

## Многофакторный анализ «генеалогических маркеров» у взрослых с первичными иммунодефицитами

М.Л. КАРАКИНА<sup>1–3</sup>, В.Н. ШЕРШНЕВ<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», Екатеринбург, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; <sup>3</sup>ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; <sup>4</sup>ООО «Институт экологии и промышленной безопасности» Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия; <sup>5</sup>ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение родословных взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) и анализ «генеалогических данных» у родственников этих пациентов.

**Материалы и методы.** Проведен генеалогический анализ у 74 взрослых пациентов с ПИД и 200 взрослых без ПИД с исследованием групп признаков у родственников, не менее чем в 4 поколениях, «генеалогические маркеры»: атипичный инфекционно-воспалительный процесс, аллергопатология, аутоиммунные заболевания, наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями, случаи патологии репродуктивной функции, случаи детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний, врожденные пороки развития. В качестве показателя использовали процент родственников с указанными «генеалогическими маркерами» от общего числа родственников в 4 поколениях. Для анализа применяли непараметрические методы: квартильный анализ, корреляционный анализ Спирмена, критерий Манна—Уитни для проверки статистической значимости различий между независимыми группами. Многофакторные модели прогноза строили на основе теории принятия решений (метод Вальда—Байеса) и «деревьев классификации». На первом этапе проведен однофакторный анализ, на основании данных которого проведен корреляционный анализ показателей. Многофакторные модели прогноза строились на основе теории принятия решений и «деревьев классификации».

**Результаты.** Выделены «генеалогические маркеры», проведен их анализ с применением разных статистических методов и сделаны выводы по наиболее прогностически значимым показателям.

**Заключение.** Полученные результаты могут быть рекомендованы для практического применения в целях повышения эффективности при работе с пациентами, имеющими различные иммунопатологические синдромы.

*Ключевые слова:* многофакторный анализ, генеалогические маркеры, родословная, первичные иммунодефициты, атипичный инфекционно-воспалительный процесс.

## Multivariate analysis of genealogical markers in adults with primary immunodeficiencies

M.L. KARAKINA<sup>1–3</sup>, V.N. SHERSHNEV<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia; <sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; <sup>3</sup>Regional Children's Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; <sup>4</sup>Institute of Ecology and Industrial Safety, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia; <sup>5</sup>Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

**Aim.** To study the genealogy of adult patients with primary immunodeficiencies (PID) and to analyze its data in the relatives of these patients.

**Subjects and methods.** A genealogical analysis was carried out in 74 adult patients with PID and 200 adults without this condition, by examining groups of signs in the relatives in at least 4 generations, the genealogical markers were an atypical infectious and inflammatory process; allergic diseases; autoimmune diseases; the presence of relatives with cancers; cases of reproductive dysfunction; deaths from infectious diseases and/or cancers in children; and congenital malformations. The percentage of relatives with the above genealogical markers of the total number of the relatives in 4 generations was used as an indicator. The analysis applied nonparametric methods, such as quartile analysis, Spearman's correlation coefficient, and Mann-Whitney test to verify the statistical significance of differences between the independent groups. Multifactor prediction models were based on the decision theory (Wald-Bayesian analysis) and classification trees. At Stage 1, the investigators made a univariate analysis, the data of which were used to perform a correlation analysis of the indicators. Multifactor prediction models were based on the decision theory (Wald—Bayesian analysis) and classification trees.

**Results.** The genealogical markers were identified and analyzed using different statistical methods and conclusions were made on prognostically significant indicators.

**Conclusion.** The findings may be recommended for practical use in order to enhance the efficiency of work with patients having various immunopathological syndromes.

*Keywords:* multivariate analysis, genealogical markers, genealogy, primary immunodeficiencies, atypical infectious and inflammatory process.

АИВП — атипичный инфекционно-воспалительный процесс  
АИЗ — аутоиммунные заболевания

ВПР — врожденные пороки развития  
ДК — диагностические коэффициенты  
ПИД — первичные иммунодефициты

В клинической практике терапевта могут встречаться пациенты с клиническими проявлениями иммунопатологии. Причиной части из них могут быть генетические дефекты развития и/или функционирования системы иммунитета. Клинически они проявляются не только повышенной восприимчивостью к инфекциям, но и развитием аутоиммунных (АИЗ), аллергических заболеваний и злокачественных опухолей — первичные иммунодефициты (ПИД) [1, 2]. Согласно классификации экспертного комитета по ПИД Международного союза иммунологических сообществ (Expert Committee on Primary Immunodeficiency of the International Union of Immunological Societies — ЕС PID IUIS) число нозологий ПИД, а также известных генетических дефектов, ответственных за развитие данных заболеваний, превышает 280 [3]. И это число с открытием новых генетических дефектов будет увеличиваться.

