



Павлова О.С. ✉, Ясюкайт Н.В., Барбук О.А., Нечесова Т.А., Денисевич Т.Л.,
Затолака Н.В., Русских И.И., Колядко М.Г.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Ассоциация показателей воспаления и гематологических индексов с различными типами ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Павлова О.С. – разработка концепции, дизайна исследования, подбор научного материала, курация пациентов, анализ данных, редактирование статьи; Ясюкайт Н.В. – подбор научного материала, написание статьи, курация пациентов, ведение баз данных пациентов, анализ и интерпретация данных; Барбук О.А. – курация пациентов, ведение баз данных пациентов, проверка содержания; Нечесова Т.А. – курация пациентов, проверка содержания, редактирование статьи; Денисевич Т.Л. – статистический анализ и интерпретация данных; Затолака Н.В. – выполнение эхокардиографии, сбор первичной информации для заполнения базы данных; Русских И.И. – выполнение лабораторного обследования пациентов, анализ полученных данных; Колядко М.Г. – лабораторное обследование пациентов, проверка содержания.

Этическое заявление: проведение настоящего исследования было одобрено независимым этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (протокол № 3 от 25.01.2022).

Подана: 12.08.2024

Принята: 03.12.2024

Контакты: olga.s_pavlova@yahoo.com

Резюме

Цель. Изучить ассоциацию показателей воспаления и гематологических индексов с различными типами ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 134 пациента с эссенциальной АГ I–II степени с неэффективным контролем АД (офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Всем пациентам выполнялись следующие исследования: общий анализ крови с расчетом гематологических индексов (индекс системного иммунного воспаления (SII), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR)), эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ). У всех пациентов определялись показатели воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (вСРБ), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)), анализировались компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ангиотензин II (АТ II) и ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2).

Результаты. По данным корреляционного анализа, наличие концентрической гипертрофии ЛЖ (КГЛЖ) у пациентов с АГ имело положительную связь с уровнем вСРБ ($r_{pb}=0,33$; $p=0,005$); наличие концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ (КРЛЖ) – положительную связь со значением гематологических индексов PLR ($r_{pb}=0,39$; $p=0,004$), NLR ($r_{pb}=0,31$; $p=0,024$) и отрицательную – с LMR ($r_{pb}=-0,45$; $p<0,001$) и уровнем АПФ-2 ($r_{pb}=-0,38$; $p=0,013$); наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ЭГЛЖ) – отрицательную корреляционную связь с уровнем АПФ-2 в крови ($r_{pb}=-0,29$; $p=0,027$). При анализе показателей воспаления в подгруппах пациентов

с различными типами ремоделирования ЛЖ наиболее высокий уровень вСРБ отмечался у пациентов с КГЛЖ (1,80 (1,02; 3,40) мг/л) и ЭГЛЖ (1,21 (0,76; 2,01) мг/л), что значительно отличалось от уровня вСРБ у пациентов с КРЛЖ (0,99 (0,57; 2,31) мг/л) и нормальной геометрией ЛЖ (1,00 (0,53; 1,90) мг/л) ($p=0,018$). Наиболее высокий уровень АПФ-2 имели пациенты с нормальной геометрией ЛЖ (37 171,36 (17 561,90; 76 567,00) нг/мл) и КГЛЖ (37 559,80 (15 975,00; 79 035,00) нг/мл), наименьший – с ЭГЛЖ (15 883,10 (8446,50; 48 126,80) нг/мл) и КРЛЖ (20 574,00 (5137,50; 39 284,70) нг/мл) ($p=0,021$).

Заключение. У пациентов с АГ уровень вСРБ и гематологические индексы PLR, NLR имели прямую зависимость, а гематологический индекс LMR и уровень АПФ-2 в крови – обратную с наличием ремоделирования ЛЖ. Более высокий уровень вСРБ отмечался у пациентов с концентрической и эксцентрической ГЛЖ, более низкий – у пациентов с КРЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ, что может свидетельствовать об участии иммунных клеток и воспалительных цитокинов в формировании патологического повреждения и аномальной структуры ЛЖ.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, типы ремоделирования левого желудочка, концентрическая гипертрофия левого желудочка, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, концентрическое ремоделирование левого желудочка, показатели воспаления, гематологические индексы, высокочувствительный С-реактивный белок, отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR)

Pavlova O. ✉, Yasiukaits N., Barbuk O., Netchessova T., Denisevich T., Zatoloka N., Russkikh I., Kaliadka M.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Association of Inflammatory and Hematological Indicators with Various Types of Left Ventricular Myocardial Remodeling in Patients with Hypertension

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pavlova O. – study concept and design, scientific material selecting, patient management, data analysis, editing; Yasiukaits N. – scientific material selecting, text writing, patient management, patient databases maintaining, data analysis and interpretation; Barbuk O. – patient management, patient databases maintaining, content verification; Netchessova T. – patient management, content verification, article editing; Denisevich T. – statistical analysis and data interpretation; Zatoloka N. – performing echocardiography, collecting primary information to fill in the database; Russkikh I. – patients laboratory examinations, analyzing the data obtained; Kaliadka M. – patients laboratory examinations, checking the contents.

Ethical statement: this study was approved by the independent ethics committee of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (protocol No. 3 dated 01/25/2022).

Submitted: 12.08.2024

Accepted: 03.12.2024

Contacts: olga.s_pavlova@yahoo.com

Abstract

Purpose. To study inflammatory and hematological indicators association with various types of LV myocardial remodeling in patients with hypertension.

Materials and methods. The following tests were performed in all patients: complete blood count with hematological indicators (systemic immune inflammation index

(SII), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)). All patients underwent echocardiography. In all patients, inflammatory indicators (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor α (TNF- α)) were determined, and the components of the renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin II (AT II) and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) were analyzed.

