

ƏDƏBİYYAT İCMALLARI

SÜDƏMƏR YAŞLI UŞAQLARDA RESPIRATOR XƏSTƏLİKLƏR ZAMANI BRONX-AĞCIYƏR TOXUMASININ İLTİHABİ MEYARLARI HAQQINDA MÜASİR TƏSƏVVÜRLƏR

Mürsəlova Z.Ş. Gülməmmədova L.Ə.

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Açar sözlər: *invaziv, qeyri-invaziv, ekspirator hava kondensatı, azot oksid*

Südəmər yaşlı uşaqlarda bronx-ağciyər toxumasında iltihabi proseslərin gediş xüsusiyyətlərini müəyyənləşdirmək pediatrik pulmonologiyanın vacib məsələlərindəndir. Hazırda pediatriya təcrübəsində əksər hallarda invaziv diaqnostik üsullardan: bronxo-qrafiya, bronxoalveolyar lavajla birgə bronxoskopiya, bronxobiopsiya istifadə olunur [1,3].

Lakin bu üsulların heç də hamısı pediatriya təcrübəsində geniş istifadə olunmur [1]. Bununla əlaqədar olaraq son zamanlar qeyri-invaziv üsullara, o cümlədən ekspirator hava kondensatının müayinəsinə maraq xeyli artmışdır [7,5].

Müasir üsullar ekspirator hava kondensatında 1000-ə qədər substansiyanı təyin etməyə imkan verir [6,8].

Ekspirator havadakı maddələrin miqdarı və nisbətində görə maddələr mübadiləsinin pozulması və xəstəliyin olması haqqında fikir yürütmək olar.

Ağciyərin əksər xəstəliklərinin inkişaf və progressivləşməsinin patogenetik mexanizmlərində tənəffüs yollarının iltihabı önəmli rol oynayır; sonuncu isə öz növbəsində “oksidant-antioksidant” və “proteoliz –antiproteoliz” sistemlərində baş verən disbalansla və müxtəlif biomarkerlərin xaric olması ilə müşahidə olunur [9].

Tədqiqatçılar ekspirator hava kondensatında (EHK) azot oksidin (NO) təyin edilməsinə xüsusi maraq göstərirlər, hansı ki, tənəffüs yollarının iltihabi markerlərindən biri hesab edilir. NO-nun səviyyəsi haqqında onun metabolitlərinin (nitritlər, nitratlar) konsentrasiyasını təyin etməklə fikir yürütmək olar [4].

Məlumdur ki, NO orqanizmdə bir çox sistemlərin çoxsaylı fizioloji və patoloji proseslərində iştirak edir; bu sistemlərə ürək-

damar (damar tonusu və strukturunun tənzimlənməsi, antitrombik təsir), tənəffüs (bronx-dilatasiya təsiri), sinir (bronxların və ağciyər damarlarının sayı əzələ hüceyrələrinin, həzm və sidik-cinsiyyət sistemlərinin reqlulyasiyası), ağrı resepsiyası, immun (iltihabın tənzimlənməsi və immun müdafiə) sistem aiddir [1,10,11].

İnsan və heyvan orqanizmində endogen NO arginin amin turşusundan O₂-nin iştirakı ilə azot-oksid sintaza (NOS) spesifik fermentinin təsiri nəticəsində əmələ gəlir [4,12]. NOS-un 3 izofermenti-endotelial (e NOS), neyronal (n NOS) və induşibel (i NOS) ayırılır. e NOS və n NOS konstitutiv ferment olmaqla həmişə hüceyrədə mövcud olur və fizioloji stimullara cavab olaraq onun aktivliyi Ca⁺⁺ və kalmomodulinlə tənzimlənir. i NOS normada ekspressiya olmur, onun sintezi müxtəlif toksiki və iltihabi birləşmələr – toksinlər, sitokinlər, aktiv forma O₂, təsirindən baş verir. Hər 3 izoforma insanın respirator traktında müşahidə edilir [13,14]. NOS-un fəallığına cavabdeh gen-7,12,17-ci xromosomda yerləşir [15].

Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulmuş uşaqlarda NO konsentrasiyasının artması qeyd edilir [16]. NO-zədələnmə ocağında daha çox miqdarda sintez olunur, ağciyərin ekstracellulyar matrisində zülal sintezinin tənzimlənməsində mühüm rol oynayır. Onun molekulu 2-3 saniyə yarımparçalanma dövrünə malik qeyri-stabil sərbəst radikal olmaqla bioloji membrandan asanlıqla keçir və digər birləşmələrlə reaksiyaya girir. NO və O₂-nin qarşılıqlı təsirindən peroksinitrit yaranır, hansı ki, yüksək sitotoksikliyə malik olub lipidlərin peroksid oksidləşməsinə (LPO) induksiya edir, iltihabi reaksiyaların inkişafında, xüsusilə ventilyasiya olmuş uşaqlarda mühüm rol oynayır [17,18]. NO-nun sitotoksiki təsiri güclü oksidləşdirici olan nitrit və

nitrat ionlarının əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır [18].

Tənəffüs yollarında NO bronxların və ağciyər damarlarının sayə əzələ hüceyrələrinə təsir edir, musin sekresiyasını stimülə edir və mukosiliar klirensi modulyasiya edir. NO sintezinin azalması hipoksiya şəraitində e NOS-un tormozlanması nəticəsində ola bilər; bu öz növbəsində vazodilatatorların səmərəliliyinin azalması və vazokonstriktiv təsirin artmasına səbəb olur, sistem və regional hemodinamikanın, sayə əzələ hüceyrələrinin proliferasiyasının pozulması, müxtəlif orqan və sistemlərin ekstrasellülar matriksində patoloji proseslər baş verir [19-21].

İndusibel NOS-un ekspressiyasının güclənməsi həmçinin proinflamator sitokinlərin sintezi ilə respirator traktın iltihabi prosesin inkişafına səbəb olur [4].

Yuxarıda göstərilən bütün patogenetik mexanizmlər bir çox ağciyər xəstəliklərinin – ağciyərin xroniki obstruktiv-xəstəliyi, bronxial astma, respirator distress sindrom, mukovissidoz, ağciyər hipertenziyasının formalaşmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir [22,26].

Sübut olunmuşdur ki, BAD-ın klinik gedişi: NOS-un səviyyəsi ilə korrelyasiya əlaqəsinə malikdir. Qlükokortikoid terapiya zamanı ekspirator havada NO-miqdarı reduksiya olur və praktik olaraq digər astma əleyhinə olan preparatlar təyin edildikdə dəyişmir. NO səviyyəsinin təyin edilməsi BAD ilə digər xəstəliklərin differensial diaqnostikasında əhəmiyyət kəsb edir [3,20,27-32].

Bəzi müəlliflər göstərir ki, BAD-ın simptomlarının manifestasiyasından xeyli qabaq ekspirator havada NO səviyyəsi yüksəlir ki, bu tənəffüs yollarında allergik iltihabın subklinik gedişini göstərir [1,9,33]. Yenidöğmüş uşaqlarda ağciyərin kəskin zədələnməsi zamanı EHK-də NO-nun səviyyəsinin stabil artması i NOS-un proinflamator sitokinlərlə stimulyasiya edilməsi ilə əlaqədardır [6, 34,35].

BAD olan, surfaktant terapiya almış və almamış uşaqlarda ağciyər toxumasının ekstrasellülar matriksinin remodelləşməsinin tənzimləyiciləri-super-oksiddismutaza (SOD), NO, fibroblastların böyümə faktoru (FBF), α -1-antitripsinin səviyyəsi müqayisəli şəkildə bəzi müəlliflər tərəfindən öyrənilmişdir [36]. BAD olan, surfaktant almış yarımçıq doğul-

muş uşaqlarda surfaktant almayanlarla müqayisədə NO səviyyəsinin həddən çox yüksəlməsi qeyd edilir. Sonuncunu BAD zamanı vazovə bronxokonstriktor effekt kimi ağciyər hipertenziyasının inkişafının qarşısını almağa yönəlmiş adaptiv reaksiya kimi qəbul etmək olar.

