

На правах рукописи

Никитина Ирина Николаевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПРЕССИОННОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ И
ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ АССИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Урясьев Олег Михайлович

Официальные оппоненты:

Трофимов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой

Купаев Виталий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой семейной медицины ИПО

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние годы, эндотелиальная дисфункция (ЭД) обладает огромным значением в возникновении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), а также участвует в генезе артериальной гипертензии (АГ).

В настоящее время наличие признаков дисфункции эндотелия считается наиболее важным маркером сердечно-сосудистых заболеваний до проявления признаков по данным ультразвукового и ангиографического исследования. В качестве одного из маркеров развития эндотелиальной дисфункции, помимо того, что он является потенциальным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию и ее осложнения, некоторые исследователи считают асимметричный диметиларгинин.

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является эндогенным конкурентным ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и в настоящее время считается общепринятым маркером эндотелиальной дисфункции.

Представляется многообещающим сравнить показатели нарушений гемодинамики и уровня асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой. Стоит отметить, что на данный момент достаточно работ, направленных на изучение особенностей микроциркуляции, структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми. Однако, в доступной литературе практически отсутствуют результаты работ о едином исследовании жесткости сосудистой стенки сосудов мышечного и эластического типа и особенностях воздействия специфического эндогенного ингибитора синтазы оксида азота (ADMA) на ремоделирование сосудов микроциркуляторного ложа у больных неконтролируемой и контролируемой БА.

На сегодняшний день взаимосвязь между этими процессами изучена недостаточно. Таким образом, проблема патогенеза сосудистых изменений у больных БА и роль биохимических маркеров в этих процессах остаются не до конца изученными и важными для современной пульмонологии.

Цель исследования

Провести комплексную оценку эндотелиальной дисфункции в зависимости от клинической характеристики бронхиальной астмы с использованием компрессионной осциллометрии и определением уровня асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой.

Задачи исследования

1. Оценить уровень асимметричного диметиларгинина в крови у больных бронхиальной астмой.
2. Изучить особенности гемодинамики у больных бронхиальной астмой с применением компрессионной осциллометрии.
3. Провести сравнительный анализ показателей компрессионной осциллометрии, характеризующих сердечную деятельность, и уровня асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой.
4. Провести сравнительный анализ показателей компрессионной осциллометрии, характеризующих гемодинамику, и уровень асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой.

Научная новизна

Была проведена комплексная оценка состояния сосудов в сочетании с определением уровня асимметричного диметиларгинина как маркера дисфункции эндотелия.

Выявлены достоверные различия в уровне содержания ADMA у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА.

Выявлено достоверное повышение уровня ADMA, изменение показателей микроциркуляции у пациентов с неконтролируемой БА, с ожирением, с продолжительностью заболевания более 10 лет, с тяжелой степенью течения, имеющей обострение 3 и 4 раза в год.

Теоретическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представление о роли ADMA, как о важном маркере дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой, и, следовательно, возникновения риска сердечно-сосудистых катастроф.

Имеется необходимость продолжать исследования роли АДМА, как маркера эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой. Подобные исследования должны быть не только в клинической практике, но и проводиться экспериментально.

Мониторинг гемодинамических нарушений с помощью компрессионной осциллометрии – важный ориентир, при применении которого вместе с терапией приводит к улучшению клинического течения.

Практическая значимость

Результаты этой работы позволяют расширить представления о течении БА. В исследовании показана важность контроля уровня АДМА у больных с БА, особенно при неконтролируемом течении. Определение концентрации АДМА, жесткости сосудов и состояния микроциркуляции, несет прогностическое и клиническое значение, поскольку ухудшение ЭД, повышение жесткости сосудов, а также структурное и функциональное изменение сосудов микроциркуляторного русла являются основными нарушениями, ведущими к недостаточной перфузии органов мишеней и, как результат, к ухудшению контроля БА.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для пациентов с БА характерна более высокая концентрация АДМА в плазме крови по сравнению с группой контроля. Ряд показателей бронхиальной астмы увеличивает концентрацию АДМА в плазме крови пациентов, а именно: продолжительность заболевания более 10 лет, ожирение, тяжелая степень течения, неконтролируемая БА, а также, имеющая обострение 3, 4 и более раз в год.

2. Среди пациентов с БА преобладают лица с гипокинетическим типом кровообращения, на втором месте с нормокинетическим и в последнюю очередь с гиперкинетическим типом. В контрольной группе больше всего людей с гиперкинетическим и нормокинетическим типом кровообращения. В меньшей степени с гипокинетическим.

3. При увеличении концентрации АДМА в плазме крови происходит увеличение уровней САД, Ср. АД и АДп., но снижение СВ (МО), СИ, УО у пациентов с БА и напротив в контроле данной взаимосвязи не установлено.

4. Сосудистые показатели имеют разный уровень в зависимости от тяжести течения БА, а именно наименьший диаметр плечевой артерии установлен у пациентов с тяжелым течением БА, как относительно здоровых людей контрольной группы, так и в сравнении с пациентами со средней тяжестью БА и легким течением БА. Податливость плечевой артерии у пациентов с тяжелым течением БА статистически достоверно ниже, но только в сравнении с показателем, установленным у здоровых людей в группе контроля.