Большинство известных ПИД описано у детей, однако пациенты с данными заболеваниями могут встречаться в практике терапевта. Важно, что не все ПИД являются тяжелыми и фатальными еще в детском возрасте, что зависит от многих, в том числе генетических, факторов. Взрослых пациентов с ПИД можно разделить на 3 группы:

1) пациенты с некоторыми формами ПИД, которые дебютируют на втором-третьем десятилетии жизни (например, некоторые формы общей вариабельной иммунной недостаточности);

2) пациенты с ПИД, у которых диагноз установлен в детском возрасте, не подвергавшиеся трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;

3) пациенты с ПИД, дебютировавшими в детстве, но установленным диагнозом после 18 лет.

Данное разделение пациентов важно в генетическом, лечебном и прогностическом плане.

В клинической практике нередки ситуации, когда пациент с ПИД наблюдается и лечится у разных специалистов, не имея истинного диагноза в течение многих лет (так называемые клинические маски, когда заболевание протекает с каким-либо иммунопатологическим синдромом: аутоиммунным, лимфопролиферативным, аллергическим, онкологическим и др.).

Учитывая разнообразие форм ПИД, особенности их проявлений, редкость отдельных нозологий и тяжесть клинической манифестации, мы разработали программу выявления данных пациентов среди взрослых. Данная программа включает следующие этапы:

1. Анализ клинических проявлений дебюта ПИД у наблюдаемых больных.

2. Анализ клинических проявлений заболевания у данной группы пациентов.

3. Оценка генеалогических данных у пациентов с ПИД.

Таким образом, сбор и анализ генеалогической информации — важная часть работы этой программы. Одним из ориентиров наследственной патологии является наличие сходных симптомов у родственников больного. Обнаружение одних и тех же признаков заболевания у нескольких членов семьи или родственников может указы-

вать на наследственный характер патологии [4]. При этом выявление единичного случая заболевания в семье не служит основанием для исключения наследственной природы болезни, так как многие наследственные заболевания, особенно моногенные с аутосомно-доминантным типом наследования и хромосомные аномалии часто возникают вследствие вновь возникшей генной мутации (*de novo*) или случайной встречи двух носителей одного и того же рецессивного гена [5, 6]. Кроме того, в семьях пациентов с ПИД могут встречаться лица с отдельными признаками заболевания без полной фенотипической манифестации заболевания (феномен фенотипической изменчивости генетических болезней) [6, 7].

Проводя генеалогический анализ пациентов с ПИД, мы обратили внимание на то, что отдельные фенотипические проявления заболеваний у родственников данных пациентов встречаются чаще остальных. Поэтому мы сформировали группы таких проявлений и обозначили их как группы «генеалогических маркеров», а именно:

1) клинические проявления иммунопатологии:

— инфекционные — наличие родственников с тяжелыми инфекционными заболеваниями в анамнезе (например, сепсис, тяжелая пневмония, энцефалит, гнойные заболевания внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и др.) и/или их повторяемость, множественность локализации, торпидность к стандартной терапии, сочетаемость с другими иммунопатологическими процессами, которому мы дали рабочее название «атипичный инфекционно-воспалительный процесс» — АИВП [8, 9];

— аутоиммунные — наличие родственников с заболеваниями аутоиммунного генеза;

— опухолевые — наличие родственников со злокачественными новообразованиями различной локализации и этиологии;

— аллергические — наличие родственников с аллергическими заболеваниями.

2) клинические проявления наследственной патологии:

— патология репродукции — наличие родственников с заболеваниями, приводящими к нарушениям репродуктивной функции;

— врожденные пороки развития (ВПР);

— случаи детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний;

— опухоли — наличие родственников со злокачественными новообразованиями различной локализации и этиологии.

Целью данной работы стало исследование родословных взрослых пациентов с ПИД и анализ «генеалогических данных» у родственников этих пациентов.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находятся 94 взрослых пациента с ПИД (табл. 1) [10]. Нозологический диагноз ПИД устанавливали согласно действующей классификации ЕС PID IUIS (2013) [3]. Для статистического анализа отобраны 74 (78,7% от общего числа пациентов с ПИД) пациента. Из общей выборки удалены записи

Контактная информация:

Каракина Марина Леонидовна — н.с. ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН»; e-mail: mkarakina@gmail.com, marina.karakina2015@yandex.ru

Сведения об авторах:

Шершнев Виктор Николаевич — в.н.с. ООО «Институт экологии и промышленной безопасности УрО РАН»

Таблица 1. Распределение взрослых с ПИД в регистре Свердловской области

Нозология ПИД	Число пациентов		
	общее	мужчины	женщины
I. Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом:			
гипер-IgE синдром (ГИГЕ)	4	2	2
атаксия-телеангиэктазия (АТАЭ)	1	1	—
синдром Ди Джорджи (СДД)	1	—	1
II. Преимущественные дефекты антителообразования:			
агаммаглобулинемия (АГГ)	8	7	1
общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)	21	5	16
селективный дефицит IgA (СДИgA)	44	21	23
синдром Гуда	1	—	1
III. Болезни иммунной дисрегуляции:			
аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС)	1	1	—
IV. Врожденные дефекты фагоцитов и/или их функций:			
хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	2	1	1
врожденная нейтропения (ВН)	1	1	—
V. Дефекты комплемента:			
наследственный ангионевротический отек (НАО)	9	3	6
VI. Неверифицированный ПИД:	1	1	—
Итого	94	43	51

20 пациентов с неполными данными и из групп «Дефекты комплемента» и «Неверифицированный ПИД», которые отличаются от других групп по ряду анамнестических данных и клинических проявлений их заболевания. Данные 74 пациента с ПИД составили 1-ю группу. Во 2-ю группу вошли 200 взрослых без ПИД.

У всех 274 человек проведен генеалогический анализ с исследованием указанных групп признаков у родственников, не менее чем в 4 поколениях, — «генеалогические маркеры»: АИВП, аллергия, АИЗ, наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями, случаи патологии репродуктивной функции, случаи детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний, ВПР. В качестве исследуемого показателя использовали процент родственников с указанными «генеалогическими маркерами» от общего числа родственников в 4 поколениях. Оценены 274 родословные, общее число родственников пациентов с ПИД составило 861 (в среднем 11,6 на 1 человека), а число родственники лиц без ПИД 3443 (в среднем 17,2 на 1 человека).

Для анализа данных показателей важно, что их функции распределения резко асимметричны. Поэтому использовались непараметрические методы: квартильный анализ, корреляционный анализ Спирмена, критерий Манна—Уитни для проверки статистической значимости различий между независимыми группами. Многофакторные модели прогноза строили на основе теории принятия решений (метод Вальда—Байеса в Microsoft Excel) и деревьев классификации (непараметрические методы, модель C&R в Statistica for Windows) [11, 12].

## Результаты

**Квартильный анализ «генеалогических маркеров».** Согласно проведенному статистическому анализу 75% пациентов с ПИД имели родственников с АИВП, при этом у 50% число таких родственников варьировало от 10 до 100%, а у 25% достигало 10% в разных семьях (табл. 2). В группе лиц без ПИД только около 10% имели таких родственников, их число варьировало от 10 до 20%. У 75% пациентов с ПИД имелись родственники с АИЗ, их число в разных семьях было от 10 до 40%. У 1/4 лиц без ПИД также имелись родственники с аутоиммунной патологией, но

число таких родственников не превышало 15%. У 99% пациентов с ПИД имелись родственники с аллергопатологией. У 1/3 из них число таких родных превышало 10%. Во 2-й группе родственников с аллергопатологией имели 98% лиц, однако только у 11% число таких родственников превысило 10%. Проведенный статистический анализ в группах пациентов с ПИД и лиц без ПИД по наличию родственников с опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной функции различий не выявил ( $p=0,33$  и  $p=0,89$  соответственно). Таким образом, однофакторный анализ каждого «генеалогического маркера» показал значение таких показателей, как АИВП, аллергические заболевания и АИЗ у родственников при подозрении на ПИД, и наименьшее значение наличия родственников с опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной функции [11].

