

УДК 616-097

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

**О. В. Поворова**

старший преподаватель

Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова

**Н. Д. Титова**

доктор медицинских наук, доцент, профессор

Белорусская медицинская академия последипломного образования

**В. А. Ливинская**

кандидат математических наук, доцент

Белорусско-Российский университет

*Предложен метод оценки общего состояния иммунитета у детей с повторными респираторными инфекциями с использованием функции желательности математического аппарата теории нечетких множеств. Данный метод позволяет определить в изучаемой популяции долю объектов исследований с показателями иммунного статуса вне пределов референсных значений. Экономическим преимуществом предложенного метода оценки состояния иммунного статуса является использование основных клинико-лабораторных показателей иммунитета, изучение которых возможно в любой специализированной лаборатории более простыми иммунологическими тестами первого уровня.*

**Ключевые слова:** содержание сывороточных иммуноглобулинов, содержание субпопуляций лимфоцитов, часто болеющие респираторными заболеваниями дети 1–16 лет.

### Введение

Интерпретация лабораторных показателей проводится согласно их допустимых “нормальных” значений. Формализация границ норм подразумевает состояние здоровья без отклонений, однако у часто болеющих детей ряд показателей находится в пределах референсных значений (РЗ), а другие – выходят за пределы диапазона РЗ. Возникают количественные вопросы – насколько лабораторный показатель отличается от РЗ, насколько показатели из пограничных областей отличаются от состояний “гарантированной” нормы и “гарантированной” патологии. Неравнозначность показателей в рамках достаточно широкого диапазона РЗ является основным проблемным моментом в количественной оценке значений в зоне между “гарантированными” нормой и патологией. Значения результатов, близких к границам, норм не исключают возможных ошибок измерения, поэтому у здоровых детей с приближенными значениями к внутренним границам РЗ не гарантирует норму, а близкие значения к внешним границам РЗ не гарантирует патологию у больных. Таким образом, существует достаточно широкая область между “гарантированными” нормой и патологией. Для того, чтобы решить проблему переходной зоны, предлагается диапазон РЗ описывать функцией желательности (принадлежности) [1].

Функция желательности математического аппарата теории нечетких множеств позволяет учитывать особенности отклонений лабораторных показателей от

нормы (возрастные, половые, региональные, инструментальные и др.), переводя абсолютные значения показателей в относительные. Функция желательности в области гарантированной нормы принимает значение 1, в области гарантированной патологии – 0. По мере удаления значения исследуемого показателя от области гарантированной нормы, равномерно уменьшается значение функции желательности от 1 до 0. Для характеристики медико-биологических факторов чаще всего применяются шесть простейших форм функций желательности (рисунок 1). Для показателей иммунного статуса соответствует функция желательности типа 3, а также тип 2 для IgE, циркулирующих иммунных комплексов, у которых диапазон РЗ от нуля и выше.

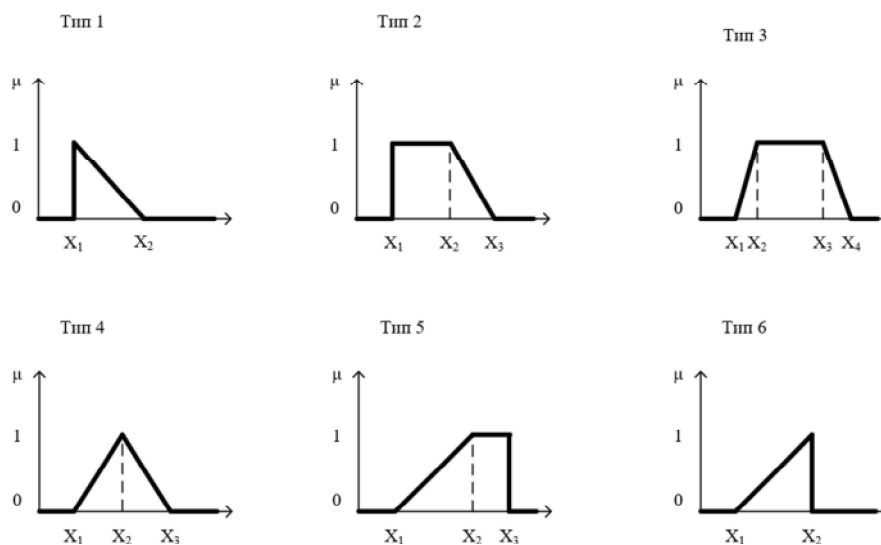


Рисунок 1 – Типы функций желательности [2]

**Цель исследования** – провести комплексную оценку состояния иммунного статуса у детей с частыми респираторными инфекциями в зависимости от нозологии.

