Adamczak, M.; Begier-Krasińska, B.; Chrostowska, M.; Dzida, G., et al. Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 - the position paper of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society experts. *Kardiologia Polska* 2025, 83, 370-411.
11. Wühl, E.; Calpe, J.; Drożdż, D.; Erdine, S.; Fernandez-Aranda, F.; Hadjipanayis, A.; Hoyer, P.F.; Jankauskiene, A.; Jiménez-Murcia, S.; Litwin, M., et al. Joint statement for assessing and managing high blood pressure in children and adolescents: Chapter 2. How to manage high blood pressure in children and adolescents. *Frontiers in Pediatrics* 2023, 11, 1140617.
 12. Wühl, E.; Witte, K.; Soergel, M.; Mehls, O. Schaefer, F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002, 20, 1995-2007.
 13. Li, Y.; Wang, J.G.; Dolan, E.; Gao, P.J.; Guo, H.F.; Nawrot, T.; Stanton, A.V.; Zhu, D.L.; O'Brien, E. Staessen, J.A. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006, 47, 359-364.
 14. Stergiou, G.S.; Kollias, A.; Giovas, P.P.; Papagiannis, J. Roussias, L.G. Ambulatory arterial stiffness index, pulse pressure and pulse wave velocity in children and adolescents. *Hypertens Res* 2010, 33, 1272-1277.
 15. Parati, G.; Ochoa, J.E.; Lombardi, C. Bilo, G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013, 10, 143-155.
 16. de la Sierra, A.; Williams, B.; Bursztyn, M.; Parati, G.; Stergiou, G.S.; Vinyoles, E.; Segura, J.; Gorostidi, M. Ruilope, L.M. Prognostic Relevance of Short-Term Blood Pressure Variability. The Spanish ABPM Registry. *Hypertension* 2024, 81, 1125-1131.
 17. Saputra, P.B.T.; Lamara, A.D.; Saputra, M.E.; Pasahari, D.; Kurniawan, R.B.; Farabi, M.J.A.; Multazam, C.; Oktaviono, Y.H. Alkaff, F.F. Long-term systolic blood pressure variability independent of mean blood pressure is associated with mortality and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol* 2024, 49, 102343.
 18. Cegłowska, U.; Burzyńska, M.; Prejbisz, A.; Stępińska, J.; Gellert, R.; Pinkas, J. Jankowski, P. Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland. *Pol Arch Intern Med* 2024, 134.
 19. Song, P.; Zhang, Y.; Yu, J.; Zha, M.; Zhu, Y.; Rahimi, K. Rudan, I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019, 173, 1154-1163.
 20. Symonides, B.; Jędrusik, P.; Artyszuk, L.; Gryboś, A.; Dziliński, P. Gaciong, Z. Different diagnostic criteria significantly affect the rates of hypertension in 18-year-old high school students. *Arch Med Sci* 2010, 6, 689-694.

21. Gupta-Malhotra, M.; Banker, A.; Shete, S.; Hashmi, S.S.; Tyson, J.E.; Barratt, M.S.; Hecht, J.T.; Milewicz, D.M. Boerwinkle, E. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens* 2015, 28, 73-80.
22. Wszyńska, T.; Cichocka, E.; Wieteska-Klimczak, A.; Jobs, K. Januszewicz, P. A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatr* 1992, 81, 244-246.
23. Obrycki, Ł.; Skoczyński, K.; Sikorski, M.; Koziej, J.; Mitoraj, K.; Pilip, J.; Pac, M.; Feber, J. Litwin, M. Current etiology of hypertension in European children - factors associated with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2025, 40, 3233-3244.
24. Litwin, M. Kułaga, Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2021, 36, 825-837.
25. Litwin, M. Pathophysiology of primary hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2024, 39, 1725-1737.
26. Rossi, G.P.; Bagordo, D.; Rossi, F.B.; Pintus, G.; Rossitto, G. Seccia, T.M. 'Essential' arterial hypertension: time for a paradigm change. *J Hypertens* 2024, 42, 1298-1304.
27. Vogt, L.; Cunha, V.; Dominiczak, A.F.; Grassi, G.; Rajzer, M.; Virdis, A. Weber, T. Is It Time to Abandon the Kidney-Centered View on the Origin of Primary Hypertension? *Hypertension* 2025, 82, 1590-1598.
28. White, F.N. Grollman, A. AUTOIMMUNE FACTORS ASSOCIATED WITH INFARCTION OF THE KIDNEY. *Nephron* 1964, 1, 93-102.
29. Olsen, F. Inflammatory cellular reaction in hypertensive vascular disease in man. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1972, 80, 253-256.
30. Rucker, A.J.; Rudemiller, N.P. Crowley, S.D. Salt, Hypertension, and Immunity. *Annu Rev Physiol* 2018, 80, 283-307.
31. Ren, J. Crowley, S.D. Role of T-cell activation in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019, 316, H1345-h1353.
32. Calcaterra, V.; Croce, S.; Vinci, F.; De Silvestri, A.; Cordaro, E.; Regalbuto, C.; Zuccotti, G.V.; Mameli, C.; Albertini, R. Avanzini, M.A. Th17 and Treg Balance in Children With Obesity and Metabolically Altered Status. *Front Pediatr* 2020, 8, 591012.
33. Madhur, M.S.; Eljovich, F.; Alexander, M.R.; Pitzer, A.; Ishimwe, J.; Van Beusecum, J.P.; Patrick, D.M.; Smart, C.D.; Kleyman, T.R.; Kingery, J., et al. Hypertension: Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ Res* 2021, 128, 908-933.
34. Guzik, T.J.; Nosalski, R.; Maffia, P. Drummond, G.R. Immune and inflammatory

mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2024, 21, 396-416.

35. Wilck, N.; Matus, M.G.; Kearney, S.M.; Olesen, S.W.; Forslund, K.; Bartolomaeus, H.; Haase, S.; Mähler, A.; Balogh, A.; Markó, L., et al. Salt-responsive gut commensal modulates T(H)17 axis and disease. *Nature* 2017, 551, 585-589.

36. Basile, D.P.; Abais-Battad, J.M. Mattson, D.L. Contribution of Th17 cells to tissue injury in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021, 30, 151-158.

37. Brands, M.W.; Banes-Berceli, A.K.; Inscho, E.W.; Al-Azawi, H.; Allen, A.J. Labazi, H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension* 2010, 56, 879-884.

38. Litwin, M.; Michałkiewicz, J.; Trojanek, J.; Niemirska, A.; Wierzbicka, A. Szalecki, M. Altered genes profile of renin-angiotensin system, immune system, and adipokines receptors in leukocytes of children with primary hypertension. *Hypertension* 2013, 61, 431-436.

39. Carnagarin, R.; Matthews, V.; Zaldivia, M.T.K.; Peter, K. Schlaich, M.P. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol* 2019, 176, 1839-1852.

40. Litwin, M.; Michałkiewicz, J.; Niemirska, A.; Gackowska, L.; Kubiszewska, I.; Wierzbicka, A.; Wawer, Z.T. Janas, R. Inflammatory activation in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010, 25, 1711-1718.

41. Gackowska, L.; Michałkiewicz, J.; Niemirska, A.; Helmin-Basa, A.; Kłosowski, M.; Kubiszewska, I.; Obrycki, Ł.; Szalecki, M.; Wierzbicka, A.; Kułaga, Z., et al. Loss of CD31 receptor in CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J Hypertens* 2018, 36, 2148-2156.

42. Gackowska, L.; Michalkiewicz, J.; Helmin-Basa, A.; Klosowski, M.; Niemirska, A.; Obrycki, L.; Kubiszewska, I.; Wierzbicka, A. Litwin, M. Regulatory T-cell subset distribution in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J Hypertens* 2020, 38, 692-700.

43. Kubiszewska, I.; Gackowska, L.; Obrycki, Ł.; Wierzbicka, A.; Helmin-Basa, A.; Kułaga, Z.; Wiese-Szadkowska, M.; Michałkiewicz, J. Litwin, M. Distribution and maturation state of peripheral blood dendritic cells in children with primary hypertension. *Hypertens Res* 2022, 45, 401-413.

44. McMaster, W.G.; Kirabo, A.; Madhur, M.S. Harrison, D.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015, 116, 1022-1033.