Results. According to the correlation analysis, the presence of concentric left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with hypertension had a positive correlation with hCRP level ($r_{pb}=0.33$; $p=0.005$); concentric LV myocardial remodeling had a positive correlation with hematological indicators PLR ($r_{pb}=0.39$; $p=0.004$ and NLR ($r_{pb}=0.31$; $p=0.024$) values and negative one with LMR ($r_{pb}=-0.45$; $p<0.001$) and ACE-2 level ($r_{pb}=-0.38$; $p=0.013$); eccentric LVH had a negative correlation with ACE-2 blood level ($r_{pb}=-0.29$; $p=0.027$). When analyzing inflammatory indicators in subgroups of patients with different types of LV remodeling, the highest level of hCRP was observed in patients with concentric LVH (1.80 (1.02; 3.40) mg/l) and eccentric LVH (1.21 (0.76; 2.01) mg/l), which significantly differed from hCRP levels in patients with concentric LV myocardial remodeling (0.99 (0.57; 2.31) mg/l) and normal LV geometry (1.00 (0.53; 1.90) mg/l) ($p=0.018$). The highest ACE-2 level was observed in patients with normal LV geometry (37 171.36 (17 561.90; 76 567.00) ng/ml) and concentric LVH (37 559.80 (15 975.00; 79 035.00) ng/ml), the lowest one had patients with eccentric LVH (15 883.10 (8446.50; 48 126.80) ng/ml) and concentric LV myocardial remodeling (20 574.00 (5137.50; 39 284.70) ng/ml) ($p=0.021$).

Conclusion. In patients with hypertension, hCRP level as well as PLR and NLR indicators had a direct correlation, while LMR index and ACE-2 blood level were inversely correlated with LV remodeling. In subgroups of patients, depending on LV remodeling type, higher hCRP levels were observed in patients with concentric and eccentric LVH, while lower ones were in patients with concentric LV myocardial remodeling and normal LV geometry, which might indicate immune cells and inflammatory cytokines involvement in pathological damage and abnormal left ventricle structure formation.

Keywords: essential arterial hypertension, types of left ventricular remodeling, concentric left ventricular hypertrophy, eccentric left ventricular hypertrophy, concentric left ventricular remodeling, indicators of inflammation, hematological indices, highly sensitive C-reactive protein, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)

■ ВВЕДЕНИЕ

Более четверти населения земного шара болеет артериальной гипертензией (АГ), что в общей сложности составляет более миллиарда человек [1]. Помимо высокой распространенности, АГ является наиболее значимым контролируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и приводит к поражению сердца и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). По оценкам, более чем у 30% пациентов с АГ во всем мире наблюдается ГЛЖ, тяжесть которой независимо от других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска коррелирует с высокой частотой заболеваемости и смертности от ССЗ [2]. Помимо наличия ГЛЖ у пациентов с АГ также имеет значение выявление ремоделирования и различных геометрических



изменений ЛЖ с помощью определения индекса массы миокарда (ИММ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ с выделением нормальной геометрии ЛЖ, концентрического ремоделирования (КР) ЛЖ, концентрической гипертрофии (КГ) ЛЖ и эксцентрической гипертрофии (ЭГ) ЛЖ. Согласно исследованиям, проведенным в группах населения в целом и у пациентов с АГ в частности, аномальная геометрия ЛЖ негативно влияет на прогноз, повышая риск смертности от всех причин и вероятность возникновения таких ССЗ, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и инсульт, причем наиболее подвержены риску пациенты с наличием КГЛЖ [3–6].

В настоящее время продолжается изучение патогенеза эссенциальной АГ. На сегодняшний день общепризнано, что иммунная система и неспецифическое воспаление играют важную роль в развитии АГ и поражении органов-мишеней [7–9]. Известно, что у пациентов с эссенциальной АГ на фоне повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с увеличением образования ангиотензина II (АТ II) происходит активация врожденного и приобретенного иммунитета, вследствие чего образуются активированные иммунные клетки. Миграция иммунных клеток в интерстиций почек, ЦНС и кровеносные сосуды с высвобождением цитокинов и активных форм кислорода приводит к развитию низкоинтенсивного неспецифического воспаления и состоянию оксидативного стресса, индуцирует снижение биодоступности оксида азота и эндотелиальную дисфункцию. Данные процессы, наряду со структурной перестройкой клеток гладкой мускулатуры сосудов, в том числе коронарных, и аномальным увеличением внеклеточного матрикса, приводят к сужению артерий, увеличению их жесткости и невосприимчивости к лечению [10–13]. В миокарде провоспалительные процессы при АГ могут провоцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты, что способствует образованию фиброза миокарда по мере увеличения выработки волокон коллагена I и II типа [14].

Ключевая роль в патогенезе АТ II-индуцированной АГ принадлежит моноцитам/макрофагам, которые, проникая с помощью молекул адгезии в органы-мишени, выделяют такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-23, ФНО- α , а также активные формы кислорода. Кроме того, моноциты/макрофаги способны к экспрессии элементов РААС – АТ II и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), усугубляя течение АГ [15, 16]. Большое значение в возникновении и течении АГ имеют также Т-лимфоциты, разные подтипы которых при активации продуцируют ФНО- α и - β , ИЛ-2, ИЛ-5 и интерферон- γ , что было показано в нескольких экспериментальных исследованиях [17–19].

Учитывая возрастающее количество убедительных исследований, доказывающих участие иммунных клеток в патогенезе АГ, в последние годы наблюдается интерес к изучению гематологических индексов у пациентов с АГ, таких как индекс системного иммунного воспаления (systemic immune-inflammation – SII) – отношение количества тромбоцитов, умноженного на количество нейтрофилов, к количеству лимфоцитов, PLR (platelet to lymphocyte ratio) – отношение количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов, NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) – отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов, LMR (lymphocyte to monocyte ratio) – отношение количества лимфоцитов к количеству моноцитов, MHR – отношение количества моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности.

Помимо иммунных клеток, значимую роль в возникновении, развитии и прогрессировании АГ играют вырабатываемые ими провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО- α , а также С-реактивный белок (СРБ), что было показано в ряде экспериментальных исследований [20, 21].