При росте концентрации АДМА у изучаемых групп пациентов происходит снижение уровней Дарт, Парт и ПСС и увеличение значений СПВ и ОСПС.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 5, в учебный процесс кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации изложены на VIII Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (Санкт-Петербург, 2019), международной научно-практической конференции (Баку, Азербайджан, 2019), конференции молодых ученых РязГМУ (Рязань, 2019), постерный доклад на ERS International Congress 2020 (Австрия), ERS International Congress 2021 (Испания), 82-й (LXXXII) Ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Рязань, 2021), международной научно-практической конференции «академия внутренней медицины: новейшие достижения» (Узбекистан, Самарканд, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Избранные вопросы внутренних болезней» (Рязань, 2021), межкафедральной апробации (25.02.2022).

Степень достоверности результатов

Подлинность и аргументированность результатов исследования основывается на углубленном изучении литературы согласно проблеме диссертации, достаточном объеме исследуемой выборки, жестком соблюдении методик и детальной обработке полученных данных с использованием новейших методов статистики для обработки данных. Первичная документация исследования подтверждена экспертной оценкой.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 202 источников, из них 85 отечественных и 117 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 36 рисунками, 13 таблицами, 7 приложениями.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в разработке дизайна исследования и его реализации. Автор лично проанализировала и систематизировала отечественные и зарубежные публикации по теме исследовательской работы, выполнила набор клинического материала, статистическую обработку полученных данных, подготовила и опубликовала статьи по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных трудов, из которых 4 научные статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 из них – в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus и Web of science.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование с января 2019 года по декабрь 2020 года на кафедре факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и исполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года.

Одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 2019 года.

Все обследованные были разделены на 2 группы: пациенты с диагнозом БА (n = 44), группа контроля, условно здоровые лица (n = 42). Группы соотнесены по возрасту и полу.

На 1-м этапе всем пациентам с бронхиальной астмой, а также добровольцам контрольной группы после подписания информированного согласия, было проведено общеклиническое обследование, которое включало: жалобы, анамнез болезни, объективные данные, данные дополнительных методов обследования, проводимых в условиях терапевтического стационара, АСТ- тест. В исследования были включены пациенты, отвечающие критериям включения: возраст пациентов (мужчины и женщины) от 40 лет; отсутствие хронических заболеваний и нормальный уровень АД; информированное согласие на участие в исследовании; установленный диагноз бронхиальная астма. В исследование не включались пациенты, удовлетворяющие следующим критериям исключения: симптоматическая АГ; оперативное лечение на легких в анамнезе; наличие вредных привычек: алкоголь, употребление наркотических веществ, курение; заболевания бронхолегочной системы, отличающиеся от БА, или имеющие выраженные заболевания, воспалительного характера; другие хроническая патология внутренних органов в фазе декомпенсации.

Всем пациентам была выполнена компрессионная осциллометрия с помощью прибора АПКО-8-РИЦ-М. Изучение гемодинамики методом объемной

компрессионной осциллометрии проходило рано утром на голодный желудок, на второй день после госпитализации в больницу и до назначения медикаментов. Этот метод базируется на регистрации изменения объема главного сосуда под влиянием возрастающего давления в манжете и тока крови и дает возможность в течение 30-60 секунд неинвазивным способом определить 18 гемодинамических характеристик. В регистрационной карточке указаны все обследованные пациенты, которым вносились результаты осциллометрии, информация о стратификации риска и клиническое состояние больного.

В результате компьютерной обработки выделяют следующие характеристики, условно объединенные в четыре группы:

- виды АД – систолическое (САД), диастолическое (ДАД), боковое (БАД), среднее (АДср), пульсовое (ПАД – разница между САД и ДАД), ударное (АДуд – разница между САД и БАД), скорость ПАД;
- сосудистые характеристики – линейная скорость кровотока (ЛСК), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), податливость сосудистой стенки (ПСС), общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, УПСС);
- показатели сердечной деятельности – минутный объем кровообращения (МОК), ударный объем (УО), сердечный и ударный индексы (СИ, УИ), объемная скорость выброса (ОСВ);
- варианты кровообращения – гипер-, эу- и гипокинетический, выделяющиеся на основании трех характеристик – УИ, СИ и ОПСС.

Следующим этапом было лабораторное обследование. У всех пациентов, включенных в исследование, концентрацию АДМА в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе XpressELISAKit (Германия), Кат.№ 7860. У пациентов брали венозную кровь утром натощак для определения АДМА. Всем пациентам с БА предложен простой и практичный тест (контрольный тест астмы - «АСТ»), с помощью которого пациент сам может оценить степень контроля над бронхиальной астмой.

Статистический анализ собранных нами данных заключался в расчете основных статистических показателей описательной статистики. С целью выбора наиболее подходящего количественного показателя для характеристики нашей выборки проведен анализ данных на соответствие условиям нормального распределения (расчет критерия Шапиро-Уилка) и в большинстве случаев анализируемые данные имели распределение отличное от нормального (Гаусса). Поэтому принято решение количественные данные в описательной и графической части работы представлять в виде медианы (25% квартиль: 75% квартиль). В табличном материале наряду с медианами представлены и другие описательные статистики: среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; минимальное и максимальное значение; средне-квадратическое отклонение; коэффициент вариации. Категориальные данные представлены в виде доли (процент) с 95% доверительными интервалами для доли, рассчитанные с применением метода Клоппера-Пирсона.