45. Mikolajczyk, T.P.; Śliwa, T. Guzik, T.J. Immunometabolic switch in hypertension: how dendritic cell mineralocorticoid receptors drive Th17 polarization and blood pressure control. *Eur Heart J* 2025, 46, 1352-1354.
46. Kurtul, A.Ornek, E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology* 2019, 70, 802-818.
47. Chu, S.G.; Becker, R.C.; Berger, P.B.; Bhatt, D.L.; Eikelboom, J.W.; Konkle, B.; Mohler, E.R.; Reilly, M.P. Berger, J.S. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010, 8, 148-156.
48. Sansanayudh, N.; Anothaisintawee, T.; Muntham, D.; McEvoy, M.; Attia, J. Thakkestian, A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014, 175, 433-440.
49. Varol, E.; Akcay, S.; Icli, A.; Yucel, H.; Ozkan, E.; Erdogan, D. Ozaydin, M. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010, 45, 67-72.
50. Bellos, I.; Fitrou, G.; Pergialiotis, V.; Papantoniou, N. Daskalakis, G. Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens* 2018, 13, 174-180.
51. Pathak, A.Agrawal, A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol* 2019, 10, 943.
52. Liu, H.H.; Cao, Y.X.; Sun, D.; Jin, J.L.; Zhang, H.W.; Guo, Y.L.; Zhu, C.G.; Wu, N.Q.; Gao, Y.; Dong, Q.T., et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens Res* 2019, 42, 1783-1793.
53. Mehta, S.K.; Rame, J.E.; Khera, A.; Murphy, S.A.; Canham, R.M.; Peshock, R.M.; de Lemos, J.A. Drazner, M.H. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension* 2007, 49, 1385-1391.
54. Song, W.; Zhang, C.; Tang, J.; Li, Y.; Jiao, T.; Lin, X.; Wang, Y.; Fang, J.; Sha, J.; Ding, T., et al. Hypersensitive C-reactive protein as a potential indicator for predicting left ventricular hypertrophy in elderly community-dwelling patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2023, 23, 480.
55. Yu, X.; Xue, Y.; Bian, B.; Wu, X.; Wang, Z.; Huang, J.; Huang, L. Sun, Y. NLR-A Simple Indicator of Inflammation for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension. *Int Heart J* 2020, 61, 373-379.
56. Yasuda, K.; Nakanishi, K. Tsutsui, H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2019, 20.
57. Gerdes, N.; Sukhova, G.K.; Libby, P.; Reynolds, R.S.; Young, J.L. Schönbeck, U.

Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002, 195, 245-257.

58. Yamagami, H.; Kitagawa, K.; Hoshi, T.; Furukado, S.; Hougaku, H.; Nagai, Y. Hori, M. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25, 1458-1462.

59. ÖZzbıçer, S.Uluçam, Z.M. Association Between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients. *Korean Circ J* 2017, 47, 238-244.

60. Wasilewska, A.; Tenderenda, E.; Taranta-Janusz, K. Zoch-Zwierz, W. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume in paediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010, 25, 1519-1527.

61. Musiał, K.; Bargenda-Lange, A.; Mazurkiewicz, P.; Gaik, M.; Gralec, S. Zwolińska, D. Lymphocyte to monocyte ratio and blood pressure variability in childhood hypertension-a pilot study. *Pediatr Res* 2023, 93, 137-142.

62. Skrzypczyk, P.; Przychodzień, J.; Bombińska, M.; Kaczmarska, Z.; Mazur, M. Pańczyk-Tomaszewska, M. Complete blood count-derived inflammatory markers in adolescents with primary arterial hypertension: a preliminary report. *Cent Eur J Immunol* 2018, 43, 434-441.

63. Skrzypczyk, P.; Zacharzewska, A.; Szyszka, M.; Ofiara, A. Pańczyk-Tomaszewska, M. Arterial stiffness in children with primary hypertension is related to subclinical inflammation. *Cent Eur J Immunol* 2021, 46, 336-343.

64. Skrzypczyk, P.; Bujanowicz, A.; Ofiara, A.; Szyszka, M. Pańczyk-Tomaszewska, M. 24-hour central blood pressure and immune system activation in adolescents with primary hypertension - a preliminary study. *Cent Eur J Immunol* 2022, 47, 160-167.

65. Garanty-Bogacka, B.; Syrenicz, M.; Syrenicz, A.; Gebala, A.; Lulka, D. Walczak, M. Serum markers of inflammation and endothelial activation in children with obesity-related hypertension. *Neuro Endocrinol Lett* 2005, 26, 242-246.

66. Głowińska-Olszewska, B.; Tołwińska, J. Urban, M. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007, 20, 1125-1136.

67. Ostalska-Nowicka, D.; Paszyńska, E.; Dmitrzak-Węglarz, M.; Neyman-Bartkowiak, A.; Rabiega, A.; Zachwieja, J. Nowicki, M. Dental caries-related primary hypertension in children and adolescents: Cross-sectional study. *Oral Dis* 2021, 27, 1822-1833.

68. Paszynska, E.; Dmitrzak-Węglarz, M.; Ostalska-Nowicka, D.; Nowicki, M.; Gawriolek,

- M. Zachwieja, J. Association of Oral Status and Early Primary Hypertension Biomarkers among Children and Adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17.
69. Hou, M.; Cao, L.; Ding, Y.; Chen, Y.; Wang, B.; Shen, J.; Zhou, W.; Huang, J.; Xu, Q.; Lv, H., et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Increased and Associated With Left Ventricular Diastolic Function in Newly Diagnosed Essential Hypertension Children. *Front Pediatr* 2021, 9, 576005.
 70. Assadi, F. C-reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007, 28, 280-285.
 71. Assadi, F. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2008, 29, 580-584.
 72. Li, Y.; Zhong, X.; Cheng, G.; Zhao, C.; Zhang, L.; Hong, Y.; Wan, Q.; He, R. Wang, Z. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2017, 259, 75-82.
 73. Jayedi, A.; Rahimi, K.; Bautista, L.E.; Nazarzadeh, M.; Zargar, M.S. Shab-Bidar, S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart* 2019, 105, 686-692.
 74. Ridker, P.M. Rane, M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2021, 128, 1728-1746.
 75. Rabkin, S.W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009, 6, 192-199.
 76. Demerath, E.; Towne, B.; Blangero, J. Siervogel, R.M. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Ann Hum Biol* 2001, 28, 664-678.
 77. Schmidt, C.; Hulthe, J. Fagerberg, B. Baseline ICAM-1 and VCAM-1 are increased in initially healthy middle-aged men who develop cardiovascular disease during 6.6 years of follow-up. *Angiology* 2009, 60, 108-114.
 78. Araos, P.; Figueroa, S. Amador, C.A. The Role of Neutrophils in Hypertension. *Int J Mol Sci* 2020, 21.
 79. Sarejloo, S.; Dehesh, M.; Fathi, M.; Khanzadeh, M.; Lucke-Wold, B.; Ghaedi, A. Khanzadeh, S. Meta-analysis of differences in neutrophil to lymphocyte ratio between hypertensive and non-hypertensive individuals. *BMC Cardiovasc Disord* 2023, 23, 283.
 80. Kim, K.W.; Ivanov, S. Williams, J.W. Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis. *Cells* 2020, 10.

81. Gan, L.; Ye, D.; Feng, Y.; Pan, H.; Lu, X.; Wan, J. Ye, J. Immune cells and hypertension. *Immunol Res* 2024, 72, 1-13.
82. Wang, L.; Gao, J.; Liu, B.; Fu, Y.; Yao, Z.; Guo, S.; Song, Z.; Zhang, Z.; He, J.; Wang, C., et al. The association between lymphocyte-to-monocyte ratio and all-cause mortality in obese hypertensive patients with diabetes and without diabetes: results from the cohort study of NHANES 2001-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024, 15, 1387272.
83. Pruc, M.; Peacock, F.W.; Rafique, Z.; Swieczkowski, D.; Kurek, K.; Tomaszewska, M.; Katipoglu, B.; Koselak, M.; Cander, B. Szarpak, L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023, 12.
84. Dong, G.; Huang, A. Liu, L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2021, 51, e13386.
85. Willim, H.A.; Harianto, J.C. Cipta, H. Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Admission as a Predictor of In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res* 2021, 12, 109-116.
86. Cohen, J.B.; Lotito, M.J.; Trivedi, U.K.; Denker, M.G.; Cohen, D.L. Townsend, R.R. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019, 170, 853-862.
87. Silva, L.R.; Stefanello, J.M.; Pizzi, J.; Timossi, L.S. Leite, N. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev Bras Epidemiol* 2012, 15, 804-816.
88. Sinha, M.D.; Azukaitis, K.; Sladowska-Kozłowska, J.; Bårdsen, T.; Merkevicus, K.; Karlsen Sletten, I.S.; Obrycki, Ł.; Pac, M.; Fernández-Aranda, F.; Bjelakovic, B., et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in children and young people with primary hypertension: Meta-analysis and meta-regression. *Front Cardiovasc Med* 2022, 9, 993513.
89. Cantero-Navarro, E.; Fernández-Fernández, B.; Ramos, A.M.; Rayego-Mateos, S.; Rodrigues-Diez, R.R.; Sánchez-Niño, M.D.; Sanz, A.B.; Ruiz-Ortega, M. Ortiz, A. Renin-angiotensin system and inflammation update. *Mol Cell Endocrinol* 2021, 529, 111254.
90. Badawy, A.; Nigm, D.A.; Ezzat, G.M. Gamal, Y. Interleukin 18 as a new inflammatory mediator in left ventricular hypertrophy in children with end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020, 31, 1206-1216.
91. Dukić, V.; Muršić, D.; Popović Grle, S.; Jakopović, M.; Ružić, A. Vukić Dugac, A. Monocyte-related hematological indices in acute exacerbations of chronic obstructive

pulmonary disease - a new biomarker? *Monaldi Arch Chest Dis* 2023, 94.