#### Материалы и методы исследований

Объект исследования – дети ( $n = 98$ ) 1–16 лет Минской области, часто болеющие острыми респираторными заболеваниями, здоровые на момент обследования. Оценка состояния иммунного статуса проводилась в двух группах: группа 1 (ГР1,  $n = 29$ ) – дети, страдающие хроническими аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит); группа 2 (ГР2,  $n = 69$ ) – дети, перенесшие более шести эпизодов острых респираторных инфекций. Среди детей второй группы выделены отдельно две подгруппы: ГР2.1 – дети, имеющие в анамнезе за последний год пневмонии помимо острых респираторных инфекций ( $n = 14$ ), ГР2.2 – дети с острыми респираторными заболеваниями ( $n = 55$ ).

Предмет исследования – содержание лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, содержание показателей клеточного иммунитета CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+ и гуморального иммунитета IgG, IgA, IgM. Методы исследований: иммуноферментный анализ (Hitachi 912), метод проточной цитометрии (Beckman Coulter's Navios). Анализ показателей иммунитета проводился в

клинико-диагностической лаборатории УЗ “Минская областная детская клиническая больница” (УЗ “МОДКБ”). В качестве интервалов референсных значений (РЗ) изучаемых предметов исследования приняты показатели лаборатории УЗ “МОДКБ”, приведенные в таблице 1. Для каждого показателя иммунитета с учетом возрастных норм ребенка рассчитывали функцию желательности (принадлежности) математического аппарата теории нечетких множеств. В лаборатории УЗ “МОЛДЦ” нормирование показателей гуморального иммунитета не имеет возрастных различий, показатели клеточного иммунитета нормируются в двух возрастных группах детей 1–6 и 7–16 лет. Поэтому мы изучали состояние иммунитета у детей данных двух возрастных групп, а также 1–16 лет.

Таблица 1 – Интервалы референсных значений (РЗ)

	1–16 лет	
лимфоциты	%	20-50
	$\times 10^9/\text{л}$	1,3-3,7
IgA	г/л	0,7-4,0
IgM	г/л	♂ 0,32-2,14
		♀ 0,4-2,5
IgG	г/л	6,8-14,45

	1–6 лет		7–16 лет	
	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$
лейкоциты		5,0-12,0		4,0-9,0
CD3+	54-75	1,7-5,0	58-80	1,1-2,3
CD3+CD4+	30-49	1,0-3,3	31-50	0,59-1,4
CD3+CD8+	15-30	0,51-1,65	18-35	0,35-1,01
CD3-CD19+	15-34	0,555-2,0	10-25	0,405-0,715

Функции желательности всех изучаемых предметов исследования имеют трапециевидную форму (тип 3 рисунка 1) с четырьмя опорными точками:  $x_2$  и  $x_3$  – нижний и верхний уровни РЗ,  $x_1$  и  $x_2$  – минимальное и максимальное значение показателя в возрастной группе. Между опорными точками  $x_1$ - $x_2$ ,  $x_2$ - $x_3$  и  $x_3$ - $x_4$  рассчитывали отрезки на оси абсцисс графика. Длина отрезка  $x_1$ - $x_2$  равна разности между минимальным значением в выборке и нижней границей нормы. Длина отрезка  $x_2$ - $x_3$  равна разности между высшим и нижним значением нормы. Длина отрезка  $x_3$ - $x_4$  равна разности между максимальным значением в выборке и максимальной границей нормы. Два отрезка  $x_1$ - $x_2$  и  $x_3$ - $x_4$  характеризуют переходные зоны между нормой и патологией, в которых функция желательности падает по мере удаления от области гарантированной нормы. В рамках такого подхода к оценке показателей иммунитета есть возможность проанализировать их в переходной зоне, иметь свободу действия в определении группы риска развития иммунозависимых/иммунообусловленных заболеваний при использовании аппарата аналитической геометрии для нахождения ординаты точки по известной абсциссе и двум известным точкам, лежащим на ней.