### Многофакторный анализ «генеалогических маркеров».

Несмотря на то что оценка каждого «генеалогического маркера» важна при проведении анализа у пациентов с ПИД и лиц без ПИД, в семьях нередко встречаются разные маркеры и их разные сочетания. Поэтому мы провели корреляционный анализ между группами «генеалогических маркеров» у пациентов с ПИД и лиц без ПИД [12, 13].

### Корреляционный анализ «генеалогических маркеров».

Для данного анализа выбраны корреляции «генеалогических маркеров» с прогностически наиболее значимым при проведении однофакторного анализа показателем — «наличие родственников с АИВП», а также с показателем «случаи детских смертей», так как данный показатель имел наибольшее максимальное значение на первом этапе нашего анализа (табл. 3). Наиболее важной является связь случаев детских смертей с ВПР ( $R=0,36$ ), что объясняется тяжелыми генетическими дефектами, несовместимыми с жизнью, и фатальными еще в детском возрасте, а также корреляция АИВП ( $R=0,34$ ) с АИЗ ( $R=0,32$ ). Наличие в одной родословной данных «генеалогических мар-

**Таблица 2.** Квартильный анализ «генеалогических маркеров» и сравнение групп по критерию Манна—Уитни

Группа «генеалогических маркеров»	1-я группа (n=74)			2-я группа (n=200)			p (критерий Манна—Уитни)
	med	max	upQ	med	max	upQ	
АИВП	10,6	100	25	0	22,2	0	00
Аллергопатология	0	100	16,7	0	36,4	4,1	00
АИЗ	2,7	40	12,5	0	14,3	0	00
Злокачественные новообразования	0	35,7	9,1	0	33,3	7,7	0,87
Случаи детских смертей	0	150	4,1	0	22,2	0	00
Патологии репродукции	0	100	0	0	33,3	0	0,18
ВПР	0	50	0	0	11,1	0	00

*Примечание.* Данные представлены в виде числа (в %) родственников с данным типом патологии. med — медиана, max — максимальное значение, upQ — верхний квартиль. Минимум и нижний квартиль для всех параметров равны нулю.

**Таблица 3.** Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена «генеалогических маркеров» у пациентов с ПИД и лиц без ПИД

Группа «генеалогических маркеров», %	Корреляции с показателем АИВП	Корреляции с показателем «Случаи детских смертей»
АИВП	—	0,34 (p=0,000)
Аллергопатология	0,26 (p=0,000)	0,21 (p=0,001)
АИЗ	0,31 (p=0,000)	0,32 (p=0,000)
Злокачественные новообразования	0,03 (p=0,658)	0,14 (p=0,021)
Случаи детских смертей	0,34 (p=0,000)	—
Патологии репродукции	0,09 (p=0,153)	0,16 (p=0,007)
Врожденные пороки развития	0,21 (p=0,000)	0,36 (p=0,000)

*Примечание.* p — для коэффициента корреляции.

**Таблица 4.** Диагностические коэффициенты, чувствительность и специфичность «генеалогических маркеров»

Группа «генеалогических маркеров»	Диагностические коэффициенты		Чувствительность, %	Специфичность, %
	да	нет		
АИВП	0,69	-0,44	69	86
Аллергопатология	0,26	-0,15	49	73
АИЗ	0,71	-0,27	51	90
Злокачественные новообразования	-0,06	0,05	41	54
Случаи детских смертей	0,71	-0,12	28	95
Патология репродуктивной функции	0,10	-0,03	24	81
ВПР	0,56	-0,08	22	94

керов» может свидетельствовать о наследственном характере иммунопатологии.

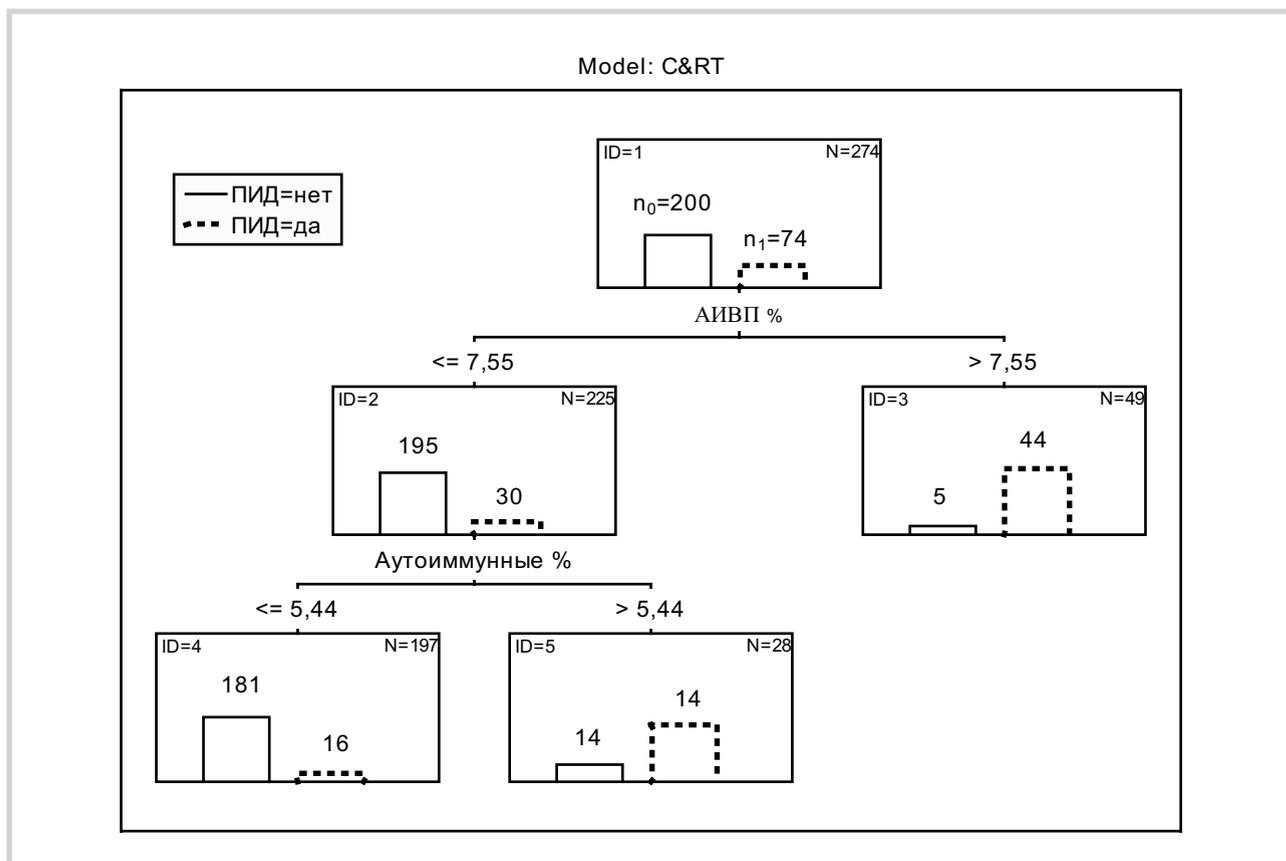
Кроме того, мы использовали модели статистической диагностики, позволяющие предположить наследственный генез иммунопатологии и ПИД. В этих моделях учитываются все «генеалогические маркеры», а также определяется вклад отдельных маркеров в диагностику. При выборе многомерных диагностических моделей решающих правил использован принцип простоты использования в клинической практике.

**Метод Вальда—Байеса.** Данный метод диагностики основан на последовательном анализе по Вальду и Байесу [14, 15]. При оценке родословных определяли долю пациентов, у которых процент родственников с «генеалогическими маркерами» больше нуля и равен нулю. Для каждого маркера вычисляли диагностические коэффициенты (ДК), чувствительность, специфичность и информативность (табл. 4, 5).

**Таблица 5.** Информативность «генеалогических маркеров»

Группа «генеалогических маркеров»	Информативность
АИВП	3,11
Аллергопатология	0,44
АИЗ	2,02
Злокачественные новообразования	0,03
Случаи детских смертей	0,95
Патологии репродукции	0,03
ВПР	0,50

Сумма ДК минимального числа маркеров у данного пациента определяет вероятность развития заболевания. Чем больше сумма, тем больше вероятность ПИД у пациента. Отрицательные значения ДК уменьшают вероятность появления ПИД. Число необходимых маркеров



**Дерево классификации пациентов по группам ПИД=да и ПИД=нет с использованием «генеалогических маркеров».**

$n_0$  — число пациентов из группы ПИД=нет,  $n_1$  — число пациентов из группы ПИД=да для вершины D=1. Для остальных вершин те же обозначения.

определяется значением диагностических порогов, связанных с чувствительностью и специфичностью данной процедуры. Показатель специфичности — это доля здоровых, которые не являются носителем маркера, а показатель чувствительности — доля носителей маркера среди больных. Таким образом, наличие в родословной чувствительных «генеалогических маркеров» позволяет предположить наследственный характер иммунопатологии, а наличие специфических — избежать гипердиагностики. Наиболее чувствительными были такие показатели, как наличие родственников с АИВП (0,69) и АИЗ (0,71), наиболее специфичными — случаи детских смертей в семье от инфекционных и/или онкологических заболеваний (0,94), а также наличие родственников с ВПР (0,93) (см. табл. 4).

В случаях, когда рассматриваются несколько признаков, проводят оценку их информативности с помощью информационной меры Кульбака. Полученные значения информативности используются для ранжирования и отбора наиболее информативных маркеров в целях последовательной диагностической процедуры [12, 13]. В нашей работе наиболее информативными были наличие родственников с АИВП (информативность 3,11) и АИЗ (информативность 2,02) (см. табл. 5).

**Метод «деревьев классификации».** Построение «деревя классификации» — один из наглядных методов получения прогноза [16, 17]. В данном случае оно позволяет прогно-

зировать значение сочетания тех или иных «генеалогических маркеров» у лиц с ПИД. Простейшее решающее правило (см. рисунок) имеет всего 2 ветвления.

Решающее правило для процедуры прогноза ПИД: если у данного пациента число родственников с АИВП не более 7,55% и с АИЗ не более 5,44% в той же самой родословной, то высока вероятность отсутствия ПИД у пациента. Иначе высока вероятность диагностики АИЗ (примечание: при чувствительности 78,4%, специфичности 90,5%, оценки риска неправильного прогноза 17,7% со стандартной ошибкой 2,7%).

Результаты прогноза для обучающей выборки и кросс-проверки представлены на табл. 6. Статистически значимых различий между обучением и тестом не наблюдается, поэтому полученное решающее правило является корректным. Дополнительная проверка проводилась методом деления выборки. В контрольную выборку случайным образом отобраны 30% пациентов из каждой группы. Получены следующие результаты: обучение (чувствительность 75,0%, специфичность 92,1%), контроль (чувствительность 81,8%, специфичность 90%).

### Обсуждение

Диагностика ПИД сложна у пациентов любого возраста. У взрослых пациентов мы, как правило, имеем дело не только с моногенными расстройствами, наследование

Таблица 6. Классификационная матрица для дерева классификаций

	Обучающая выборка		Кросс-проверка	
	ПИД=нет	ПИД=да	ПИД=нет	ПИД=да
ПИД=нет	181	16	178	18
ПИД=да	19	58	22	56
	Чувствительность 78,4% Специфичность 90,5%		Чувствительность 75,7% Специфичность 89%	

*Примечание.* По строкам — прогнозируемые значения, по столбцам — наблюдаемые. Априорные вероятности и стоимость ошибки классификации в обеих группах одинаковые.

которых подчиняется законам Менделя, но и с другими генетическими механизмами. Это не может не накладывать отпечаток на клинические особенности течения ПИД у взрослых, наличие «клинических масок», тяжесть заболевания и прогноз, а также на генеалогические данные пациента. Проблема выявления ПИД у взрослых в связи с этим стоит наиболее остро. Поэтому нами разработана целая программа раннего выявления ПИД у взрослых. Настоящая работа является частью этой программы. Проведенный нами анализ родословных у взрослых с ПИД позволил выделить группу «генеалогических маркеров», определив значение каждого из них, и их сочетаний при выявлении таких пациентов.

В терапевтической практике мало уделяется внимания составлению родословных пациентов, выявлению наследственной природы заболевания, характера наследования болезни. Нередко происходит девальвация генеалогического анализа, данные о родственниках собираются только в контексте заболевания пациента. Это касается как редких болезней, так и широко распространенных. Ввиду того что ПИД — это группа заболеваний, для которых знание генетических дефектов имеет большое значение в клиническом, терапевтическом и прогностическом плане, генеалогический анализ при выявлении и подозрении на ПИД исключительно важен. Для настоящего анализа генеалогических данных у пациентов с ПИД мы выбрали наиболее широкий спектр сведений, которые могут отражать общие фенотипические проявления различных ПИД. Часть этих проявлений могут встречаться при других наследственных болезнях [4—6].

Кроме того, результаты исследования генеалогических данных у взрослых с ПИД будут отличаться от результатов подобного исследования у детей, что связано с возрастными особенностями фенотипических проявлений ПИД (возраст возникновения болезни, нозологии ПИД и как следствие тяжесть клинических симптомов, вероятность летального исхода в детском возрасте) [1, 5, 17].

Вследствие сложного сочетания разных «генеалогических маркеров» в родословных пациентов с ПИД мы

применили статистические методы многофакторного анализа. Полученные результаты не только помогут врачу предположить наследственный характер иммунопатологии, наличие у пациента ПИД, но и обратиться к вопросам генетики наследственных заболеваний. В настоящее время известно, что геном человека содержит около 20 тыс. генов [5, 6, 18]. Половина из них так или иначе отвечает за развитие и функционирование иммунной системы [5, 6, 18]. В настоящее время описано около 300 генетических дефектов, ведущих к развитию ПИД. Таким образом, большая часть дефектов иммунной системы пока неизвестна. Более того, учитывая такое большое количество генов, ответственных за развитие и функционирование иммунной системы, а также нормальный мутационный процесс у человека, можно предположить наличие дефектов иммунной системы у любого. Клинические проявления такого дефекта могут иметь различную тяжесть (от полного отсутствия до тяжелых форм), могут проявляться в любом возрасте и быть индуцированы и/или супрессированы внутренними или внешними факторами.

## Заключение

Проведение генеалогического анализа — важный этап работы с пациентами, имеющими клинические проявления иммунопатологии. Сбор и анализ генеалогических маркеров позволяет предположить наследственный генез иммунопатологии у пациента. Наиболее значимым для наследственного характера иммунопатологии является наличие в одной родословной родственников с АИВП, АИЗ. Важным является наличие случаев детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний в родословной.

Полученные в ходе работы результаты могут быть рекомендованы для практического применения в целях повышения эффективности при работе с пациентами, имеющими различные иммунопатологические синдромы.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты*. М.: Медпрактика-М; 2005.
2. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007;317:617–626. doi:10.1126/science.1142963.
3. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley MH, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang MLK. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for

- Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5:1-33.  
doi:10.3389/fimmu.2014.00162.
4. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. *Клиническая генетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
  5. *Генетика человека по Фогелю и Монтулски. Проблемы и подходы*. Под ред. Спейчер М.Р., Антонаракис С.Е., Монтулски А.Г. Пер. с англ. Латыпов А.Ш. 4-е издание. СПб.: Изд-во Н-Л; 2013.
  6. Бочков Н.П., Пузырев В.П. *Наследственные болезни. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
  7. *Наследственные болезни в популяциях человека*. Под ред. Гинтера Е.К. М.: Медицина; 2002.
  8. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Истомина Е.Л. Иммунопатологические процессы при первичных иммунодефицитах. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2014;3(49):29-30.
  9. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии. *Медицинская иммунология*. 2010;6:485-496.
  10. Бельтюков Е.К., Виноградов А.В., Тузанкина И.А., Каракина М.Л. Об организации специализированной медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «Аллергология и иммунология». *Российский иммунологический журнал*. 2014;3:482-484.
  11. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Шершнев В.Н. Анализ генетических данных у взрослых с первичными иммунодефицитами. *Пульмонология*. 2015;2:205-210.
  12. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1999.
  13. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. 3-е изд. М.: Медиа Сфера; 2006.
  14. Гублер Е.В. *Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии*. М.: Медицина; 1990.
  15. Патент РФ на изобретение №2357655/ 26.01.2009. Аронскинд Е.В., Шершнев В.Н. Способ прогнозирования спастических форм детского церебрального паралича доношенных детей. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2357655>.
  16. Breiman L, Friedman JH, Olshen R, Stone CJ. *Classification and regression trees*. Monterey, CA: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software; 1984.
  17. Загоруйко Н.Г. *Прикладные методы анализа данных и знаний*. Новосибирск: ИМ СО РАН; 1999.
  18. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство*. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Поступила 28.05.2015