Если стояла задача сравнения более двух выборок, то производился расчет критерия Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным сравнением средних рангов (посредством расчета критерия Данна). В случаях, где стояла задача сравнить две выборки применен критерий Манна-Уитни.

Для проверки статистических гипотез о наличии линейной связи и расчета ее уровня (меры) использован расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости всех используемых статистических критериев, $\alpha = 0,05$. Для статистического анализа применен пакет прикладных программ Statistica[®] 10.0 (StatSoft[®] Corp., Tulsa, OK, USA) и электронная таблица Microsoft[®] Office[®] Excel[®] 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Социо-антропометрическая характеристика пациентов опытной группы и здоровых людей, входящих в контрольную группу

Нами сформированы две когорты исследуемых: опытная когорта – пациенты с диагнозом бронхиальная астма 44 человека и контрольная когорта – условно здоровые лица 42 человека. Опытная группа включает в себя 21

женщину, что составляет 47,7% (32,5:63,3) и 23 мужчины 52,3% (36,7:67,5), здесь и далее доли представлены с 95 процентными доверительными интервалами, рассчитанные методом Клоппера-Пирсона. В контрольной группе фактическое количество женщин 23 человека – 54,8% (38,7:70,1) и 19 мужчин – 45,2% (29,9:61,3). Количественные данные возраста и ряда антропометрических показателей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Количественные данные возраста и ряда антропометрических данных в опытной и контрольной группах

Группы	Показатели	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	(Min:Max)	σ	Cv
Больные БА	Возраст, лет	44	41(37,3:44,7)	40,5(33,5:47,5)	(16:74)	12,1	29,6
	Вес, кг	44	84,8(79,5:90,2)	88,5(71:100)	(43:121)	17,5	20,6
	Рост, см	44	174,3(171,3:177,3)	173(170:181,5)	(151:190)	9,8	5,6
	ИМТ, кг/м ²	44	27,8(26,4:29,2)	28(24,6:30,6)	(16,8:39,1)	4,7	16,8
Контроль	Возраст, лет	42	41(37:45,1)	41(32:48)	(20:67)	12,9	31,4
	Вес, кг	42	66,3(63:69,5)	65(58:72)	(51:105)	10,3	15,6
	Рост, см	42	170,2(167,4:173)	171(161:176)	(158:191)	9,0	5,3
	ИМТ, кг/м ²	42	22,8(22:23,6)	22,9(21,2:24)	(17:29,2)	2,6	11,5

Примечание: n – число людей; \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации

Оценка уровня асимметричного диметиларгинина в плазме крови больных бронхиальной астмой и здоровых людей

Количественные показатели концентрации АДМА не имеет нормального распределения, как в группе пациентов с БА [w=0,921, p=0,0053], так и в контрольной группе [w=0,933, p=0,0174], на что указывают представленные результаты расчета критерия Шапиро-Уилка. Установленный уровень АДМА в группе пациентов с БА равен медиана 0,69 ммоль/л (0,56:0,915), концентрация АДМА у лиц в контрольной группе составляет 0,51 ммоль/л (0,46:0,56). Данные представлены в таблице 2 и рисунок 1.

Таблица 2 – Количественные данные концентрации АДМА в плазме крови больных БА и лиц контрольной группы

Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Больные БА	44	0,69(0,56:0,92)	0,75(0,68:0,82)	(0,4:1,45)	0,23	31,38
Контроль	42	0,51(0,46:0,56)	0,5(0,48:0,53)	(0,23:0,62)	0,08	15,75

Примечание: n – число людей; \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max] - минимальное и максимальное значение; σ - среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации

Нулевая гипотеза, об отсутствии различий концентраций АДМА в плазме крови у лиц опытной и контрольной группой была отвергнута и принята альтернативная, основанием для этого стал результат расчета критерия Манна-Уитни [U=291,5, p<0,0001].