При помощи мультипликативной свертки агрегировали [3] рассчитанные функции желательности показателей иммунитета в частные критерии Г1 (содержание лейкоцитов, лимфоцитов), Г2 (содержание сывороточных иммуноглобулинов) и Г3 (содержание субпопуляций лимфоцитов). Рассчитанные значения Г1, Г2,

ГЗ агрегировали в глобальный критерий D (иммунный статус), характеризующий состояние иммунной системы в целом. Функции желательности имеют значения от нуля до единицы, поэтому чем больше показателей имеют значение вне диапазона РЗ, тем ближе к нулю значение агрегированного частного/глобального критерия, тем выше процент отклонения от возрастных норм.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ "Statistica 8.0". Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Распределение глобальных критериев не подчиняются никаким стандартным законам, поэтому статистическая достоверность различий оценивалась с помощью непараметрического метода Манна-Уитни (Z), однофакторного дисперсионного анализа (F). Критический уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

Значения клинико-лабораторных показателей иммунного статуса у детей 1–16 лет с повторными респираторными заболеваниями представлены в таблице 2.

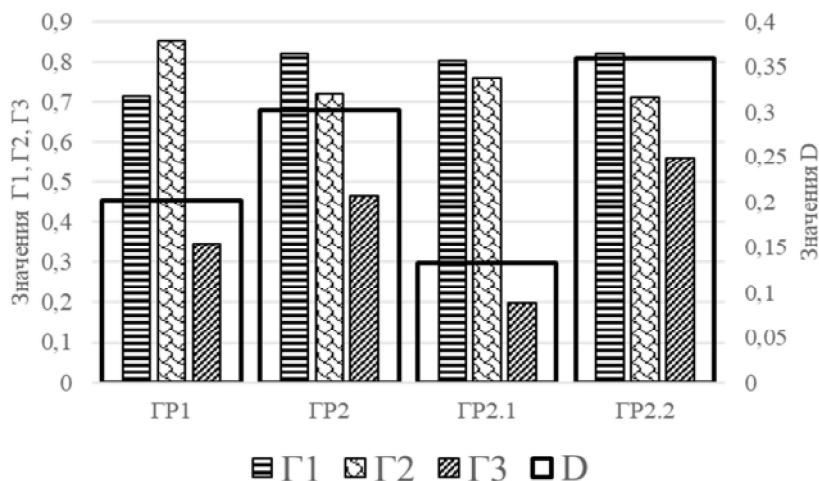
Таблица 2 – Показатели иммунитета у детей 1–16 лет с частыми респираторными заболеваниями, Me [25%–75%]

		ГР1 (n = 29)	ГР2.1 (n = 14)	ГР2.2 (n = 55)	ГР2 (n = 69)
лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	8,11 [6,35-9,96]	8,17 [6,98-9,67]	7, 8 [6,85-9,89]	8,0 [6,86-9,67]
	%	50,0 [39,0-57,0]	49,0 [46,0-53,0]	45,0 [36,0-52,0]	47,0 [36,0-52,0]
лимфоциты	$\times 10^9/\text{л}$	3,56 [3,29-4,62]	3,795 [2,582-4,765]	3,46 [2,64-4,27]	3,498 [2,64-4,35]
	%	23,1 [20,9-24,9]	24,3 [22,2-39,9]	25,0 [22,8-27,9]	24,85 [22,8-27,9]
IgA	г/л	0,99 [0,75-1,4]	0,79 [0,61-1,12]	0,86 [0,28-1,29]	0,86 [0,38-1,25]
IgM	г/л	0,94 [0,71-1,25]	1,145 [0,85-1,38]	0,91 [0,7-1,28]	0,95 [0,72-1,28]
IgG	г/л	9,39 [8,29-11,86]	9,69 [8,13-12,57]	9,66 [7,35-12,0]	9,66 [7,88-12,0]
CD3+	%	71,8 [66,8-74,5]	76,6 [74,0-78,9]	70,1 [63,4-73,0]	70,65 [63,8-75,5]
	$\times 10^9/\text{л}$	2,318 [2,204-3,596]	3,187 [2,036-3,354]	2,563 [1,973-2,993]	2,575 [2,009-3,187]
CD3+CD4+	%	41,4 [38,5-44,1]	38,1 [32,5-50,0]	36,5 [31,8-42,8]	37,75 [31,9-42,9]
	$\times 10^9/\text{л}$	1,368 [1,255-2,416]	1,29 [1,24-1,859]	1,258 [0,992-1,918]	1,283 [1,017-1,859]
CD3+CD8+	%	23,1 [20,9-24,9]	24,3 [22,2-39,9]	25,0 [22,8-27,9]	24,85 [22,8-27,9]
	$\times 10^9/\text{л}$	0,79 [0,612-1,082]	0,835 [0,627-1,736]	0,909 [0,814-1,219]	0,908 [0,799-1,219]
CD3- CD19+	%	21,0 [13,7-22,2]	13,8 [12,3-17,0]	17,8 [14,0-25,3]	17,35 [13,7-23,5]
	$\times 10^9/\text{л}$	0,722 [0,494-0,933]	0,535 [0,199-0,639]	0,685 [0,469-1,131]	0,646 [0,401-1,105]

Статистически значимые отличия определены по содержанию CD3+ Т-общих лимфоцитов между ГР2.1 и ГР2.2 ( $Z = 2,7833$   $p = 0,0054$ ), при этом медианное значение содержания клеток в 1,2 раза выше в группе детей с пневмониями. Содержание цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+ в 1,2 раза ниже в ГР1 по сравнению с ГР2 ( $Z = -1,9766$   $p = 0,0481$ ). Содержание Т-хелперных CD3+CD4+ лимфоцитов в группе детей с аллергическими заболеваниями достоверно выше по сравнению с ГР2 ( $Z = 2,0017$   $p = 0,0453$ ) и ГР2.2 ( $Z = 2,1053$   $p = 0,0353$ ). По остальным пяти изучаемым показателям иммунитета не выявлено статистически значимых различий у детей в исследуемых группах. Таким образом, у детей ГР2.2 показатели уровня Т-общих лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов были ниже по сравнению с ГР1.

Мы предлагаем интегрированный показатель состояния иммунитета анализировать при помощи функции желательности, позволяющей рассчитывать относительный показатель отклонения от нормы с учетом не только возрастных осо-

бенностей РЗ клиничко-лабораторных показателей, но и региональных внутригрупповых особенностей. На рисунке 2 представлены результаты анализа иммунного статуса у детей 1–16 лет исследуемых групп.



**Рисунок 2** – Значения глобального критерия “иммунный статус” (D), частных критериев “лейкоциты/лимфоциты” (Г1), “иммуноглобулины” (Г2), “субпопуляции лимфоцитов” (Г3) в исследуемых группах

Как видно из рисунка 2, самое высокое значение глобального критерия, характеризующего в целом состояние иммунитета, определено у детей ГР2.2 с частыми респираторными заболеваниями ( $D = 0,3595$  или 64,05% детей имеют отклонения от нормы), превышая показатель глобального критерия в 1,3 и 1,4 раза у детей с хроническими аллергическими заболеваниями и острыми пневмониями в анамнезе. У детей ГР2.2 определены самые высокие значения по частным критериям “лейкоциты/лимфоциты” и “субпопуляции лимфоцитов”, самые низкие значения частного критерия “иммуноглобулины”. Таким образом, отклонения от возрастных норм иммунного статуса определено у 79,8% детей ГР1, 69,75% ГР2, 86,75% ГР2.1, 64,05% ГР2.2.

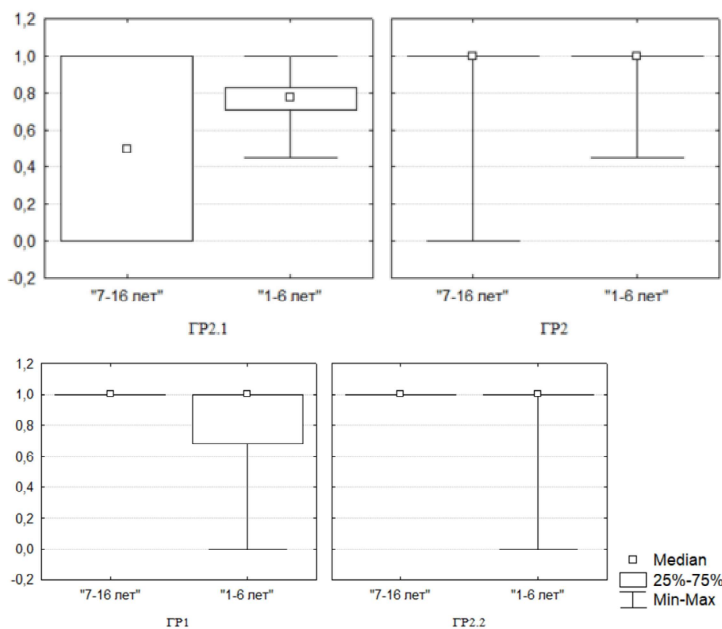
Значения глобального/частных критериев в зависимости от возраста представлено в таблице 3.