Respirator xəstəliklər zamanı (ilkin siliar diskineziya, mukovissidoz, allergik rinit) NO-nun nazal konsentrasiyasının dəyişməsi baş verir [22,37,38]. Tənəffüs yollarında NO-nun təyini ənənəvi klinik diaqnostika üsullarına əlavə kimi qəbul edilməlidir. Beləliklə, EHK-da NO metabolitlərinin səviyyəsi çoxsaylı faktorlardan asılı olub, bu aspektdə tədqiqatın aparılmasını diktə edir [35,39]. Südəmə yaşlı uşaqlarda respirator və ürək-damar xəstəlikləri zamanı azot oksid metabolizminin öyrənilməsinə aid tədqiqat işləri tək-təkdir.

Ağciyərdə surfaktantın sintez olunması ağciyərin lipid mübadiləsində aktiv iştirakını təsdiq edir. Surfaktant antiatelektatik funksiya və alveolyar strukturun stabilləşməsində iştirak etməklə yanaşı ağciyərin digər vacib qeyri-respirator funksiyalarında da iştirak edir. O, alveolları qeyri-qənaətbəxş ekzogen təsirlərdən qoruyur, qeyri-immun opsonin kimi alveolyar makrofaqlarla bakteriyaların faqositar olunmasında iştirak edir, alveol və qan arasında su balansını tənzimləyir, antitoksiki təsir göstərir [40].

EHK-da yağ turşularının tərkibinin öyrənilməsi göstərir ki, uşaqlarda pnevmoniya zamanı linolen turşusu azalır, polien yağ turşusu artır və bunlar LPO prosesinin aktivliyi ilə əlaqədardır [2,41]. Digər müəlliflər (42) EHK-da yağ turşularının tərkibini hamilə qadınlarda öyrənmiş və döldə O_2 -çatışmazlığını müəyyən etmişlər. Hamilə qadınlarda maye qazlı xromatoqrafiya üsulu ilə EHK-da yağ turşularının tərkibinin öyrənilməsi ilə döldə hipoksiya əmsalının dürüst yüksək olması müəyyən edilmişdir. Dölnün xroniki bətdaxili hipoksiyasının diaqnostika üsulu kifayət qədər dəqiq, yüksək spesifiklik və həssaslığa malik, informativ, həmçinin qeyri-invazivdir [41,42].

Ventilyasiya-assosiasiyalı pnevmoniyalı xəstələrdə EHK-nın qiymətləndirilməsi doymamış yağ turşularının artması iltihab yerində ağciyər surfaktantı və hüceyrə membranının deqradasiya komponenti kimi qiymətləndi-

rilir; həmçinin lipidlərin peroksidləşməsinin birincili və ikincili məhsulu kimi artması qeyd edilir ki, bu sərbəst radikal oksidləşmənin ağciyər surfaktantının zədələnməsində əsas səbəblərdən biri olduğunu göstərir. EHK-da olan bu dəyişiklikləri ASV-də olan xəstələrdə nozokomial pnevmoniyaların erkən diaqnostikasında istifadə etmək olar [43].

Öz tədqiqatlarında S.J.Komar və həmmüəllifləri (2012) pnevmoniya inkişaf etməmiş, lakin ASV-də olan xəstələrdə EHK-da ümumi polien yağ turşusu və LPO-nun ilkin məhsullarının artması qeyd edilmişdir, lakin LPO-nun ikincili məhsullarının səviyyəsi və katalazanın fəallığı sağlamlardan fərqlənməmişdir. Doymamış yağ turşularının EHK-da mülayim artması ASV zamanı hiperventilyasiya, surfaktantın həddən çox itirilməsi, LPO-nun ilkin məhsullarının azacıq artması onun fəallığının başlanğıc mərhələdə olduğunu göstərir [44].

ASV fonunda inkişaf etmiş hospital pnevmoniyalı xəstələrdə tam başqa göstəricilər alınmışdır [44]. Öyrənilən bütün göstəricilərdə bir neçə dəfə artma qeyd edilmişdir. Doymamış yağ turşularının miqdarı (ümumi polienlər) ASV-assosiasiyalı pnevmoniyası olmayanlarda müqayisədə orta hesabla 11 dəfə çox olmuşdur. Bu əlamət membran-destruktiv proseslərin əhəmiyyətli dərəcədə sürətləndiyini, ağciyər surfaktant sisteminin deqradasiyasını göstərir, hansı ki, komponentləri kondensatda müəyyən edilir. LPO-nun intensivləşməsi bu dəyişikliklərin səbəbi olub, EHK-da LPO-nun ilkin ikincili məhsullarının bir neçə dəfə -11,9 və 8 dəfə müvafiq olaraq artmasını göstərir. Katalazanın səviyyəsi 2 dəfə yüksəlir ki, bu “LPO -

antioksidant” sistemində disbalansı əks etdirir və LPO-məhsullarının üstünlük təşkil etdiyini göstərir.

Məlumdur ki, ventilyator assosiasiyalı pnevmoniyanın (VAP) vacib risk faktoru ASV-nin müddətidir.

Əgər 1-ci sutka nazokomial pnevmoniya riski yüksək deyilsə, 72 saatdan sonra 50,0 % artır, 8-10-cu gün VAP 80% pasientdə, 2 həftədən sonra isə bütün xəstələrdə rast gəlinir. Uzun müddətli ASV-nin qeyri-qənaətbəxş təsiri uşağın sərbəst radikal və yağ turşusu statusunda əks olunur, maksimal olaraq bu təsirlər respirator terapiyanın 5-ci, bəzən 7-ci sutkasında müşahidə olunur [44].

Müəyyən edilmişdir ki, böyüklərdə ağciyərin obstruktiv patologiyaları zamanı, o cümlədən BAD-lı xəstələrdə EHK-da palmitin, stearin turşularının miqdarı azalır, ağciyərin xroniki obstruktiv xəstəlikləri zamanı isə xinolinin səviyyəsi sağlam könüllülərlə müqayisədə artır [33].

Beləliklə, ədəbiyyat məlumatlarının təhlilindən sonra qeyd etmək lazımdır ki, ekspirator havanın metabolitlərinin bütün yuxarıda göstərilən üstünlüklərinə baxmayaraq, bu üsul hələ də pediatriyada geniş istifadə olunmur. Aparılmış tədqiqatlar əsasən EHK-da müxtəlif göstəricilərin böyüklərdə təyin olunmasına aiddir, uşaqlara aid işlər tək-təkdir [3,27,45].

Südəmər yaşlı uşaqlarda, xüsusilə neonatal dövrdə qeyri-invaziv üsulla respirator xəstəliklərin diaqnostikası, differensial diaqnostikası, gedişinin və nəticəsinin proqnozlaşdırılması pediatriyanın və pulmonologiyanın aktual problemi kimi qalmaqdadır.

ƏDƏBİYYAT

1. Анаев Э.Х. Биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха при ХОБЛ. /Атмосфера пульмонология и аллергология 2011.№4. с.13-18.

2. Ильенкова Н.А. Маркеры воспаления в КВВ у детей с острой бронхолегочной патологией. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под. ред. Ж.Л.Мизерницкого. М.2006. вып 6. с.68-70.

3. Цыпленкова С.Э. Дифференциально-диагностическое значение определения уровня оксид азота в выдыханном воздухе при хронических заболеваниях легких у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2006.№6. с.33-34.

4. Хышиктуев Б.С. Неинвазивная диагностика патологических состояний человека по выдыхаемому воздуху. Иркутск. Магис.1998.170с.