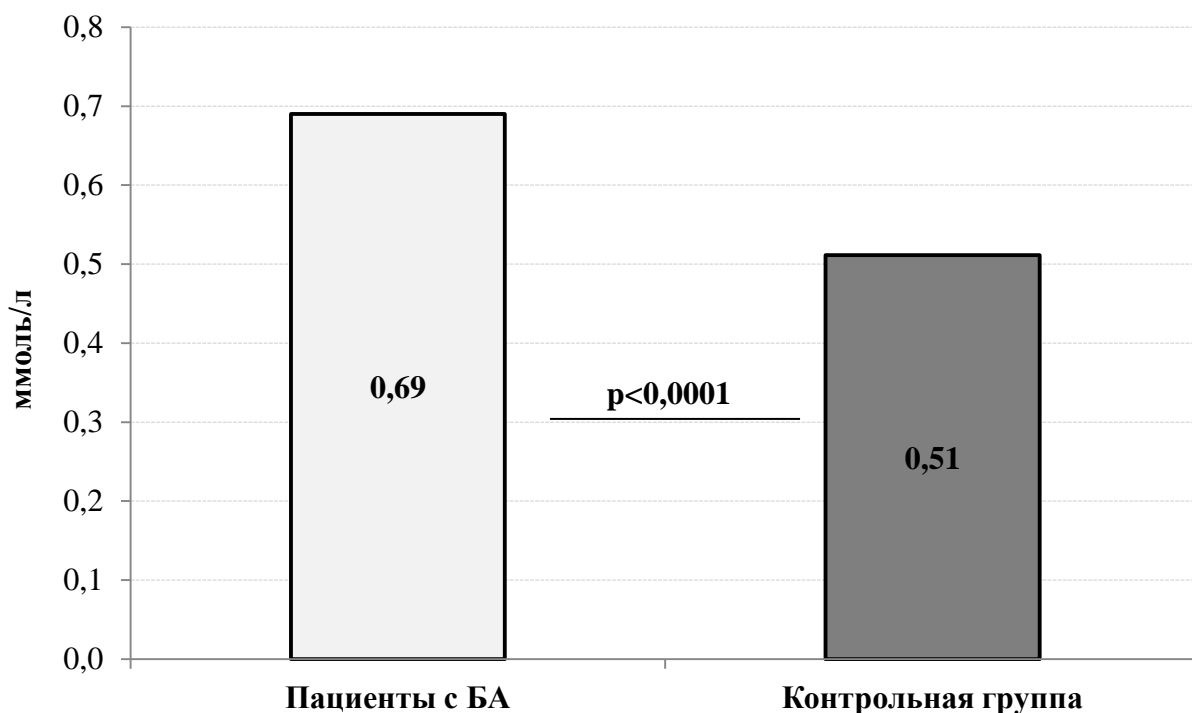


Рисунок 1 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА у пациентов с БА и у здоровых лиц

Для изучения наличия обусловленности концентрации АДМА в плазме крови особенностями течения БА проверен ряд статистических гипотез о влиянии факторов наследственности БА, времени начала заболевания, фенотипа БА, уровень контроля БА и количество обострений БА за последний год.

При анализе факторов, оказывающих влияние на концентрацию АДМА в плазме крови пациентов с бронхиальной астмой, установлено, что наследственная отягощенность не оказывает статистически достоверного влияния на уровень данного химического вещества, что подтверждается расчетом критерия Манна-Уитни, [U=174,5, p=0,375]. Более подробные числовые данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Количественные данные концентрации АДМА в плазме крови пациентов с БА в зависимости от особенностей её течения

Наследственность по бронхиальной астме						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Отягощена	14	0,82(0,64:0,99)	0,74(0,56:1,1)	(0,47:1,45)	0,3	36,93
Не отягощена	30	0,71(0,64:0,79)	0,68(0,56:0,89)	(0,4:1,1)	0,19	27,08
Давность начала заболевания						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
до 5 лет	20	0,64(0,57:0,7)	0,67(0,52:0,72)	(0,4:0,93)	0,13	21,1
5-10 лет	10	0,72(0,55:0,89)	0,65(0,55:0,9)	(0,44:1,1)	0,24	33,45
более 10	14	0,93(0,79:1,07)	0,94(0,83:1,1)	(0,52:1,45)	0,25	26,5
Фенотип бронхиальной астмы						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Аллергическая	8	0,64(0,48:0,8)	0,58(0,49:0,8)	(0,48:0,94)	0,19	29,97
С ожирением	14	0,93(0,81:1,06)	0,9(0,76:1,1)	(0,69:1,45)	0,22	23,08
Смешанная	22	0,67(0,58:0,75)	0,63(0,55:0,72)	(0,4:1,1)	0,19	28,81
Степень тяжести бронхиальной астмы						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Легкая	8	0,56(0,43:0,7)	0,55(0,46:0,59)	(0,4:0,93)	0,16	28,73
Ср.тяжести	22	0,7(0,63:0,77)	0,67(0,56:0,83)	(0,47:0,97)	0,16	23,37
Тяжелая	14	0,92(0,78:1,07)	0,9(0,72:1,1)	(0,52:1,45)	0,26	27,84
Уровень контроля бронхиальной астмы						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Частично контролируемая	12	0,69(0,55:0,83)	0,61(0,54:0,81)	(0,44:1,1)	0,22	32,49
Неконтролируемая	25	0,82(0,73:0,92)	0,76(0,67:0,94)	(0,5:1,45)	0,22	27,2
Контролируемая	7	0,57(0,4:0,74)	0,48(0,47:0,69)	(0,4:0,94)	0,19	32,6
Количество обострений за последний год						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Не более 2 раза в год	8	0,55(0,44:0,66)	0,51(0,46:0,63)	(0,4:0,81)	0,13	24,43
в год 3 раза	23	0,79(0,7:0,88)	0,72(0,62:0,97)	(0,52:1,2)	0,21	26,1
в год 4 и более раза	13	0,78(0,62:0,95)	0,73(0,59:0,89)	(0,48:1,45)	0,27	35,02
Примечание: n – число людей; \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max)] - минимальное и максимальное значение; σ - среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации						

Нами установлено, что концентрация АДМА в плазме крови пациентов увеличивается при длительности заболевания более 10 лет, наличии ожирения, тяжелом течении и частых обострениях (3-4 раза в год).

Сравнение гемодинамических показателей, полученных компрессионной осциллометрией, у пациентов с БА и здоровых лиц

Проанализированные показатели артериального давления у пациентов с БА и группы здоровых людей, имеют следующие результаты. Уровень САД у пациентов с БА составляет медиана 125 мм рт.ст. (114,5:130,5), это статистически достоверно выше, чем медианное значение САД у группы здоровых людей 116 мм рт.ст. (111:120), данное заключение обосновано расчетом критерия Манна-Уитни [U=564, p=0,0019]

Пациенты с БА также имеют более высокие медианные значения диастолического АД 65,5 мм рт.ст. (60:74) и среднего АД 95 мм рт.ст. (91:99), в сравнении с контрольной группы, у которых ДАД составляет 57 мм рт.ст. (51:64), [U=367,5, p<0,0001] и Ср.АД – 85 мм рт.ст. (83:91), [U=323, p<0,0001].