**Таблица 3** – Количественная оценка (ср. арифметическая) особенностей функций принадлежности к норме

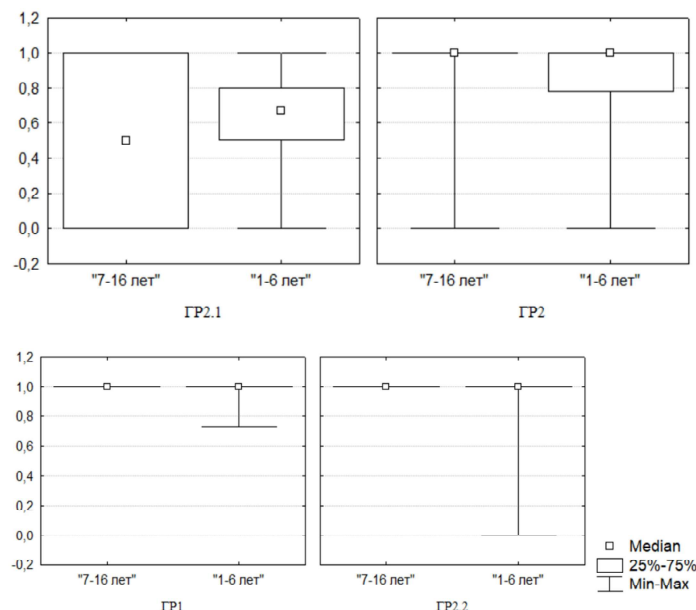
		D	Г1	Г2	Г3
ГР1	1–6 лет	0,209	0,729	0,919	0,388
	7–16 лет	0,195	0,699	0,783	0,305
ГР2	1–6 лет	0,239	0,787	0,693	0,461
	7–16 лет	0,366	0,854	0,746	0,474
ГР2.1	1–6 лет	0,179	0,685	0,818	0,276
	7–16 лет	0,086	0,920	0,704	0,121
ГР2.2	1–6 лет	0,260	0,809	0,666	0,528
	7–16 лет	0,459	0,832	0,760	0,591

Как видно из данных таблицы 3, у детей 7–16 лет с хроническими аллергическими заболеваниями и повторными пневмониями в анамнезе интегральный показатель состояния иммунитета ниже в 1,1 и 2,1 раза по сравнению с детьми более младшей возрастной группой; у детей 7–16 лет ГР2.2 выше в 1,8 раз по сравнению с детьми 1–6 лет. Самый высокий показатель глобального критерия “иммунный статус” определен у детей 7–16 лет ГР2.2, самый низкий – у детей 7–16 лет ГР2.1. Таким образом, доля детей с отклонениями от нормы значительно выше в ГР1 и ГР2.1 по сравнению с ГР2.2, поэтому предложенный диагностический алгоритм может иметь практическое значение для определения предикторов развития иммунопатологических состояний.

Для выявления влияния фактора “возраст” на величину глобального/частных критериев иммунного статуса был проведен однофакторный дисперсионный анализ, результаты которого показали статистически значимое влияние ( $F = 2,6756$   $p = 0,0490$ ) данного фактора только на агрегированный показатель ГЗ. Таким образом, определены статистически значимые отличия только по значениям частного критерия “субпопуляции лимфоцитов” между двумя возрастными группами 1-6 и 7–16 лет. Самый низкий показатель частного критерия ГЗ определен у детей ГР2.1, самый высокий – у детей ГР2.2 (таблица 2). Агрегированный показатель содержания субпопуляций лимфоцитов ГЗ вне диапазона РЗ имеют дети 1–6 и 7–16 лет, соответственно, у 72,37% и 87,88% в ГР2.1, 47,16% и 40,88% в ГР2.2, 53,87% и 52,63% в ГР2, 69,51% в ГР1. Среди показателей клеточного иммунитета статистически значимая разница между двумя возрастными группами определена только по функции желательности  $CD3^+$  Т-общих лимфоцитов ( $F = 2,6914$   $p = 0,0135$ ) и  $CD3^+CD19^+$  В-лимфоцитов ( $F = 2,1747$   $p = 0,0428$ ), значения медиан и Q1-Q3 которых представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3** – Диаграммы размаха функции желательности  $CD3^+$  лимфоцитов у детей двух возрастных групп в зависимости от нозологии респираторных заболеваний; Ме [25%–75%]



**Окончание рисунка 3** – Диаграммы размаха функции желательности CD3-CD19+ (Б) лимфоцитов у детей двух возрастных групп в зависимости от нозологии респираторных заболеваний; Me [25%–75%]

Медианные значения функций желательности Т-общих и В-лимфоцитов равны единице у детей ГР2, ГР1, ГР2.2, поэтому при изучаемых нозологиях более 50% детей имеют содержание данных клеток в пределах диапазона РЗ. У детей 7–16 лет с пневмониями в анамнезе медиана функции желательности CD3+ и CD3-CD19+ лимфоцитов в два раза меньше с размахом квартилей медианы от нуля до единицы. У 1–6-летних детей ГР2.1 функции желательности анализируемых лимфоцитов составили, соответственно, 0,8 и 0,7. Все дети с аллергическим анамнезом ГР1 и часто болеющие респираторными инфекциями ГР2.2 в возрасте 7–16 лет имеют значения Т-общих и В-лимфоцитов в пределах РЗ. Таким образом, у детей с пневмониями в анамнезе в год обследования определена наибольшая доля детей с отклонениями от норм по содержанию данных иммунных клеток в возрасте 7–16 лет.

Повторные респираторные инфекции являются одной из основных причин формирования хронической патологии [4; 5], иммунодефицитных состояний [6; 7]. В нашем исследовании наиболее критическим состоянием здоровья являются нозологии ГР1 и ГР2.1, поэтому среднеарифметический показатель значений их глобальных критериев ( $D=0,167$ ) рассматриваются нами как крайне выраженные изменения иммунного статуса. Дети ГР2 имели больше шести эпизодов в год респираторных заболеваний, при этом среди них были дети с пневмониями в год обследования, поэтому изменения иммунного статуса характеризуются нами как выраженные отклонения от нормы ( $D = 0,303$ ). Ряд исследователей считает, что причиной повторных респираторных заболеваний является дисбаланс иммунной системы без признаков иммунной недостаточности [8], поэтому состояние иммунитета детей ГР2.2 оцениваются нами как умеренные изменения иммунного статуса ( $D = 0,36$ ). Самое высокое значение глобального критерия определено у детей

7 лет ГР2 ( $D = 0,667$ ) и оценивается нами как верхний рубеж удовлетворительного состояния иммунного статуса. На основании проанализированных закономерностей нами разработана шкала интерпретации значений глобального критерия иммунного статуса  $D$ :

(1 уровень) 0-0,17 – крайне выраженные изменения (или отклонения от нормы) иммунного статуса;

(2 уровень) 0,18-0,3 – выраженные изменения (или отклонения от нормы) иммунного статуса;

(3 уровень) 0,31-0,36 – умеренные изменения (отклонения) иммунного статуса;

(4 уровень) 0,37-0,67 – удовлетворительные показатели иммунного статуса;

(5 уровень) 0,68-1 – близкие к нормальным показатели иммунного статуса.

Метод расчета интегрального показателя иммунитета может иметь широкое практическое применение для прогнозирования вероятности развития иммунозависимых/иммунообусловленных заболеваний у детей с повторными респираторными заболеваниями. В данном диагностическом алгоритме расчета общего состояния иммунного статуса используются наиболее часто определяемые составляющие иммунитета, которые возможно определять более экономически выгодными иммунологическими реакциями первого уровня. Проведение исследований методами иммунологических реакций второго уровня имеют научную значимость, однако более трудоемки, экономически высокочувствительны, что ставит под вопрос целесообразность их массового использования в широкой врачебной практике. Мы рекомендуем у детей с частыми респираторными заболеваниями назначение проведения иммунологических реакций второго уровня методом проточной цитометрии с изучением содержания расширенного спектра субпопуляций лимфоцитов при расчетном значении глобального критерия  $D < 0,37$ .