На сегодняшний день опубликованы исследования о полученной связи показателей воспаления с поражением сердца у пациентов с АГ, в большей степени затрагивающие изучение маркеров ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и медиатора воспаления вСРБ [24–27]. Ассоциативная связь гематологических индексов SII, NLR, PLR с ГЛЖ и ремоделированием миокарда ЛЖ доказана только в 2 зарубежных исследованиях: Yu X. и соавт., 2020; Karayigit O. и соавт., 2023 [22, 23]. Нами была доказана связь гематологических индексов SII, NLR, MHR и вСРБ, ИЛ-6 с показателями ГЛЖ: ИММ ЛЖ, толщиной задней стенки ЛЖ в диастолу, толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу и ОТС ЛЖ [28].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая значительное влияние неблагоприятного ремоделирования ЛЖ на прогноз, а также принимая во внимание актуальность роли факторов воспаления в прогрессировании заболевания, целью исследования стало изучение связи гематологических индексов и показателей воспаления с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с АГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 134 человека (65 женщин и 69 мужчин) с эссенциальной АГ I–II степени и отсутствием эффективного лечения (офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Критериями включения являлись возраст от 18 до 60 лет и согласие на участие в исследовании, все пациенты заполнили информированное согласие в письменном виде. Наличие симптоматической АГ, ишемической болезни сердца, перенесенных в анамнезе инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения, острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца, миокардита, онкологических и острых воспалительных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, тиреотоксикоза, воспалительных заболеваний щитовидной железы, диффузных болезней соединительной ткани, сахарного диабета и ожирения 3 степени (индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м²) являлись критериями исключения из исследования.

У всех пациентов был проведен клинический осмотр со сбором анамнеза жизни и заболевания, выявлением сопутствующей патологии и факторов риска ССЗ, изучением имеющейся медицинской документации. Анализировались наличие и регулярность приема антигипертензивной терапии и иных лекарственных средств. Для скрининг-оценки приверженности к приему лекарственных препаратов использовался тест Мориски – Грина. Результаты трактовались следующим образом: 4 балла – высокая приверженность к терапии, 3 балла – недостаточная приверженность, 1–2 балла – нет приверженности к терапии [29].

Включенным в исследование пациентам проводилось офисное трехкратное измерение АД и пульса с интервалом в 1 минуту после пятиминутного отдыха в положении сидя на обеих руках с использованием манжеты, соответствующей по размеру окружности плеча, с помощью сфигмоманометра WatchBP Office (Швейцария) с



последующей автоматической оценкой средних значений полученных результатов. Целевым АД считался уровень менее 140/90 мм рт. ст. Было проведено антропометрическое обследование, которое включало измерение роста и массы тела с определением ИМТ по формуле Кетле (масса тела, кг / рост, м²), окружности талии (ОТ). Наличие ожирения оценивалось при ИМТ >29,9 кг/м², а абдоминального ожирения – при значении ОТ более 102 см у мужчин и 88 см у женщин [30].

У всех пациентов был проведен забор венозной крови после 12-часового голодания с выполнением следующих исследований:

- 1) развернутого общего анализа крови с расчетом индексов SII, LMR, PLR, NLR;
- 2) биохимического анализа крови с определением глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты, вСРБ. Анализ вСРБ проводился на автоматическом анализаторе Architect Plus c4000 (Abbott, США) с использованием наборов Abbott (США) по стандартным методикам. На основании уровня вСРБ крови пациенты исследуемой группы были разделены по группам риска развития ССЗ: низкий риск (<1,0 мг/л), промежуточный риск (1,0–3,0 мг/л) и высокий риск (>3,0 мг/л) [31];
- 3) биохимического анализа крови с определением уровня высокочувствительного тропонина I (реф. значения 0–29 нг/л). Данный анализ проводился на автоматическом анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США);
- 4) иммуноферментного анализа с определением концентрации ИЛ-1β (нормальное значение менее 11 пг/мл), ИЛ-6 (нормальное значение менее 10 пг/мл), ИЛ-8 (нормальное значение менее 10 пг/мл) и ФНО-α (нормальное значение менее 6 пг/мл) в сыворотке крови с помощью наборов реагентов «Интерлейкин-1β-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Вектор-бест, Россия);
- 5) определения уровня АПФ-2 и АТ II в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью наборов производства Biorbyt (США) для АТ II и Aviscera Bioscience, INC (США) для АПФ-2.

Всем пациентам проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате «Интекард-3» (Республика Беларусь); суточное мониторирование АД с использованием портативного регистратора Watch BP03 (Швейцария); эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Philips EPIQ (Нидерланды). Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывалась по формуле

$$\text{ОТС} = (2 \times \text{ТЗС ЛЖд}) / \text{КДР},$$

где ТЗС ЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка [32].

ИММ ЛЖ в М-режиме рассчитывался по формуле

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{рост}^{2,7} \text{ г/см}^{2,7},$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка [32].

ММЛЖ рассчитывали также в В-режиме по формуле «площадь – длина», ИММ ЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента (г/м²) [32].

Для определения типов ремоделирования ЛЖ использовалась классификация Ganau A. (1992). Нормальная геометрия ЛЖ диагностировалась при нормальных показателях ИММ ЛЖ (≤ 50 г/м^{2,7} мужчины и ≤ 47 г/м^{2,7} женщины) и ОТС ЛЖ ($< 0,43$); концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) – при увеличении ИММ ЛЖ (> 50 г/м^{2,7} мужчины и > 47 г/м^{2,7} женщины) и ОТС ($\geq 0,43$); эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) – при увеличенном ИММ ЛЖ и нормальной ОТС; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) – при сочетании нормального ИММ ЛЖ и увеличенной ОТС [33].

Статистические методы

Проверку нормальности распределения переменных выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Взаимосвязь показателей исследовали методом корреляционного анализа. Вычисляли точечно-бисериальный коэффициент корреляции (r_{pb}) для оценки связи бинарного признака с количественным показателем. Силу связи переменных определяли по шкале Чеддока. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между количественными данными нескольких (> 2) независимых выборок применяли Н-тест Краскела – Уоллиса. Количественные переменные двух независимых выборок сравнивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. В данной выборке при сравнении подгрупп, сформированных по типу ремоделирования сердца, с учетом поправки на множественные сравнения Бонферрони статистически значимыми по критерию Манна – Уитни считали различия при $p \leq 0,008$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $51,53 \pm 6,88$ года. Доля пациентов с АГ I степени составила 8,21% (11 пациентов), с АГ II степени – 91,79% (123 пациента). У обследованных пациентов с АГ среди факторов риска наиболее часто отмечались дислипидемия (82,84%), увеличение окружности талии (68,66%), ожирение (61,94%) и бессимптомная гиперурикемия (55,22%). Курение встречалось в 20,90% случаев (табл. 1). Показатель приверженности к лечению (опросник Мориски – Грина) составил в среднем 2,00 (1,00–3,00), что говорит о низкой приверженности к лечению в исследуемой группе, при этом пациентов с низкой приверженностью к терапии (результат опросника Мориски – Грина 0–2 балла) было 82 человека (61,19%).

В исследуемой группе пациентов наиболее часто среди показателей воспаления встречалось повышение уровня ИЛ-8 (8,21%). Высокий риск развития ССЗ в исследуемой группе на основании уровня вСРБ был выявлен в 19,40% случаев (табл. 2).

Результаты проведенного эхокардиографического исследования у пациентов с АГ приведены в табл. 3.

Нормальная геометрия ЛЖ отмечалась у 33 пациентов, КРЛЖ – у 19 пациентов, ЭГЛЖ – у 43 пациентов, КГЛЖ – у 39 пациентов. Доля пациентов с регулярным приемом антигипертензивных препаратов в составе комбинированной или монотерапии составила 51,85%. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) принимали 33 пациента (24,63%), из них 15 имели КГЛЖ, 7 – ЭГЛЖ, 6 – КРЛЖ и 5 – нормальную геометрию ЛЖ; блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 22 пациента (16,41%), из них 13 имели КГЛЖ, 4 – ЭГЛЖ, 3 – КГЛЖ и 2 – нормальную геометрию ЛЖ; бета-адреноблокаторы (БАБ) принимали 14 пациентов (10,44%); блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 19 пациентов (14,18%), тиазидные диуретики – 3 пациента (2,22%)

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с АГ
Table 1
Clinical characteristics of patients with arterial hypertension

Показатель	Значение у пациентов с АГ (n=134)
Возраст, лет	51,53±6,88
Длительность АГ, лет (25%–75%)	8,5 (4,0–5,0)
Курение, n (%)	28 (20,90%)
Офисное АД систолическое, мм рт. ст.	149,05±14,44
Офисное АД диастолическое, мм рт. ст.	95,50±10,24
Частота сердечных сокращений, уд/мин	71,00 (66,00–79,00)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,70 (28,10–33,20)
Ожирение, n (%)	83 (61,94)
Окружность талии у женщин, см (25%–75%)	100,00 (91,50–109,50)
Окружность талии у мужчин, см (25%–75%)	105,00 (98,50–113,50)
Абдоминальное ожирение, n (%)	92 (68,66)
Гемоглобин, г/л (25%–75%)	146,00 (136,00–152,00)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (25%–75%)	234,50 (199,00–266,00)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,73±0,39
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,99±1,49
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л (25%–75%)	3,20 (2,70–4,20)
Моноциты, 10 ⁹ /л (25%–75%)	0,50 (0,40–0,60)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л (25%–75%)	1,80 (1,40–2,20)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (25%–75%)	8,00 (8,61–10,92)
Общий белок, г/л (25%–75%)	73,00 (70,90–75,90)
Общий билирубин, мкмоль/л (25%–75%)	10,90 (8,45–14,95)
АЛТ, ед/л (25%–75%)	27,50 (19,00–37,00)
АСТ, ед/л (25%–75%)	23,00 (19,00–28,00)
Калий, ммоль/л (25%–75%)	4,30 (4,10–4,50)
Общий холестерин, ммоль/л	5,86±1,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,10 (3,33–4,93)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39 (1,15–1,58)
Триглицериды, ммоль/л (25%–75%)	1,50 (1,02–2,03)
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5,0 ммоль/л), n (%)	101 (75,37)
Дислипидемия (ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л), n (%)	111 (82,84)
Гипертриглицеридемия (триглицериды >1,7 ммоль/л), n (%)	50 (37,31)
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	5,99 (5,63–6,43)
Гипергликемия (глюкоза венозной крови ≥6,1 ммоль/л), n (%)	57 (42,54)
Мочевая кислота, мкмоль/л (25%–75%)	380,35 (292,55–443,85)
Гиперурикемия (мочевая кислота в плазме крови >360 мкмоль/л), n (%)	74 (55,22)
Высококочувствительный тропонин I, нг/мл (25%–75%)	2,94 (1,68–4,83)

Таблица 2
Показатели воспаления, оксидативного стресса, гематологические индексы и компоненты РААС у пациентов с АГ
Table 2
Indicators of inflammation, oxidative stress and hematological indicators, and renin-angiotensin-aldosterone system components in patients with arterial hypertension

Показатель	Значение у пациентов с АГ
вСРБ, мг/л	1,40 (0,70–2,50)
Уровень вСРБ <1 мг/л, n (%)	52 (38,81)
Уровень вСРБ 1–3 мг/л, n (%)	57 (42,54)
Уровень вСРБ ≥3 мг/л, n (%)	26 (19,40)
ИЛ-6, пг/мл	2,59 (1,82–3,61)
Увеличение уровня ИЛ-6 (более 10 пг/мл), n (%)	4 (2,98)
ИЛ-8, пг/мл	5,65 (4,19–7,50)
Увеличение уровня ИЛ-8 (более 10 пг/мл), n (%)	11 (8,21)
ИЛ-1β, пг/мл	2,06 (1,18–3,42)
Увеличение уровня ИЛ-1β (более 11 пг/мл), n (%)	1 (0,75)
ФНО-α, пг/мл	0,81 (0,38–1,27)
Увеличение уровня ФНО-α (более 6 пг/мл), n (%)	1 (0,75)
Ангиотензин II, нг/мл (n=79)	96 592,00 (44 618,00–16 5930,00)
Ангиотензинпревращающий фермент 2, нг/мл (n=76)	28 873,00 (10 481,70–66 728,10)
Системный иммуно-воспалительный индекс (SII)	423,65 (319,00–582,52)
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение (LMR)	3,60 (2,89–4,60)
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR)	1,87 (1,45–2,33)
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (PLR)	136,67 (100,00–165,00)

Таблица 3
Эхокардиографические показатели у пациентов с АГ
Table 3
Echocardiographic parameters in patients with arterial hypertension

Показатель	Значение у пациентов с АГ (n=134)
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, мм	10,80±1,28
Увеличение толщины задней стенки ЛЖ в диастолу (≥10 мм у женщин и ≥11 мм у мужчин), n (%)	98 (73,13)
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, мм	11,37±1,51
Увеличение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (≥10 мм у женщин и ≥11 мм у мужчин), n (%)	113 (84,33)
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	51,24±4,77
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	32,51±3,79
Относительная толщина стенок ЛЖ	0,42 (0,38–0,45)
Увеличение относительной толщины стенок ЛЖ (≥0,43), n (%)	57 (42,54)
Индекс массы миокарда ЛЖ у женщин в В-режиме, г/м² (25%–75%)	89,08 (78,70–96,61)
Индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин в В-режиме, г/м² (25%–75%)	100,14 (88,1015–107,24)
Гипертрофия ЛЖ (ИММ >88 г/м² у женщин и >102 г/м² у мужчин в В-режиме), n (%)	65 (48,50)

Окончание таблицы 3

Индекс массы миокарда ЛЖ у женщин в М-режиме, г/м ² (25%–75%)	51,99 (43,64–58,97)
Индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин в М-режиме, г/м ² (25%–75%)	51,91 (42,81–58,97)
Гипертрофия ЛЖ (ИММ >47 г/м ^{2,7} у женщин и >50 г/м ^{2,7} у мужчин в М-режиме), n (%)	82,00 (61,19)
Конечный диастолический объем, мл (25%–75%)	123,00 (108,00–147,00)
Конечный систолический объем, мл (25%–75%)	41,50 (34,00–51,00)
Индекс объема ЛЖ (25%–75%)	56,00 (50,00–63,00)
Ударный объем, мл	82,50±18,21
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	62,50 (60,00–66,00)
Минутный объем сердца, л/мин	4,82 (4,10–5,78)
Объем левого предсердия, мл/м ² (25%–75%)	55,50 (46,25–68,00)
Индекс объема левого предсердия (25%–75%)	28,00 (24,00–34,00)
Передне-задний размер правого желудочка в М-режиме, мм	27,00 (24,00–29,00)
Время изоволюмического расслабления, м/с	100,00 (96,00–106,00)
Время замедления раннего трансмитрального потока ДТе, м/с	208,00 (187,00–227,00)
Скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ E, м/с (25%–75%)	0,69 (0,59–0,78)
Скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ A, м/с (25%–75%)	0,63 (0,53–0,75)
Соотношение скоростей раннего и позднего трансмитрального потоков, E/A (25%–75%)	1,19 (0,80–1,36)
Скорость раннего диастолического движения септальной части митрального фиброзного кольца e' _{септальная} , см/с (25%–75%)	8,00 (6,00–9,00)
Скорость раннего диастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца e' _{латеральная} , см/с (25%–75%)	10,00 (8,00–12,00)
Соотношение скоростей раннего митрального потока и раннего движения кольца митрального клапана E/e' (25%–75%)	7,70 (6,80–9,00)

и тиазидоподобные диуретики – 16 пациентов (11,85%). Ежедневно принимали статины 9 пациентов (6,72%).

Далее был проведен сравнительный анализ показателей воспаления, компонентов РААС и гематологических индексов у подгрупп пациентов с АГ в зависимости от типа геометрии ЛЖ (табл. 4).

Были обнаружены достоверные различия между значениями LMR ($p=0,018$), PLR ($p=0,037$), уровнями вСРБ ($p=0,018$) и АПФ-2 ($p=0,021$) в подгруппах пациентов с различными типами геометрии ЛЖ. При анализе показателей воспаления в данных подгруппах наиболее высокий уровень вСРБ отмечался у пациентов с КГЛЖ (1,80 (1,02–3,40) мг/л) и ЭГЛЖ (1,21 (0,76–2,01) мг/л), что значимо отличалось от уровня вСРБ у пациентов с КРЛЖ (0,99 (0,57–2,31) мг/л) и нормальной геометрией ЛЖ (1,00 (0,53–1,90) мг/л) ($p=0,018$).

Также значимые различия имел уровень АПФ-2. Так, наибольшее значение имели пациенты с нормальной геометрией ЛЖ (37 171,36 (17 561,90–76 567,00) нг/мл) и КГЛЖ (37 559,80 (15 975,00–79 035,00) нг/мл), наименьшее – пациенты с ЭГЛЖ (15 883,10 (8446,50–48 126,80) нг/мл) и КРЛЖ (20 574,00 (5137,50–39 284,70) нг/мл) ($p=0,021$).

Результаты корреляционного анализа показателей воспаления, гематологических индексов, компонентов РААС и факторов риска ССЗ с различными типами ремоделирования ЛЖ представлены в табл. 5–7. Наличие КГЛЖ у пациентов с АГ имело

Таблица 4
Сравнительный анализ показателей воспаления, компонентов РААС и гематологических индексов в подгруппах пациентов с АГ, сформированных по типу ремоделирования ЛЖ
Table 4
Comparative analysis of inflammatory indicators, renin-angiotensin-aldosterone system components and hematological indicators in subgroups of patients with arterial hypertension, formed according to left ventricular remodeling type

Показатель	Тип геометрии ЛЖ				p	
	нормальная (n=33)	КГЛЖ (n=39)	КРЛЖ (n=19)	ЭГЛЖ (n=43)	по Краскелу – Уоллису	по Манну – Уитни
MHR	0,22 (0,14–0,41)	0,31 (0,25–0,50)	0,32 (0,17–0,61)	0,30 (0,19–0,41)	0,069	–
LMR	3,75 (3,29–5,00)	4,01 (3,00–4,70)	2,78 (2,40–3,53)	3,81 (2,78–5,04)	0,018	p ₁₋₂ =0,643 p ₁₋₃ =0,002 p ₁₋₄ =0,515 p ₂₋₃ =0,006 p ₂₋₄ =0,917 p ₃₋₄ =0,021
PLR	127,5 (99,13–148,30)	148,80 (102,69–165,00)	163,08 (136,67–200,01)	125,62 (87,69–171,68)	0,037	p ₁₋₂ =0,168 p ₁₋₃ =0,005 p ₁₋₄ =0,923 p ₂₋₃ =0,049 p ₂₋₄ =0,305 p ₃₋₄ =0,029
NLR	1,71 (1,45–2,10)	1,90 (1,43–2,40)	2,08 (1,71–2,64)	1,82 (1,43–2,19)	0,191	–
SIRI	0,84 (0,48–1,10)	0,80 (0,73–1,40)	1,06 (0,72–1,31)	0,93 (0,54–1,33)	0,452	–
SII	381,05 (329,14–438,90)	469,80 (324,18–661,90)	460,42 (323,75–619,74)	420,11 (256,66–541,22)	0,181	–
вСРБ, мг/л	1,00 (0,53–1,90)	1,80 (1,02–3,40)	0,99 (0,57–2,31)	1,21 (0,76–2,01)	0,018	p ₁₋₂ =0,006 p ₁₋₃ =0,615 p ₁₋₄ =0,433 p ₂₋₃ =0,045 p ₂₋₄ =0,015 p ₃₋₄ =0,773
ФНО-α, пг/мл	0,85 (0,32–1,21)	0,81 (0,38–1,50)	0,99 (0,58–1,41)	0,81 (0,26–1,11)	0,388	–
ИЛ-1β, пг/мл	2,28 (1,18–3,80)	2,13 (1,32–3,60)	1,91 (1,47–2,83)	2,11 (1,09–2,74)	0,862	–
ИЛ-8, пг/мл	5,47 (4,71–6,72)	5,80 (4,22–7,90)	5,86 (3,76–7,34)	5,01 (3,72–9,31)	0,921	–
ИЛ-6, пг/мл	2,52 (1,48–3,40)	2,53 (1,79–3,61)	2,55 (1,33–3,40)	2,7 (2,03–3,58)	0,623	–
АТ II, нг/мл	68 644 (46 618,00–147 666,00)	105 105,00 (38 486,00–176 842,00)	89 932,00 (62 354,00–145 066,00)	103 410,00 (45 598,0–170 021,0)	0,849	–
АПФ-2, нг/мл	37 171,36 (17 561,90–76 567,00)	37 559,80 (15 975,00–79 035,00)	20 574,00 (5137,50–39 284,70)	15 883,10 (8446,50–48 126,80)	0,021	p ₁₋₂ =0,939 p ₁₋₃ =0,015 p ₁₋₄ =0,028 p ₂₋₃ =0,029 p ₂₋₄ =0,047 p ₃₋₄ =0,475

положительную корреляционную связь с концентрацией вСРБ ($r_{pb}=0,33$; $p=0,005$) и уровнем тропонина I ($r_{pb}=0,27$; $p<0,022$); из факторов риска наиболее сильная связь наблюдалась с ИМТ ($r_{pb}=0,52$; $p<0,001$) и ОТ ($r_{pb}=0,41$; $p=0,001$). У пациентов с КРЛЖ была выявлена значимая положительная корреляционная связь со значением гематологических индексов PLR ($r_{pb}=0,39$; $p=0,004$), NLR ($r_{pb}=0,31$; $p=0,024$) и отрицательная – с LMR ($r_{pb}=-0,45$; $p<0,001$) и уровнем АПФ-2 ($r_{pb}=-0,38$; $p=0,013$). У пациентов с АГ и ЭГЛЖ была выявлена отрицательная корреляционная связь с АПФ-2 ($r_{pb}=-0,29$; $p=0,027$) и положительная – с уровнем тропонина I ($r_{pb}=0,31$; $p=0,08$). У пациентов с ЭГЛЖ наблюдалась значимая корреляционная связь с ИМТ ($r_{pb}=0,48$; $p<0,001$) и с ОТ ($r_{pb}=0,32$; $p=0,007$) в отличие от пациентов с КРЛЖ.

Таблица 5
Корреляция показателей воспаления и факторов риска ССЗ с наличием КГЛЖ у пациентов с АГ (r_{pb})
Table 5

Correlation of inflammatory parameters and cardiovascular risk factors with the presence of left ventricular concentric hypertrophy in patients with arterial hypertension (r_{pb})

Показатель	Коэффициент корреляции	p
вСРБ, мг/л	0,33	0,005
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,27	0,022
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,24	0,042
Возраст, лет	0,28	0,016
Длительность АГ, лет	0,25	0,039
ИМТ, кг/м ²	0,52	<0,001
ОТ, см	0,41	0,001

Таблица 6
Корреляция гематологических индексов и показателей РААС с наличием КРЛЖ у пациентов с АГ (r_{pb})
Table 6

Correlation of hematological and renin-angiotensin-aldosterone system indicators with concentric remodeling of the left ventricle in patients with arterial hypertension (r_{pb})

Показатель	Коэффициент корреляции	p
LMR	-0,45	<0,001
PLR	0,39	0,004
NLR	0,31	0,024
АПФ-2, пг/мл	-0,38	0,013

Таблица 7
Корреляция показателей РААС и факторов риска с наличием ЭГЛЖ у пациентов с АГ (r_{pb})
Table 7

Correlation of renin-angiotensin-aldosterone system indicators and risk factors with eccentric left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension (r_{pb})

Показатель	Коэффициент корреляции	p
АПФ-2, нг/мл	-0,29	0,027
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,31	0,008
Возраст, лет	0,29	0,019
ИМТ, кг/м ²	0,48	<0,001
ОТ, см	0,32	0,007

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании получена ассоциативная связь показателей воспаления вСРБ и гематологических индексов PLR, NLR, LMR с ремоделированием ЛЖ у пациентов с АГ. Полученные данные подтверждают результаты исследования Cui T. и соавт. (2022) с включением пациентов с предгипертензией и обструктивным апноэ сна, при сравнительном анализе показателей воспаления у которых было получено, что уровни ИЛ-6 и СРБ были выше в группах с ЭГЛЖ и КГЛЖ в сравнении с нормальной геометрией и КРЛЖ [34]. Есть результаты исследования с определением вСРБ, ФНО- α , ИЛ-17А и интерферона- γ у пациентов с АГ, где вышеуказанные показатели независимо коррелировали с ЭГЛЖ и КГЛЖ, а вСРБ, ИЛ-17А – с КРЛЖ [27]. Однако в настоящем исследовании ИЛ-6 и ФНО- α не были ассоциированы с патологической геометрией ЛЖ и не показали значимых различий значений в подгруппах пациентов с различными типами ремоделирования.

Влияние иммунных клеток на уровень АД показано в нескольких исследованиях, в том числе экспериментальных [35–38]. По результатам менделевского рандомизационного анализа с включением более 700 тысяч исследований биобанка Великобритании наблюдалась положительная связь между квинтилями количества лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов и повышением систолического АД, диастолического АД и пульсового давления [35]. Однако патогенетические механизмы влияния иммунных клеток, особенно нейтрофилов, на развитие АГ по результатам экспериментальных исследований до конца не изучены [15–19, 36–38].

Помимо изучения абсолютного количества иммунных клеток у пациентов с АГ, доказана возможность применения гематологических индексов с прогностической целью. Проведенный метаанализ 21 исследования показал, что пациенты с АГ имели более высокий уровень NLR, чем нормотензивные участники [39]. По данным исследования NHANES, PLR и LMR были отрицательно связаны с распространенностью АГ, а SII и NLR имели положительную корреляцию [40]. Показана также прогностическая роль гематологических индексов у пациентов с АГ: в одном из исследований более высокий уровень NLR был связан с повышением риска смерти от всех причин у гипертензивных пациентов старше 80 лет [41]. Есть данные о прямой ассоциативной связи гематологического индекса SII и риском смерти от ССЗ у пациентов с АГ [42].

В последнее время появились единичные данные исследований взаимосвязи между значениями гематологических индексов и ГЛЖ у пациентов с АГ. В одном из них с участием 150 человек SII продемонстрировал более высокие значения у пациентов с АГ и ГЛЖ, чем у пациентов с нормальным значением ИММ ЛЖ ($p < 0,001$). Кроме того, значение SII у пациентов с КГЛЖ и ЭГЛЖ было выше, чем у лиц с КРЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ. Согласно ROC-кривой, значения SII выше 869,5 предсказывали ГЛЖ с чувствительностью 82,1% и специфичностью 86,2% (AUC: 0,861; 95% ДИ 0,792–0,930; $p < 0,001$) [23].

Также получены результаты исследования NLR, СРБ и мозгового натрийуретического пептида (BNP) в группах с ГЛЖ и без нее; в группе с ГЛЖ данные показатели имели более высокие значения. Кроме того, у пациентов с ЭГЛЖ и КГЛЖ уровни NLR, СРБ и BNP были выше, чем в группах с нормальной геометрией ЛЖ и КРЛЖ. В настоящем исследовании данные в отношении вСРБ аналогичны, однако NLR коррелировал с наличием КРЛЖ, но не с наличием КГЛЖ и ЭГЛЖ.

Данных о взаимосвязи LMR с поражением сердца у пациентов с АГ в настоящее время в доступной медицинской литературе не имеется. В одном из исследований



более высокий уровень LMR был независимо связан со снижением смертности от всех причин у пациентов с ожирением и АГ независимо от того, есть ли у них сопутствующий сахарный диабет [43]. В настоящем исследовании LMR имел отрицательную корреляционную связь с наличием КРЛЖ.

Кроме показателей воспаления и гематологических индексов, в рамках данной работы определялись компоненты РААС – АТ II и АПФ-2. Существуют убедительные доказательства того, что продукты АПФ-2, в том числе ангиотензин (1–7), ангиотензин (1–9) и аламандин, оказывают противоположное ангиотензину II действие, что позволяет предположить, что баланс РААС и ее контррегуляторной ветви имеет большое значение для физиологии сердечно-сосудистой системы [44]. Поэтому отрицательные корреляционные связи между уровнем АПФ-2 и наличием ЭГЛЖ и КРЛЖ, полученные в настоящем исследовании, могут объясняться нарушением баланса функционирования РААС с увеличением активности провоспалительного АТ II, что приводит к прогрессированию АГ с поражением сердца. При сравнительном анализе значений АПФ-2 у пациентов с различными типами ремоделирования ЛЖ наибольшее значение имели лица с нормальной геометрией ЛЖ и КГЛЖ, наименьшее – пациенты с ЭГЛЖ и КРЛЖ ($p=0,021$). Эти данные могут объясняться тем, что в исследуемой группе с КГЛЖ доля пациентов, регулярно принимающих блокаторы РААС, составила 71,8%, в то время как в группах с ЭГЛЖ и КРЛЖ данный показатель не превышал 47%.

Учитывая вышеизложенное, роль воспаления в поражении сердца и развитии различных типов ремоделирования ЛЖ требует дальнейшего изучения, а понимание механизмов его реализации может способствовать открытию новых терапевтических стратегий со снижением риска осложнений со стороны органов-мишеней у пациентов с АГ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с АГ уровень вСРБ и значения PLR, NLR имели прямую зависимость, а значение LMR и уровень АПФ-2 в крови – обратную с наличием ремоделирования ЛЖ. Более высокий уровень вСРБ отмечался у пациентов с концентрической и эксцентрической ГЛЖ, более низкий – у пациентов с КРЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ, что может свидетельствовать об участии иммунных клеток и воспалительных цитокинов в формировании патологического повреждения и аномальной структуры левого желудочка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hengel F.E., Sommer C., Wenzel U. Arterial hypertension – an overview for everyday medical practice. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022;147(7):414–428. doi: 10.1055/a-1577-8663
2. Leache L., Gutiérrez-Valencia M., Finizola R.M., et al. Pharmacotherapy for hypertension-induced left ventricular hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):120–39. doi: 10.1002/14651858.CD012039. pub3
3. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:879–884. doi: 10.1016/0735-1097(94)00473-4
4. Lieb W., Gona P., Larson M.G., et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: Clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:870–878. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.008
5. Gerds E., Cramariuc D., de Simone G., et al. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(6):809–815. doi: 10.1093/ejechocard/jen155
6. Muijesan M.L., Salvetti M., Monteduro C., et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension.* 2004;43(4):731–738. doi: 10.1161/01.HYP.0000121223.44837.de

