

Многофакторный анализ «генеалогических маркеров» у взрослых с первичными иммунодефицитами

М.Л. КАРАКИНА^{1–3}, В.Н. ШЕРШНЕВ^{4,5}

¹ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», Екатеринбург, Россия; ²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ⁴ООО «Институт экологии и промышленной безопасности» Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия; ⁵ФГАОУ 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^{1–3}, V.N. SHERSHNEV^{4,5}

¹Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia; ²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ³Regional Children's Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ⁴Institute of Ecology and Industrial Safety, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia; ