

Кырстя О.Н.¹, Василос Л.В.¹, Кожокару А.Н.¹, Иващенко Т.Э.², Асеев М.В.²,
Городиштяну-Банух А.И.¹, Арамэ М.Г.¹, Савоскин Д.В.¹
**МАРКЕРЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

¹НИИ Центр Охраны Здоровья Матери и Ребенка (директор – к.м.н. Штефан Гацкан)
²ФГБУ НИИ Акушерства и Гинекологии им. Д.О.Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

SUMMARY

GENETIC RISK FACTORS FOR ASTHMA DEVELOPMENT IN MOLDOVAN CHILDREN

Keywords: bronchial asthma, atopy, hereditary predisposition, polymorphism, genotype, ethnic group.

Aim of the study: To investigate the association of genetic risk factors with the development of asthma in Moldovan children based on molecular testing of alleles and genotypes of polymorphic variants of predisposing genes.

Materials and methods: The analytical epidemiological methodology included the case-control and cohort studies. The study participants were divided into three groups: 180 children in the main and control groups, aged from 5 to 18 years (average age was 10,9±0,4 and 13,5±0,2 years, respectively). Principles of classification of the disease in patients enrolled in the study were based on the recommendations of GINA-2007 and GINA-2010. Polymorphisms of the GSTM1, GSTP1, NAT2, IL-4, IL-4Rα, TNFα, CC16 and NOS1 genes were studied.

Results. The study revealed that the null genotype of GSTM1 0/0 was identified significantly more frequent in asthma patients comparing with healthy controls and increases the likelihood of asthma development (54,9±7,0% and 35,3±6,7%, respectively; $\chi^2=3,21$; $gI=1$; $p=0,07$; $OR=2,23$, 95% CI: 1,01-4,95). The heterozygous genotype NOS1 <12/>12 was associated with significant three-fold ($OR=2,97$; 95% CI: 1,16-7,6) increased risk in females in whom this polymorphic variant was identified more frequently than in healthy girls (53,8±8,0% and 28,2±7,2%; $\chi^2=4,29$; $gI=1$; $p<0,05$). Another risk factor was presented by the mutant allele of the polymorphism CC16 -38 G>A that was revealed mainly in girls with asthma with a two-fold higher risk for the disease development ($OR = 2,23$; CI 95%: 0,99-3,63).

Conclusions. The identified genetic risk factors allow the individual diagnostic approach for the patient, early diagnosis of the disease and choose of the most efficient management recommendations for primary and secondary asthma prophylaxis.

REZUMAT

FACTORII DE RISC GENETIC PENTRU DEZVOLTAREA ASTMULUI BRONȘIC LA COPIII DE ETNIE MOLDOVENI

Cuvinte - cheie: astm bronșic, atopie, predispoziție ereditară, polimorfism, genotip, grup etnic.

Studiul a avut drept scop investigarea asocierii factorilor genetici cu riscul de dezvoltare a astmului bronșic la copiii de etnie moldoveni în baza testelor de genetică moleculară a alelelor și genotipurilor variantelor polimorfe ale genelor de predispoziție.

Materiale și metode: Metodologia cercetărilor epidemiologice analitice a inclus studiul caz-control și studiul de cohortă. Participanții în studiu au fost împărțiți în trei grupuri: 180 de copii din grupele de bază și cea de control, cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani (vârsta medie – 10,9±0,4 și 13,5±0,2 ani, respectiv). Principiile de clasificare a maladiei la pacienții înrolați în studiu s-au bazat pe recomandările GINA-2007 și GINA-2010. A fost examinat polimorfismul genelor GSTM1, GSTP1, NAT2, IL-4, IL-4Rα, TNF, CC16 și NOS1.

Rezultate. Studiul a relevat unii factori de risc genetic la copiii moldoveni. Astfel, genotipul nul GSTM1 0/0 a fost identificat mai frecvent la pacienții cu astm bronșic comparativ cu lotul de control, majorând probabilitatea de dezvoltare a astmului bronșic de două ori (54,9±7,0% și 35,3±6,7%, respectiv; $\chi^2=3,21$; $gI=1$; $p=0,07$; $OR=2,23$, 95% Î: 1,01-4,95). Genotipul heterozigot <12/>12 al genei NOS1 a fost asociat cu creșterea semnificativă, de trei ori, a riscului ($OR=2,97$, 95% CI: 1,16-7,6) la fetele bolnave în comparație cu cele sănătoase (53,8±8,0% și 28,2±7,2%; $\chi^2=4,29$; $gI=1$; $p<0,05$). Totodată, în același grup un alt factor de risc, prezentat de alela mutantă a polimorfismului CC16 -38 G> A, majorează probabilitatea riscului de dezvoltare a maladiei de 2 ori ($OR = 2,23$; Î 95%: 0,99-3,63).

Concluzii. Factorii genetici de risc identificați permit abordarea individualizată a pacientului, stabilirea timpurie a diagnosticului și selectarea celor mai eficiente recomandări de management pentru realizarea măsurilor de profilaxie primară și secundară a astmului bronșic.

Введение. Изучение характерных особенностей генотипа индивида является актуальным вопросом так, как взаимодействия различных аллельных вариантов генов и средовых факторов формируют неблагоприятный наследственный фон, который определяет подверженность к ряду заболеваний. Исследования, проводимые с целью определения вклада генетических и внешнесредовых факторов в этиопатогенетические механизмы развития бронхиальной астмы (БА) и других atopических заболеваний позволяют разработать эффективные методы профилактики и лечения данных заболеваний [3, 15]. Определение наследственной предрасположенности на основании классических принципов генетики стало возможным только с развитием методов молекулярной генетики и идентификации полиморфизма генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию мультифакториальных заболеваний.

До настоящего время генетические основы atopии не до конца раскрыты. Несмотря на тот факт, что многочисленные исследования идентифицировали ряд генов ответственных за механизм развития аллергических заболеваний, это далеко не полный перечень генов влияющих на данный процесс. Недостаточно исследован полиморфизм ключевых и причинных генов, нет сведений в литературе о проведении повсеместного скрининга atopии и изучения популяционных особенностей генетических основ последней. В частности, в нашей республике молекулярно-генетические исследования при бронхиальной астме проведены впервые. Между тем, в последние десятилетия исследования генетического полиморфизма при различных заболеваниях являются одними из самых активно разрабатываемых направлений в научном мире. «Генами-кандидатами» названы гены ответственные за возникновение определенных заболеваний, изучение которых позволяет определить молекулярные особенности механизмов предрасположенности и наследования мультифакториальной патологии [2, 4, 11, 13].

Результаты наших исследований указывают на то, что у одной трети детей определялись признаки аллергических заболеваний, которые проявлялись нарушением функции различных органов и систем, и около 2/3 из них носили atopический характер [18]. В регионах республики с неблагоприятной экологической ситуацией, заболеваемость аллергологической патологией достигала 300,0–350,0%. Рост уровня распространенности atopических проявлений, бронхиальной астмы, а также различие её клинических фенотипов, высокий уровень заболеваемости и инвалидизации населения свидетельствуют о том, что последняя является одной из важнейших проблем для современных исследований в области медицины.

Цель исследования: Определить ассоциацию факторов генетического риска с развитием бронхиальной астмы у детей молдавской этнической группы на основании тестирования аллелей и генотипов полиморфных вариантов группы генов предрасположенности.

Материалы и методы. При проведении исследования была применена методология эпидемиологического аналитического исследования: этап «случай-контроль» и этап когортного исследования. Участники исследования были разделены на три группы: 180 детей в базисной и контрольной группах (в возрасте от 5 до 18 лет, средний возраст составлял $10,9 \pm 0,4$ и $13,5 \pm 0,2$ лет, соответственно). С целью изучения феномена семейной агрегации аллергических заболеваний были обследованы 20 членов в семьях детей с БА. Принципы классификации заболевания у пациентов, включенных в исследование, были основаны на рекомендациях GINA-2007 [7] и GINA-2010 [8].

Критерии включения в исследование: а) дети в возрасте старше 5 лет; б) ранее установленный диагноз бронхиальной астмы (пациенты у которых в анамнезе отмечены данные о приступах одышки, повторные эпизоды свистящего дыхания, кашель, давление в груди, по результатам функционального исследования органов дыхания – признаки бронхиальной обструкции с обратимостью показателей после фармакологического бронходилатационного теста); в) способность пациента провести спирометрическое обследование; г) информированное согласие родителей или законного опекуна пациента на проведение молекулярно-генетического обследования и принятие участия в исследовании; д) этническая принадлежность – субъектами «молдавской этнической группы» считались дети из семей, в которых в трех поколениях была зарегистрирована одинаковая этническая принадлежность, указанная во время опроса родителей или других членов семьи.

Критерии исключения из исследования: а) тяжелые заболевания ассоциированные с бронхиальной астмой; б) тяжелая бронхиальная обструкция – ОФВ1 < 25% от должных величин или менее 1 л/сек и необходимость вентиляции легких; в) курение (среди подростков); г) отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование было проведено в рамках проекта «Изучение генетических факторов и их вклада в развитие и распространенность atopических заболеваний у детей в зависимости от экологических факторов» (2009-2010) Научной лаборатории педиатрии НИИ ОЗМиР. Протокол исследования включил комплексный вопросник и ряд иммунологических и инструментальных обследований: определение параметров гуморального иммунитета и уровня иммунных медиаторов –

общий IgE и ИЛ-2, 4, 5, 13; определение уровня аллерген-специфических IgE и количества эозинофилов в периферической крови; спирометрия; молекулярно-генетические тесты. Схема исследования указана на рисунке 2.1.

Молекулярно-генетические тесты с целью исследования полиморфизма генов GSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2, NOS1, CC16, IL-4, IL-4Rα и TNFα были проведены методом ПЦР-ПДРФ после экстракции геномной ДНК из клеток лимфоцитов периферической крови сотрудниками Лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней ФГБУ «НИИ-АГ им.Д.О.Отта» СЗО РАМН (Санкт-Петербург, Россия) в рамках соглашения о сотрудничестве с Лабораторией педиатрии НИИ ОЗМиР.

Для статистической обработки результатов исследования были применены ряд математических методов: описательный анализ с использованием критерия Фишера или критерия χ^2 ; расчет соотношения шансов и 95% доверительного интервала; расчет атрибутивный риска (*attributable risk – AR*); метод *Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR)*; метаанализ; оценку комплексного влияния генетических и внешних факторов на риск развития патологии и клинические особенности течения заболевания проводили с помощью логистического регрессионного анализа. Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel, GraphPad Instat v.3.05, SPSS v6.0, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9.

Результаты. Сравнительный анализ частоты носителей функционально ослабленных генотипов и аллелей генов предрасположенности у детей с БА и «условно здоровых» дает основание полагать о том, что дебют и течение бронхиальной астмы зависит от взаимодействия генетических и средовых факторов. Характерной особенностью большинства генов предрасположенности является участие их белковых продуктов во многих метаболических процессах, в том числе и таких,

которые оказываются критическими при многих патологических состояниях.

Полиморфные варианты генов детоксикации играют важную роль в процессе сенсибилизации организма, так как ведут к появлению ферментов с низкой активностью и является причиной накопления промежуточных продуктов, которые и обуславливают фенотипические проявления патологии.

Результаты молекулярно-генетического тестирования пациента и членов его семьи первой линии родства, демонстрируют семейный характер проявлений атопии, обусловленный носителем большого количества функционально компромиссных генов предрасположенности у подавляющего числа родственников. Анализ наследственной отягощенности по развитию бронхиальной астмы у обследованных пациентов показал, что более чем в половине случаев в анамнезе у последних определялись атопические заболевания у родителей. Расчет риска развития атопической патологии у детей показал, что наличие последней у матери повышает риск развития бронхиальной астмы в 3,6 раза по сравнению с «условно здоровыми» ($45,6 \pm 5,3\%$ и $18,9 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$; ОШ=3,6; ДИ 95%: 1,8-7,0). Тогда как наличие аллергических заболеваний у отца определяли более низкую степень риска развития бронхиальной астмы у детей (ОШ=2,96 с ДИ 95%: 1,2-7,5).

Анализ частоты распространенности делеционных генотипов генов GSTT1 и GSTM1 показал, что в основной и контрольной группах детей последние выявлялись практически с одинаковой частотой. Однако установлены половые особенности носительства данных генов у больных и здоровых детей мужского пола: нулевой генотип GSTM1 0/0 идентифицирован достоверно чаще у больных с бронхиальной астмой по сравнению с «условно здоровыми» и увеличивает вероятность риска развития заболевания в 2,2 раза ($54,9 \pm 7,0\%$ и $35,3 \pm 6,7\%$, соответственно; $\chi^2=3,21$; $gI=1$; $p=0,07$; ОШ=2,23; ДИ 95%: 1,01-4,95).

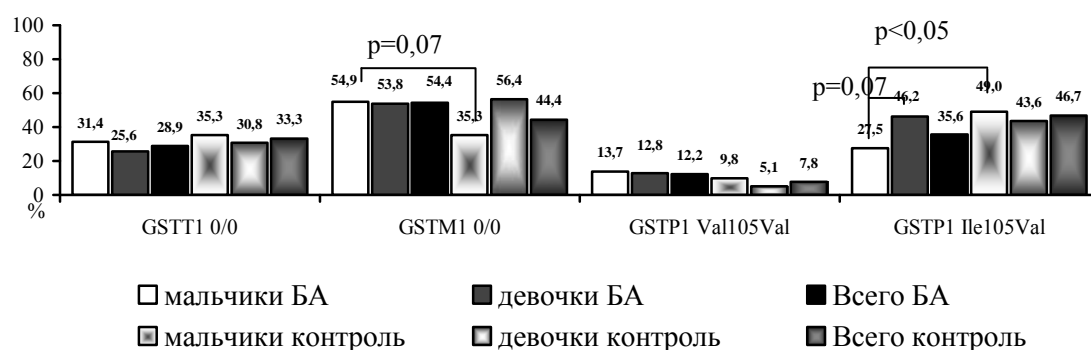


Рисунок 1. Сравнительный анализ частоты выявления функционально неблагоприятных генотипов генов GSTT1, GSTM1 и GSTP1 у детей основной и контрольной группы.

Аналогичные данные были опубликованы и рядом других исследователей. Однако, до настоящего времени механизм ассоциации полиморфизмов генов GST с бронхиальной астмой не до конца раскрыт, прежде всего потому, что риск каждого заболевания или патологического процесса возрастает при неблагоприятных сочетаниях функционально неполноценных вариантов нескольких генов обеспечивающих разные фазы детоксикации.

С другой стороны, это явление можно объяснить иммунологическими и гормональными реакциями взаимодействия с легочной тканью у детей разного пола, которые возможно и определяют различную восприимчивость к внешним воздействиям. Так, у девочек по сравнению с мальчиками чаще наблюдались более выраженные антиоксидантные способности, обуславливаемые повышенным уровнем сывороточного глутатиона с повышенной пероксидазной активностью и меньшими поражениями ДНК, наблюдаемыми по мере взросления [6, 10, 17].

Исследования Montano MM. и соавт. (2004) показали влияние эстрогенового рецептора в регулировании активности ряда генов ответственных за защиту от оксидатного стресса, одними из которых являются и гены GST [16]. Ими отмечена большая склонность мальчиков к воздействию негативных средовых факторов по сравнению с девочками, что и объясняет более высокую заболеваемость мальчиков бронхиальной астмой. К тому же, генетический профиль индивида обуславливает количественный токсический потенциал веществ который приводит к реализации персистенции воспалительного процесса, развитию оксидатного стресса и ремодуляции дыхательных путей.

Неспособность организма обезвреживать свободные радикалы ведут к развитию воспалительного процесса, активизации бронхоконстриктивного механизма и клиническим проявлениям симптомов бронхиальной астмы.

Учитывая роль генов медиаторов воспаления цитокинового профиля в развитии атопии, представляется интерес изучение ассоциации гена кодирующего интерлейкин 4 (ИЛ-4) у больных бронхиальной астмой. Известно, что полиморфизм $-590 C>T$ гена IL-4 коррелирует с уровнем ИЛ-4 и прогрессированием заболевания, что доказывает регулируемую роль последнего. Ряд исследований доказали ассоциацию функционального полиморфизма данного гена с бронхиальной астмой и атопией в различных этнических группах [1, 19].

Анализ распределения частот полиморфных вариантов и редких аллелей генов IL-4, IL-4R α и TNF α в сравниваемых группах не выявил достоверных различий. Между тем, генотипы дикого типа (C/C, Gln/Gln и G/G) в обеих группах выявлялись достоверно чаще чем функционально ослабленные варианты соответствующих генов. Аналогичные данные популяционных исследований были получены в Австралии, Кувейте и Мексике [5, 9, 14]. Тем не менее, роль мутаций генов участвующих в патогенезе механизма аллергического воспаления и средовых факторов до конца не изучена.

Анализ распространенности полиморфных вариантов генов NOS1 и CC16 указывает на различия в подгруппах по половому признаку (Рис. 2).

Отмечена тенденция к более частому носительству гомозиготного генотипа $<12/<12$ (дикого типа) гена NOS1 у здоровых девочек по сравнению с больными бронхиальной астмой ($51,3\pm 8,0\%$ и

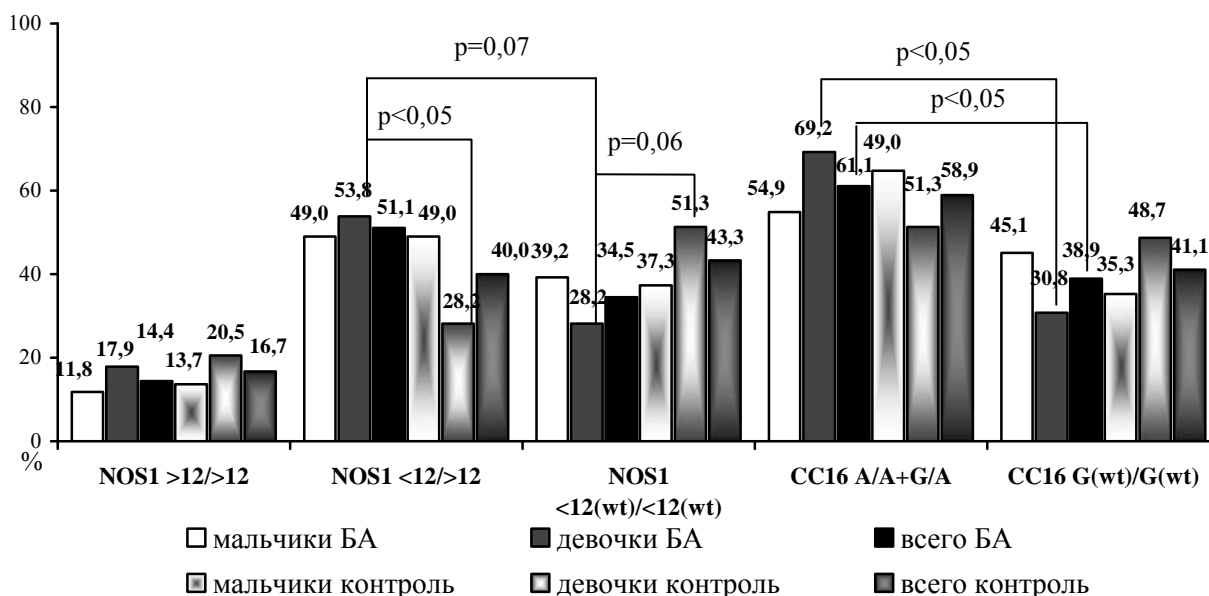


Рисунок 2. Анализ частоты генотипов в сравниваемых группах больных БА и здоровых индивидов по распределению частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов NOS1 и CC16.

28,2±7,2%, соответственно; $\chi^2=3,43$; $gI=1$; $p=0,06$). Гетерозиготный генотип NOS1 <12/>12 увеличивает почти в три раза (ОШ=2,97; ДИ 95%: 1,16-7,6) риск развития БА, так как полиморфизм данного гена определялся чаще у больных субъектов женского пола (53,8±8,0% и 28,2±7,2%; $\chi^2=4,29$; $gI=1$; $p<0,05$).

Генотипы, которые включают мутантные аллели гена CC16 (A/A+G/A) выявлялись с одинаковой частотой у детей с БА по сравнению с «условно здоровыми» (61,1±6,6% и 58,9±6,8%, соответственно, $p>0,05$). Известно, что белок CC16 является самым обильно секретируемым белком в дыхательных путях, выполняя противовоспалительную роль посредством снижения синтеза и биологической активности γ интерферона и ФНО α , а также ИЛ-1 и фосфолипазы A₂, которая известна в качестве регулятора метаболизма арахидоновой кислоты и системы лейкотриеновых медиаторов воспаления. Следует отметить, что мутантная аллель полиморфизма 38 G>A гена CC16 была выявлена преимущественно у девочек с бронхиальной астмой (48,7±8,1%) по сравнению с контролем (33,3±9,2%; $\chi^2=3,21$; $gI=1$; $p=0,07$), увеличивая вероятность риска развития БА в 2,2 раза (ОШ=2,23; ДИ 95%: 0,99-3,63). Эти данные подтверждают исследование Laing I.A. и соавт. [12], которые доказали ассоциацию этого полиморфизма с пониженным уровнем белка CC16 в бронхиальном секрете. Следовательно, полученные результаты нашего исследования указывают на значительную роль полиморфизма CC16 38 G>A в развитии характера воспалительного процесса и течения бронхиальной астмы у носителей данного генетического варианта.

Таким образом, идентификация генетических факторов позволит осуществить индивидуальный подход к пациенту, осуществить раннюю диагностику бронхиальной астмы и разработать максимально эффективную схему первичной профилактики и адекватных лечебных мероприятий для предупреждения развития и усугубления патологического процесса.

Выводы.

1. Установлен феномен семейной агрегации аллергических заболеваний, обусловленный носительством большого количества функционально компромиссных генов, а наличие атопии у матери повышает риск развития БА в 3,6 раза.
2. Сравнительный анализ частоты распространенности аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов установил особенности их носительства у больных и здоровых детей различного пола. Так, нулевой генотип GSTM1 0/0 идентифицирован достоверно чаще у больных мальчиков с бронхиальной

астмой по сравнению с «условно здоровыми» (54,9±7,0% и 35,3±6,7%, соответственно; $p=0,07$) и повышает вероятность риска в два раза.

3. Гетерозиготный генотип NOS1 <12/>12 и мутантная аллель A полиморфизма CC16 38 G>A выявлялись с более высокой частотой у больных девочек по сравнению со здоровыми (53,8±8,0% и 28,2±7,2%; 0,49±0,06% и 0,33±0,05%, соответственно, $p<0,05$ и $p=0,07$), увеличивая вероятность риска развития заболевания в 2,97 и 2,2 раза, соответственно.

Список литературы:

1. Beghe V. et al. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor a chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population. In: Clin Exp Allergy, 2003, vol. 33, p. 1111-1117.
2. Botto L.D., Khoury J.M. Commentary: Facing the Challenge of Gene-Environment Interaction: The Two-by-Four Table and Beyond. In: Am. J. Epidemiol., 2001, vol. 153, p. 1016-1020.
3. Colilla S. et al. Collaborative Study for the Genetics of Asthma. Evidence for gene-environment interactions in a linkage study of asthma and smoking exposure. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003, vol. 111, nr. 4, p. 840-846.
4. De Sanctis G.T. et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. In: J. Exp. Med., 1999, vol. 189, p. 1621-1630.
5. Elliott K. et al. The -590C/T and -34C/T interleukin-4 promoter polymorphisms are not associated with atopic eczema in childhood. In: J Allergy Clin Immunol, 2001, vol. 108, nr. 2, p. 285-287.
6. Fano G. et al. Age and sex influence on oxidative damage and functional status in human skeletal muscle. In: J Muscle Res Cell Motil, 2001, vol. 22, p. 345-351.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2007). The Global Initiative for Asthma. <http://www.ginasthma.com> (vizitat 18.05.2008).
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2010). The Global Initiative for Asthma. <http://www.ginasthma.com/> (vizitat 03.04.2011).
9. Hijazi Z., Haider M.Z. Interleukin-4 gene promoter polymorphism [C590T] and asthma in Kuwaiti Arabs. In: Int Arch Allergy Immunol, 2000, vol. 122, nr. 3, p. 190-194.
10. Ilhan N., Kamanli A., Ozmerdivenli R. Variable effects of exercise intensity on reduced glutathione, thiobarbituric acid reactive substance levels, and glucose concentration. In: Arch Med Res, 2004, vol. 35, p. 294-300.

11. Kabesch M. Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy. In: Toxicol. Lett., 2006, vol. 162, p. 43-48.
12. Laing I.A. et al. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. In: Am J Respir Crit Care Med, 2000, vol. 161, p. 124-127.
13. London S.J. Gene-air pollution interactions in asthma. In: Proc. Am. Thorac. Soc., 2007, vol. 4, p. 217-220.
14. López K.I. et al. Genetic diversity of the IL-4, IL-4 receptor and IL-13 loci in mestizos in the general population and in patients with asthma from three subpopulations in Mexico. In: Int J Immunogenet, 2007, vol. 34, nr. 1, p. 27-33.
15. McKeever T. et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. In: Thorax, 2001, vol. 56, p. 758-762.
16. Montano M.M. et al. Transcriptional regulation by the estrogen receptor of antioxidative stress enzymes and its functional implications. In: Oncogene, 2004, vol. 23, p. 2442-2453.
17. Rush J.W., Sandiford S.D. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. In: Clin Biochem, 2003, vol. 36, p. 345-351.
18. Vasilos L., Cojocaru A., Cîrstea O ș.a. Impactul poluării aerului atmosferic în geneza patologiei alergice respiratorii la copii. În: Anale Științifice ale Universității de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2008, vol. 5, p. 162-168.
19. Zhu S. et al. Polymorphisms of the IL-4, TNF-alpha, and Fcepsilon R1beta genes and the risk of allergic disorders in at risk infants. In: Am J Respir Crit Care Med, 2000, vol. 161, p. 1655-1659.

© Tamara Țurcanu

Tamara Țurcanu

PARAMETRII IMUNOLOGICI LA COPII CU INFECȚIE RESPIRATORIE ACUTĂ COASOCIATE CU INFECȚIA HERPETICA.

USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)

SUMMARY

IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN CHILDREN WITH ARI COASSOCIATED WITH HERPES' INFECTION

Key words: *respiratory infections, herpes infections, disorders of immunity.*

Background. *The presence of herpes' infections in parents is a high risk for contagion in children. ARI proceeding against herpes, persistent form, is characterized by severe course. Mixed form of herpes infection (HSV + CMV) is prevalent in most children. ARI combination with HSV + CMV infections of secondary immunodeficiency (lowering of CD-8, CD-4, CD-20, serum IgA fractions and IgG).*

The objective of the study. *Assessing immunological indices in children with acute respiratory infections, serious development coassociated with herpes infection.*

Materials and Methods. *In the study group were included 100 children with acute respiratory infections, serious development, hospitalized in SCMC PMSI no.1, years 2010-2012. Patients were divided into 3 groups according to age: 1- children aged of 0-12 months (18,8%), 2- 12-24 months (62,9%), 3 - 24-36 months (18,3%). Diagnosis of herpes infection was noted by PCR and enzyme immunoassay. Humoral immunity was assessed using the method Mancini, cell immunity with specific monoclonal.*

Positive family epidemiological history at herpes infections was considered for all patients included in the study. Analysis of the results was performed by the method of medical statistics.

Conclusions.

1. *The presence of herpes contaminations in parents is a high risk for infection in children.*
2. *ARI leading to amid herpes infection, causes an imbalance of immune cells which are functional heterogeneity and may lead to immunopathology.*
3. *First of all, it concerns the CD4 + and CD8 + T-lymphocytes in the immune response, that perform, respectively helper and suppressor - cytotoxic function.*
4. *ARI combination with HSV + CMV infections of secondary immunodeficiency, above all, it concerns the CD4 + and CD8 + T-lymphocytes in the immune response, that perform, respectively, helper and suppressor cytotoxic function.*