### Заключение

Разработан диагностический алгоритм оценки общего состояния иммунитета у детей с повторными респираторными инфекциями при использовании функции желательности математического аппарата теории нечетких множеств. Данный метод позволяет определить в изучаемой популяции долю объектов исследований с показателями иммунного статуса вне пределов референсных значений. Преимуществом данного метода является унифицированность из-за перевода различных абсолютных показателей в единую относительную систему.

На основании комплексной оценки иммунитета детей с различными респираторными заболеваниями разработана шкала интерпретации значений глобального критерия иммунного статуса, позволяющая принять управленческое решение в назначении дальнейшего лабораторного исследования, проведения иммунокорректирующей/иммуномодулирующей терапии. Выявление закономерностей в содержании клинико-лабораторных показателей на момент клинически здорового состояния детей с частыми респираторными инфекциями позволит использовать их в роли прогностических факторов риска развития патологических состояний, в первую очередь формирования хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей.

Экономическим преимуществом предложенного метода оценки состояния иммунного статуса является использование основных клинико-лабораторных показателей иммунитета, изучение которых возможно в любой специализированной лаборатории более простыми иммунологическими тестами первого уровня.



**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. **Орловский, С. А.** Проблемы принятия решений при нечеткой исходной информации / С. А. Орловский. – М. : Наука, 1981. – 208 с.
2. Интегральная оценка влияния производственных и непроизводственных условий на состояние здоровья работающих во вредных и опасных условиях труда: новые методические подходы. Инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.10.2004, № 76-0904. – Минск, 2014. – 57 с.
3. **Поворова, О. В.** Возрастные особенности иммунного статуса детей с частыми респираторными заболеваниями / О. В. Поворова, В. А. Ливинская, Т. И. Чегерова // Веснік МДУ імя А. А. Куляшова. Серыя В. Прыродазнаўчыя навукі. – 2021. – № 1. – С. 103–114.
4. **Farne, H. A.** Immune mechanisms of respiratory viral infections in asthma / H. A. Farne, S. L. Johnston // Current Opinion in Immunology. – 2017. – Vol. 48. – P. 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.017>.
5. **Lloyd, C. M.** Development of allergic immunity in early life / C. M. Lloyd, S. Saglani // Immunol Rev. – 2017. – Vol. 278. – P. 101–115. <https://doi.org/10.1111/imr.12562>.
6. **Perez, E. E.** Diagnosis and management of specific antibody deficiency / E. E. Perez, M. Ballou // Immunol Allergy Clin N Am. – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 499–510. doi: 10.1016/j.iac.2020.03.005. Epub 2020 Jun 9.
7. **El-Bohy, M.** Humoral immune deficiencies of childhood / M. El-Bohy, P. Poowuttikul, E. Secord // Pediatr Clin N Am. – 2019. – Vol. 66. – P. 897–903. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.010>.
8. **Brodin, P.** New approaches to the study of immune responses in humans / P. Brodin // Human Genetics. – 2020. – Vol. 139. – P. 795–799. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02129-3>.

Поступила в редакцию 03.05.2021 г.

Контакты: povorov@mail.ru

(Поворова Оксана Викторовна)

nadytitova@mail.ru

(Титова Надежда Дмитриевна)

viktoriya.livinskaya@mail.ru

(Ливинская Виктория Александровна)

**Povorova O., Titova N., Livinskaya V. COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS.**

*The method for assessing the general state of immunity in children with recurrent respiratory infections using the desirability function of the mathematical apparatus of fuzzy set theory is proposed. This method helps to determine the proportion of research objects with immune status indicators outside the reference values in the studied population. The economic advantage of the proposed method of assessing the state of the immune status is the use of basic clinical and laboratory indicators of immunity, the study of which is possible in any specialized laboratory with simpler immunological tests of the first level.*

**Keywords:** content of serum immunoglobulins, content of lymphocyte subpopulations, children from 1 to 16 years old suffering from respiratory diseases.