92. Guan, Y.; Xu, F.; Tian, J.; Wang, Y.; Guo, N.; Wan, Z.; He, M.; Gao, M.; Gao, K. Chong, T. Prognostic value of circulating tumor cells and immune-inflammatory cells in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2022, 40, 167.e121-167.e132.
93. Kimura, S.; Sato, H.; Shimajiri, S.; Umehara, T.; Noguchi, H.; Niino, D. Nakayama, T. Association of troponin I and macrophages in cardiac tamponade with Stanford type A aortic dissection. *Heliyon* 2023, 9, e20791.
94. Wu, X.; Wu, Q.; Gao, L.; Lv, Y. Wu, Z. Macrophage Polarization in Left Ventricular Structural Remodeling Induced by Hypertension. *Rev Cardiovasc Med* 2024, 25, 121.
95. Tsai, C.H.; Pan, C.T.; Chang, Y.Y.; Chen, Z.W.; Wu, V.C.; Hung, C.S. Lin, Y.H. Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 2021, 35, 131-147.
96. Zhou, M.; Li, T.; Lv, S.; Gan, W.; Zhang, F.; Che, Y.; Yang, L.; Hou, Y.; Yan, Z.; Zeng, Z., et al. Identification of immune-related genes and small-molecule drugs in hypertension-induced left ventricular hypertrophy based on machine learning algorithms and molecular docking. *Front Immunol* 2024, 15, 1351945.
97. He, B.; Ji, D. Zhang, B. Hypertension and its correlation with autonomic nervous system dysfunction, heart rate variability and chronic inflammation. *Blood Press* 2024, 33, 2405156.
98. Hanevold, C.D.; Seo, J.D.; Daniels, S.R.; Falkner, B.E.; Ferguson, M.A.; Flynn, J.T.; Ingelfinger, J.R.; Khoury, P.R.; Lande, M.B.; Meyers, K.E., et al. Ambulatory blood pressure variability in prediction of target organ injury: the SHIP AHOY study. *Pediatr Nephrol* 2025.
99. Kim, K.I.; Lee, J.H.; Chang, H.J.; Cho, Y.S.; Youn, T.J.; Chung, W.Y.; Chae, I.H.; Choi, D.J.; Park, K.U. Kim, C.H. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J* 2008, 72, 293-298.
100. Wu, D.; Li, H. Yu, J. Correlation between hs-CRP, VCAM-1, LEP levels and blood pressure variability in OSAHS patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2023, 69, 63-66.
101. Szyszka, M.; Skrzypczyk, P.; Ofiara, A.; Wabik, A.M.; Pietrzak, R.; Werner, B. Pańczyk-Tomaszewska, M. Circadian Blood Pressure Profile in Pediatric Patients with Primary Hypertension. *J Clin Med* 2022, 11.
102. Drugescu, A.; Roca, M.; Zota, I.M.; Costache, A.D.; Leon-Constantin, M.M.; Gavril, O.I.; Gavril, R.S.; Vasilcu, T.F.; Mitu, O.; Ghiciuc, C.M., et al. Relationships between Easily Available Biomarkers and Non-Dipper Blood Pressure Pattern in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Life (Basel)* 2023, 13.
103. Sunbul, M.; Gerin, F.; Durmus, E.; Kivrak, T.; Sari, I.; Tigen, K. Cincin, A. Neutrophil

to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014, 36, 217-221.

104. Kai, H.; Kudo, H.; Takayama, N.; Yasuoka, S.; Kajimoto, H. Imaizumi, T. Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling--role of cardiac inflammation. *Circ J* 2009, 73, 2198-2203.

105. Zhang, C.; Chen, H.; Xie, H.H.; Shu, H.; Yuan, W.J. Su, D.F. Inflammation is involved in the organ damage induced by sinoaortic denervation in rats. *J Hypertens* 2003, 21, 2141-2148.

106. Ashoori, M.; Soltani, S.; Kolahdouz-Mohammadi, R.; Moghtaderi, F.; Clayton, Z. Abdollahi, S. The effect of whole grape products on blood pressure and vascular function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023, 33, 1836-1848.

107. Soltani, S.; Chitsazi, M.J. Salehi-Abargouei, A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Nutr* 2018, 37, 542-550.

108. Takagi, H.; Mizuno, Y.; Yamamoto, H.; Goto, S.N. Umemoto, T. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2013, 36, 368-373.

109. Litwin, M.; Niemirska, A.; Sladowska-Kozłowska, J.; Wierzbicka, A.; Janas, R.; Wawer, Z.T.; Wisniewski, A. Feber, J. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010, 25, 2489-2499.