7. Sylvester M.A., Brooks H.L. Sex-Specific Mechanisms in Inflammation and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(7):53. doi: 10.1007/s11906-019-0959-2
8. Hengel F.E., Benitah J.P., Wenzel U.O. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(5):561–576. doi: 10.1038/s41423-022-00851-8
9. Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J., et al. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):517–532. doi: 10.1038/s41577-019-0160-5
10. Wenzel U.O., Ehmke H., Bode M. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. *Cell Tissue Res.* 2021;385:393–404. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03409-0>
11. Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension.* 2012;59:367–74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187021
12. Rodríguez-Irube B., Pons H., Johnson R.J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1127–1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016
13. Harrison D.G., Coffman T.M., Wilcox C.S. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021;128(7):847–863. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082
14. Rizzoni D., De Ciuceis C., Szczepaniak P., et al. Immune System and Microvascular Remodeling in Humans. *Hypertension.* 2022;79(4):691–705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17955
15. Wenzel P. Monocytes as immune targets in arterial hypertension. *Br J Pharmacol.* 2019;176(12):1966–1977. doi: 10.1111/bph.14389
16. Barhoumi T., Todryk S. Role of monocytes/macrophages in renin-angiotensin system-induced hypertension and end organ damage. *Front Physiol.* 2023;14:1199934. doi: 10.3389/fphys.2023.1199934
17. Zhang J., Patel M.B., Griffiths R., et al. Tumor necrosis factor- α produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension.* 2014;64(6):1275–81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03863
18. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A., et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007;204(10):2449–60. doi: 10.1084/jem.20070657
19. Crowley S.D., Song Y.S., Lin E.E., et al. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298:1089–1097. doi: 10.1152/ajpregu.00373.2009
20. Jayedi A., Rahimi K., Bautista L.E., et al. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2019;105(9):686–692. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314216
21. Singh M.V., Chappleau M.W., Harwani S.C., et al. The immune system and hypertension. *Immunol Res.* 2014;59(1–3):243–53. doi: 10.1007/s12026-014-8548-6
22. Yu X., Xue Y., Bian B., et al. NLR-A Simple Indicator of Inflammation for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension. *Int Heart J.* 2020;61(2):373–379. doi: 10.1536/ihj.19-138
23. Karayığit O., Nurkoç S.G., Çelik M.C. Systemic immune-inflammation index (SII) may be an effective indicator in predicting the left ventricular hypertrophy for patients diagnosed with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2023;37(5):379–385. doi: 10.1038/s41371-022-00755-0
24. Roselló-Lleti E., Rivera M., Martínez-Dolz L., et al. Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(4):444–50. doi: 10.1038/ajh.2008.369
25. Song W., Zhang C., Tang J., 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(1):480. doi: 10.1186/s12872-023-03509-z
26. Meléndez G.C., McLarty J.L., Levick S.P., et al. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension.* 2010;56(2):225–31. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148635
27. Zan Y., Wang J., Wang W., et al. Inflammatory cytokines and their correlations with different left ventricular geometries and functions in PHT patients. *Echocardiography.* 2022;39(12):1589–1600. doi: 10.1111/echo.15495
28. Pavlova O.S., Yasiukaitis N.V., Barbuk O.A., et al. Association of inflammatory and hematological indices with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Arterial Hypertension.* 2024;30(1):108–120. (in Russian)
29. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
30. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., 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(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.00000000000003480
31. Bargiel W., Cierpiszewska K., Maruszczak K., et al. Recognized and Potentially New Biomarkers-Their Role in Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):701. doi: 10.3390/medicina57070701
32. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., 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). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015;16(6):577–605. doi: 10.1093/ehjci/jev076
33. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550–8. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
34. Cui T., Wang J., Shui W., et al. The relationship of interleukin-6 and C-reactive protein with left ventricular geometry and function in patients with obstructive sleep apnea syndrome and pre-hypertension. *Echocardiography.* 2022;39(2):286–293. doi: 10.1111/echo.15305
35. Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X., et al. White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation.* 2020;141(16):1307–1317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102
36. Wenzel P., Knorr M., Kossmann S., et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation.* 2011;124(12):1370–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470
37. Liu X., Zhang Q., Wu H., et al. Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Hypertension. *Am J Hypertens.* 2015;28(11):1339–46. doi: 10.1093/ajh/hpv034
38. Xu J.P., Zeng R.X., Zhang Y.Z., et al. Systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension: A NHANES cross-sectional study. *Hypertens Res.* 2023;46(4):1009–1019. doi: 10.1038/s41440-023-01195-0
39. Sarejloo S., Dehesh M., Fathi M., et al. Meta-analysis of differences in neutrophil to lymphocyte ratio between hypertensive and non-hypertensive individuals. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2023;23:283. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03304-w>
40. Xu J.P., Zeng R.X., Zhang Y.Z., et al. Systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension: A NHANES cross-sectional study. *Hypertens Res.* 2023;46(4):1009–1019. doi: 10.1038/s41440-023-01195-0
41. Sun X., Luo L., Zhao X., et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is a good predictor for all-cause mortality in hypertensive patients over 80 years of age. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):167. doi: 10.1186/s12872-017-0595-1
42. Cao Y., Li P., Zhang Y., et al. Association of systemic immune inflammatory index with all-cause and cause-specific mortality in hypertensive individuals: Results from NHANES. *Front Immunol.* 2023;14:1087–345. doi: 10.3389/fimmu.2023.1087345
43. Wang L., Gao J., Liu B., 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. doi: 10.3389/fendo.2024.1387272
44. Chen H., Peng J., Wang T., et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in hypertension: Review and update in the era of COVID-19 pandemic. *Biochem Pharmacol.* 2023;208:1153–70. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115370