У пациентов с БА ударный объём крови равен медиана 61 мл (54:75,5), что статистически достоверно ниже [U=365, p<0,0001], чем у здоровых людей в группе контроля, у которых данный показатель составляет 91,5 мл (69:107).

Для пациентов с БА характерен более низкий минутный объем крови, который составляет 4,6 л/мин (3,9:5,5), против 5,9 л/мин (5,0:7,5), установленного у здоровых людей, [U=432, p<0,0001]. Также у пациентов с БА более низкий уровень сердечного индекса, который равен медиана 2,3 л/мин/м² (2,0:2,7), в группе контроля данный показатель зафиксирован на уровне медиана 3,0 л/мин/м² (2,5:3,2), [U=441, p<0,0001].

По результатам компрессионной осциллометрии нами установлено, что все анализируемые нами сосудистые показатели пациентов с БА статистически достоверно отличаются от сосудистых показателей, зафиксированных в группе здоровых людей. Нулевая статистическая гипотеза об отсутствии различий в частоте сердечных сокращений в группе пациентов с БА и в группе здоровых

людей не отвергнута, поскольку рассчитанный критерий Манна-Уитни составляет [U=794,5, p=0,264] (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели, характеризующие сердечную деятельность пациентов с БА и здоровых лиц и результаты их статистического сравнения

Пок-ли	Группы	n	Me(Q25:Q75)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Критерий Манна-Уитни
ЧСС	Пациенты БА	44	71,5(68:76)	74,7(70,3:79)	(51:125)	14,4	[U=794,5, p=0,264]
	Конт.гр.	42	69(64:79)	70,7(67,7:73,7)	(52:90)	9,7	
СВ (МО)	Пациенты БА	44	4,6(3,9:5,5)	4,7(4,3:5,1)	(2,1:7,9)	1,3	[U=432, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	5,9(5,0:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	
СИ	Пациенты БА	44	2,3(2,0:2,7)	2,4(2,2:2,6)	(1:5,1)	0,8	[U=441, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	3,0(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	
УО	Пациенты БА	44	61(54:75,5)	63,9(58,7:69,1)	(29:104)	17,1	[U=365, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; жирным выделены статистически достоверные различия

Так, диаметр плечевой артерии у пациентов с БА составляет медиана 0,37 см (0,25:0,41), это статистически достоверно ниже, чем в группе контроля, где медиана диаметра плечевой артерии равна 0,4 см (0,38:0,42), [U=571,5, p=0,0022].

Податливость плечевой артерии у пациентов с БА составляет медиана 0,96 мл/мм рт.ст. (0,77:1,28), это статистически достоверно на 0,275 мл/мм рт.ст. ниже, чем в группе здоровых людей, [U=480, p=0,0001].

Скорость пульсовой волны у пациентов с БА составляет медиана 729 см/сек (612:832), что на 87 см/сек выше, чем в контрольной группе, в которой данный сосудистый показатель равен медиана 642 см/сек (526:731), [U=649, p=0,0176].

Общее периферическое сопротивление сосудов у пациентов с БА зафиксировано на уровне медиана 1536 дин*с*см⁻⁵(1323:2188), что на 242 дин*с*см⁻⁵ больше, чем в группе здоровых людей, [U=423, p=0,00002], у которых данный показатель равен медиана 1294 дин*с*см⁻⁵ (1053:1420). Более подробные числовые данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сосудистые показатели пациентов с БА и здоровых лиц и результаты их статистического сравнения

Пок-ли	Групп-пы	n	Me(Q25:Q75)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Критерий Манна-Уитни
Дарт	Пациенты БА	44	0,37(0,25:0,41)	0,343(0,32:0,367)	(0,21:0,46)	0,08	[U=571,5, p=0,0022]
	Конт.гр.	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	
Парт	Пациенты БА	44	0,96(0,77:1,28)	1,08(0,947:1,214)	(0,48:2)	0,44	[U=480, p=0,0001]
	Конт.гр.	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	
СПВ	Пациенты БА	44	729(612:832)	723,1(664,9:781,4)	(300:1178)	191,6	[U=649, p=0,0176]
	Конт.гр.	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	
ОСПС	Пациенты БА	44	1536(1323:2188)	1697,5(1526,5:1868,4)	(696:3021)	562,2	[U=423, p=0,00002]
	Конт.гр.	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	
ПСС	Пациенты БА	44	1,1(0,9:1,4)	1,2(1,1:1,4)	(0,4:2,9)	0,5	[U=512,5, p=0,0004]
	Конт.гр.	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	
Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; жирным выделены статистически достоверные различия							

Сосудистый показатель, характеризующий податливость сосудистой системы у пациентов с БА - медиана 1,1 мл/мм рт.ст. (0,9:1,4), это на 0,3 мл/мм рт.ст. ниже, чем в группе здоровых людей, [U=512,5, p=0,0004].

По нашему мнению, выше представленные различия в гемодинамических показателях обусловлены типом гемодинамики, которая сформирована в изучаемых группах. В группе пациентов с БА преобладают пациенты с гипокинетическим типом кровообращения, число которых составляет 24 человека – 54,6% (38,9:69,6), число человек с нормокинетическим типом равно 14 человек – 31,8% (18,6:47,6) и с гиперкинетическим типом 6 пациентов – 13,6% (5,2:27,4).

В контрольной группе больше всего людей с гиперкинетическим типом кровообращения 20 человек – 47,6% (32,0:63,6).

С нормокинетическим и гипокинетическим типом 16 человек – 38,1% (23,6:54,4) и 6 человек 14,3% (5,4:28,5), соответственно.

Анализ наличия и силы корреляционных связей между концентрацией АДМА и гемодинамическими показателями в изучаемых группах

Между уровнем САД и концентрацией АДМА установлена прямая, заметной силы корреляционная связь [Spearman – $R = 0,586$, $t(N-2)=4,69$, $p=0,00003$].

Между средним АД, пульсовым АД и уровнем АДМА выявлена прямая, умеренной силы корреляционная связь Spearman – $R = 0,484$, $t(N-2)=3,58$, $p=0,00088$] и [Spearman – $R = 0,393$, $t(N-2)=2,77$, $p=0,0082$], соответственно.

Следует отметить, что в группе контроля статистически достоверных корреляционных связей между показателями артериального давления и концентрацией АДМА не установлено.

У пациентов с бронхиальной астмой выявлена статистически достоверная, обратная корреляционная связь между показателями, характеризующими сердечную деятельность и концентрацией АДМА. Исключением является отсутствие статистически достоверной взаимосвязи между ЧСС и АДМА.

Таким образом, между уровнем ударного объема крови и концентрацией АДМА в крови пациентов с БА установлена обратная, заметной силы корреляционная связь [Spearman – $R=-0,514$, $t(N-2)=-3,88$, $p=0,00036$]. Между минутным объемом крови и сердечным индексом выявлены обратные, умеренной силы корреляционные связи [Spearman – $R=-0,371$, $t(N-2)=-2,59$, $p=0,0131$] и [Spearman – $R=-0,447$, $t(N-2)=-3,24$, $p=0,0024$], соответственно. В контрольной группе взаимосвязей между показателями, характеризующими сердечную деятельность, и концентрацией АДМА не выявлено.

Диаметр артерий пациентов с БА имеет обратную, умеренной силы корреляционную связь с концентрацией АДМА [Spearman – $R=-0,486$, $t(N-2)=-3,61$, $p=0,0008$]. Между уровнем ПарТ и податливостью сосудистой системы пациентов с БА установлены обратные, заметной силы корреляционные

связи с уровнем АДМА в плазме крови [Spearman – $R=-0,575$, $t(N-2)=-4,55$, $p=0,00004$] и [Spearman – $R=-0,587$, $t(N-2)=-4,71$, $p=0,00003$], соответственно. Скорость пульсовой волны имеет статистически достоверную, прямую, умеренной силы, корреляционную связь с концентрацией АДМА в плазме крови пациентов с БА [Spearman – $R=0,388$, $t(N-2)=2,73$, $p=0,0091$].

Между общим сопротивлением периферических сосудов пациентов с БА и концентрацией АДМА нами также установлена статистически достоверная, прямая, с высокой силой, корреляционная связь [Spearman – $R=0,702$, $t(N-2)=6,39$, $p<0,00001$].

**Анализ гемодинамических показателей в зависимости
от клинико-anamнестических характеристик пациентов
с бронхиальной астмой**

Общее сопротивление периферических сосудов у пациентов с продолжительностью БА более 10 лет составляет медиана $1840,5 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ (1446:2219), что статистически достоверно, выше чем у здоровых людей, [$z=4,08$, $p=0,0003$]. У пациентов с продолжительностью БА «5-10 лет» данный показатель равен медиана $1493,5 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ (1316:2254), что выше только в сравнении с группой контроля, [$z=2,7$, $p=0,0415$].

Так у пациентов с ожирением и смешанной БА уровень ДАД и Ср.АД статистически достоверно выше, чем у здоровых людей контрольной группы, [$z=3,62$, $p=0,0018$] и [$z=4,22$, $p=0,0001$], соответственно. Систолическое АД в группе пациентов с ожирением составляет медиана 130 мм рт.ст. (711:931), что статистически достоверно выше, чем у здоровых людей контрольной группы, [$z=3,73$, $p=0,0012$].

СВ (МО) у пациентов с ожирением и со смешанной формой БА составляет медиана $4,2 \text{ л/мин}$ (3,8:5,0) и $4,5 \text{ л/мин}$ (3,9:6,1), соответственно, что статистически достоверно ниже, чем в группе контроля, [$z=4,22$, $p=0,0001$] и [$z=3,17$, $p=0,0091$]. У пациентов с аллергической БА уровень СВ(МО) равен

медиана 5,1 л/мин (4,7:5,8), этот уровень статистически не отличается от результатов представленных в других фенотипах БА, а также в контроле.

Сосудистые показатели в зависимости от фенотипа БА имеют следующие особенности. Так у пациентов с ожирением диаметр плечевой артерии составляет медиана 0,25 см (0,25:0,28), что статистически достоверно ниже, чем у пациентов со смешанной БА медиана 0,405 см (0,37:0,42), [z=3,58, p=0,002] и меньше, чем у здоровых людей медиана 0,40 см (0,38:0,42), [z=4,58, p<0,00001].

Податливость плечевой артерии у пациентов с ожирением составляет медиана 0,8 мл/мм рт.ст. (0,6:0,97), а у пациентов со смешанной формой БА медиана 0,98 мл/мм рт.ст. (0,78:1,16), это статистически достоверно ниже, чем у здоровых людей в группе контроля, [z=4,65, p<0,00001] и [z=3,27, p=0,0065], соответственно. Также уровень Парт, установленный у пациентов с ожирением и со смешанной формой БА, ниже, чем у пациентов с аллергической формой, у которых он составляет 1,83 мл/мм рт.ст. (1,17:2,0), [z=3,98, p=0,0004] и [z=2,88, p=0,0241], соответственно.

Скорость пульсовой волны у пациентов с ожирением равна медиана 788 см/сек (666:947) этот уровень статистически достоверно выше, но только относительно группы контроля, [z=2,94, p=0,0197].

Податливость сосудистой системы статистически достоверно ниже у пациентов с ожирением – медиана 1,03 мл/мм рт.ст. (0,7:1,2) и смешанной формы БА – медиана 1,2 мл/мм рт.ст. (1,0:1,4) относительно здоровых людей из группы контроля [z=3,95, p=0,0005] и [z=2,75, p=0,0358]. А также у этих двух групп пациентов более высокий уровень общего сопротивления периферических сосудов в сравнении с уровнем, установленным в группе ко Анализ показателей артериального давления в зависимости от тяжести течения БА имеют следующие результаты.

Уровень ДАД у пациентов с тяжелой и средней тяжестью БА равен медиана 65,5 мм рт.ст. (60,0:75) и 69,5 мм рт.ст. (60,0:75), соответственно, что выше, чем у здоровых людей в группе контроля [z=3,69, p=0,0013] и [z=4,21, p=0,0002] и не отличается от цифр ДАД,

установленных у пациентов с легкой формой БА. Наиболее высокий уровень САД равный медиана 133 мм рт.ст. (128:135) установлен у пациентов с тяжелым течением БА, как относительно группы контроля, [$z=4,79$, $p<0,00001$], так и относительно пациентов со средней [$z=2,9$, $p=0,0022$], так и легкой формой БА, [$z=3,85$, $p=0,0007$].

Показатель среднего АД у пациентов с тяжелой формой БА составляет 99 мм рт.ст. (95,5:102,5), что статистически достоверно выше, чем у здоровых людей контрольной группы [$z=5,46$, $p<0,00001$] и выше, чем у пациентов с легкой формой БА [$z=3,18$, $p=0,0088$]. У пациентов со средней тяжестью БА показатель Ср.АД равен медиана 94,3 мм рт.ст. (91,5:97,5), что выше только в сравнении с контролем [$z=4,06$, $p=0,0003$].

У пациентов с продолжительность БА «5-10 лет» и «более 10 лет» между концентрацией АДМА и уровнем САД выявлены прямые, высокого уровня корреляции [Spearman – $R=0,86$, $t(N-2)=4,7$, $p=0,0015$] и [Spearman – $R=0,81$, $t(N-2)=4,7$, $p=0,0005$], соответственно. Прямая, умеренной силы связь между концентрацией АДМА и уровнем САД установлена у пациентов с неконтролируемым течением БА и у пациентов с числом обострений БА 3 раза в год.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с БА установлены более высокие показатели АДМА по сравнению с группой здоровых людей (0,69 ммоль/л (0,56:0,915) [$w=0,921$, $p=0,0053$] против 0,51 ммоль/л (0,46:0,56) [$w=0,933$, $p=0,0174$]). Уровень АДМА в плазме крови пациентов с бронхиальной астмой связан: с продолжительностью заболевания более 10 лет, ожирением, тяжелой степенью течения, БА имеющей высокую частоту обострений, а также с неконтролируемым течением заболевания.

2. В группе больных с БА преобладают пациенты с гипокинетическим типом кровообращения-54,6%, с нормокинетическим-31,8% и с гиперкинетическим-13,6%. В контрольной группе больше всего людей с гиперкинетическим-47,6%, нормокинетическим типом кровообращения-38,1%. В меньшей степени с гипокинетическим-14,3%.

3. Увеличение концентрации АДМА в плазме крови ассоциировано с повышением показателей САД, Ср. АД и АДп., и снижением СВ (МО), СИ, УО среди пациентов с БА.

4. Тяжесть течения бронхиальной астмы значимо влияет на показатели компрессионной осциллометрии, а именно- с наименьшим диаметром плечевой артерии 0,37 см против 0,4 см, [U=571,5, p=0,0022], а также с податливостью плечевой артерии 0,96 мл/мм рт.ст., она статистически достоверно ниже на 0,275 мл/мм рт.ст., чем в группе здоровых людей [U=480, p=0,0001].

Сосудистые показатели имеют разный уровень в зависимости от тяжести течения БА, а именно наименьший диаметр плечевой артерии установлен у пациентов с тяжелым течением БА, как относительно здоровых людей контрольной группы, так и в сравнении с пациентами со средней тяжестью БА и легким течением БА. Податливость плечевой артерии у пациентов с тяжелым течением БА статистически значимо ниже в сравнении с аналогичным показателем у здоровых людей в группе контроля.