5. Цыпленкова С.Э.уровень оксид азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей. Пульмонология, 2007, №4, с.69-78.
6. Ященко Ю.Б. Нитросидергические изменения у новорожденных при синдроме острого повреждения легких. Пульмонология.2009.№1, с.51-54.
7. Nicolas S. a.e. Exhaled Breath Condensate pH and Childhood Asthma./AmJ of Respir.and Crit. Care Med. 2006, p.254-259.
8. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. J.O.Lundberg .e.a. Eur. Respir.J.1994.№7, p. 1501-1504.
9. Elevation of nitrotyrosine and nitrate concentrations in cystic fibrosis sputum. K. L. Jones.e.a./Pediatr.Pulmonol.2000.v-30.p.79-85.
10. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал.2002.№5.с.74-81.
11. Сорокина Т.Е. Оксид азота при хронической бронхолегочной патологии у детей. Российский педиатрический журнал. 2007, №5, 51-54.
12. Relative contribution of eNOS, iNOS and nNOS to tone in the murine pulmonary circulation. K.Faqan.e.a. Am.J. Physiol. 1998. v.277.p.472-478.
13. Decreased eNOS activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory protein in hypoxia-induced pulmonary hypertension.T.Murota e.a./J. Biol. chem.2009.v.277.p.1485-1492.
14. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers With chronic obstructive bronchitis.E.Pizzichini.e.a/AM.J.R respir.Crit.Care Med. 199.v.158.p.1511-1517.
15. Guo F. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-transcriptional regulation of NO synthesis. I.Immunol. 2000.v.164.№1 p.5970-5980.
16. Продукция окиси азота и состояния центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию. /А.А.Андреева и др. Педиатрия, 2009, №1.с.18-22.
17. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. /R.A.Dweik. e.a. Am.J.Respir. Crit.Care Med. 2011.v.184.p.602-615.
18. Role of endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension. /L.P. Khoo .e .a. Circulation.2008.vIII.p.2126-2133.
19. Клименко В.А. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме. /Здоровье ребенка, 2011.№1с.34-38.
20. Метаболомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха для диагностики обструктивных заболеваний органов дыхания./ Актуальные вопросы респираторной медицины: материал III научно.конг.М.2011.с 3.
21. Цыгина Е.Н. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей. Медицинская визуализация. 2008.№2.с.116-121.
22. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. /Harvath J.e.a.Thorax.2003.v.56.p.68-72.
23. Effects of inhaled corticosteroids on breath condensate inflammatory markers in childhood asthma L.Brunetti e.a.Eur.Respir J.2005.v.26.s.49.p.380.
24. Hang L.V.Role of NO in the pathogenesis of pulmonary hypertension. / Physiol. Rev. 2006.v.80.p.1337.
25. Metabolic analysis of exhaled breath condensate in diagnostics of obstructive airway diseases, T.N.Anokhina. e.a. Eur. Respir. J. 2011.v.sup.55.p.876.
26. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. T.Wodehouse.e.a.Eur.Resp.J.2003.v.21.43-47.
27. Изменение оксида азота с выдыхаемого воздуха для диагностики бронхолегочных заболеваний. И.А.Климанов и сосав.2012.№1.с.11-26.
28. Darlow B.A. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. / Cochrane Database syst Rev.2002.4.c.D00051.

29. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. / S.A.Kharitonov e.c. *Lancet*.1994.v.343.p.133-135.
30. Metabolomics applied to exhaled breath condensate in childhood asthma. / S. Carraro, S.Ressi.e.a. *Am.J of Respir.and Crit Care Med*.2006.p.986-990.
31. Nasal nitric oxide for early diagnosis of familial primary ciliary dyskinesia. / A. Bodiki.e.a.*Arch.Dis.Chils*.2008.v.93.p.452-453.
32. Nasal nitric oxide to diagnose primary ciliary dyskinesia in newborns. F. Stehling. e. a.*Arch.Dis.Child.Feбал.Neonatal*.Ed.2006.v.8 1.p.233.
33. Анохина Т.Н.Новые биомаркеры-среднелетучие метаболиты в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. к.м.н. М.2012.19с.
34. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response./ A.D.Smith .e.a. *AmJ. Resp. Crit.Care Med*.2005.v.172.p.453-459.
35. Grasemann H. L-arginine improves exhaled nitric oxide and pulmonary function in patients with cystoc. Fibrosis. / *Am. J. Respir.Crit Care Med* . 2006.v.174.p.208-212.
36. Давыдова И.В.Формирование течения и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореферат.дис.к.м.н. М. 2010. 148с.
37. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer/G.de Laurentiis. *Pulm.pharmacol.Ther*.2008.v.21.p.689-693.
38. Nasal nitric oxide for early diagnosis of familial primary ciliary dyskinesia. / A.Bodini e.a.*Arch.Dis.Child*.2008.v.93.p.452-453.
39. Jobe A.H.Mechanisms to explain surfactant responses / *Biol. Neonate*. 2006. v. 89. №4.p.298-302.
40. Кузмененко Г.Н. Некоторые механизмы формирования эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Росс. вес. перинатология и педиатрия*.2009. №2. с.18-24.
41. Хышыкутев Б.С.Некоторые итоги изучения обмена и перекисидации липидов: функциональные т прикладные аспекты/ *Мед.вестник*.2009, №4, с.19-22.
42. Кузнецова Е.И.Выявление маркеров гипоксии плода в выдыхаемом беременной воздухе. Современная техника и технологии. XV Мед.науч.конгресс. Томск, 2009, с.27-28.
43. Алякринская М.Д.Значение определения показателей перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха в диагностике и прогнозе внегоспитальной и нозокомиальной вентилятор-ассоцированной пневмонии. Автор. дис. к. м.н.2007.14с.
44. Комар С.И.Значение исследования показателей ПОЛ в конденсате выдыхаемого воздуха интубированных пациентов в диагностике вентилятор-ассоцированной пневмонии. *Пульмонология*. 2012. №1.с.52-55.
45. Третьякова Н.Н. Клинико-патогенетическая характеристика частых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. Автор.дис.к.м.н. Хабаровск, 2010. 24с.

SUMMARY

MODERN CONCEPTS ON INFLAMMATION OF BRONCHIAL LUNG TISSUE DURING RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

Mursalova Z.Sh., Gulmammadova L.A.

Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova

Keywords: *invasive, non-invasive, expiratory air condensate, nitrogen oxide*

In recent years, the interest in examining expiratory air condensate as non-invasive methods, including detection of up to 1,000 substance, in order to determine the features of inflammation of bronchial lung tissue processes in children has been significantly increased .

Researchers are particularly interested in the determination of nitrogen oxide (NO) in expiratory air condensate (EAC), which is one of the respiratory tract markers. It participates in many physiological and pathological processes in many organisms. Increased NO concentration in newborns with perinatal asphyxia is noted. There is a synthesis of a plenty NO in the center of defeat .NO concentration plays an important role in regulating protein synthesis in the extracellular matrix of the lungs. The definition of NO in respiratory tracts should be regarded as a supplement to traditional clinical diagnostic methods. The level of NO metabolites in the EAC depends on many factors and dictates the research in this aspect .

Study of fatty acids in EAC shows that linoleic acid reduced in children during pneumonia , polyunsaturated acids increased related to the activity of the LPO process.

Thus, after the analysis of literature data, it should be noted that the expiratory air metabolites are not widely used in pediatrics despite of all the advantages. All studies are mainly related to the identification of different indicators in the EAC, and the work of children is one.

Diagnosis, differential diagnosis, prediction and outcome of respiratory diseases in non-invasive methods, especially in neonatal period, remain as actual problems of pediatrics and pulmonology.