Рост концентрации АДМА, ассоциирован со снижением показателей Дарт, Парт и ПСС и увеличением значений СПВ и ОСПС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления нарушения кровообращения больных с БА в комплекс обследования рекомендовано включить исследование уровня АДМА для диагностики эндотелиальной дисфункции и изучение параметров микроциркуляции методом объемной компрессионной осциллометрии.

2. Повышение концентрации АДМА, снижение уровней Дарт, Парт и ПСС и увеличение значений СПВ и ОСПС может быть использовано для уточнения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с бронхиальной астмой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ходюшина, И.Н.** Факторы, вызывающие обострение бронхиальной астмы или способствующие персистенции симптомов / И.Н. Ходюшина, М.В. Антонов // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста. -2010.- С. 241-243.

2. Урясьев, О.М. Диастолическая дисфункция миокарда у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, **И.Н. Ходюшина** // От профилактики к высоким технологиям: материалы съезда / под ред. Р.Г. Оганова [и др.]. – Рязань: Узоречье, 2011.- С. 131-134.

3. Урясьев, О.М. Встречаемость и анализ медикаментозной терапии сопутствующей патологии при бронхообструктивном синдроме / О. М. Урясьев, **И.Н. Ходюшина** // Наука и бизнес: пути развития.-2011. № 6.- С. 20-25.

4. **Ходюшина, И.Н.** Особенности течения бронхиальной астмы у пожилых / И.Н. Ходюшина, В.М. Варварин, М.В. Антонов // Сочетанная патология в клинической практике: Сборник научных трудов, посвященный юбилею Заслуженного деятеля науки российской Федерации, профессора Гармаша Владимира Яковлевича, Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2011. - С. 149-151.

5. **Ходюшина, И.Н.** Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой / И.Н. Ходюшина, О.М. Урясьев // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2011. - Т.19, № 2.- С. 22.

6. Урясьев, О.М. Функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой / О.М. Урясьев, **И.Н. Ходюшина** // Естественные и технические науки.- 2011.- № 4 (54).- С. 249-253.

7. Встречаемость и анализ медикаментозной терапии сопутствующей патологии при бронхообструктивном синдроме / О.М. Урясьев, **И.Н. Ходюшина**, С.В. Фалетрова, М.В. Антонов // Сочетанная патология в клинической практике: Сборник научных трудов, посвященный юбилею Заслуженного деятеля науки российской Федерации, профессора Гармаша Владимира Яковлевича, Рязань, 18 мая 2011 года. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2011.- С. 138-139.

8. **Никитина, И.Н.** Клинические особенности бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.Н. Никитина, О.М. Урясьев // Факультетская Клиника: Сборник научных трудов, посвященный юбилею Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Гармаша Владимира Яковлевича.- Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2016.- С. 137-141.

9. **Никитина, И.Н.** Бронхиальная астма: особенности клинического течения в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы / И.Н. Никитина, О.М. Урясьев // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Рязань, 16 декабря 2016 года. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2016.- С. 272-275.

10. **Никитина, И.Н.** Распространенность сопутствующей патологии и анализ медикаментозной терапии при бронхообструктивном синдроме / И.Н. Никитина, Л.В. Твердова // Земский врач. -2017. -№ 1.- С. 27-30.

11. Clinical course features of bronchial asthma combined with pathology of cardiovascular system / О.М. Uryasev, **I.N. Nikitina**, О.У. Lazareva, [et al.] // Pakistan Journal of Medical and health sciences. -2019. - Vol.13, № 1.- P. 259-262.

12. Respiratory gymnastics and respiratory exercise machines for bronchial asthma / О.М. Uryasev, О.У. Lazareva, **I.N. Nikitina**, [et al.] // Pakistan Journal Of Medical And Health Sciences.- 2019.- Vol. 13, № 3.- P. 710-712.

13. Урясьев, О.М. Эндотелиальная дисфункция как важное звено патогенеза хронических болезней / О.М. Урясьев, **И.Н. Никитина**, Т.А. Павлюченкова. - Текст: непосредственный // Земский врач. -2020. -№ 1.- С. 5-8.

14. Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции с использованием компрессионной осциллометрии и определением уровня асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой / О.М. Урясьев, **И.Н. Никитина**, А.В. Шаханов, А.А. Никифоров // Наука молодых (Eruditio Juvenium). -2020. -Т. 8, № 3.- С. 363-369.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АДМА – асимметричный диметиларгинин
- АДп – пульсовое артериальное давление
- АДср, СрАД – среднее артериальное давление
- АДуд – ударное артериальное давление – разница между САД и БАД)
- АПКО – аппаратный компрессионный осциллометр
- АСТ-тест – тест по контролю над астмой
- БА – бронхиальная астма
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- Дарт – диаметр артерии
- ЛСК – линейная скорость кровотока
- ЛС – лекарственные средства
- МОК, МО – минутный объем кровообращения
- ОКО – объемная компрессионная осциллометрия
- ОПСС, УПСС, ОСПС – общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление
- ОСВ – объемная скорость выброса
- ПАД – пульсовое артериальное давление (ПАД – разница между САД и ДАД)
- Парт – податливость артерии
- ПСС – податливость сосудистой стенки
- САД – систолическое артериальное давление
- СВ – объемная скорость выброса
- СИ, ИУ, УИ – сердечный и ударный индексы
- СРПВ, СПВ – скорость распространения пульсовой волны
- УО – ударный объем
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ADMA – Asymmetricdimethylarginine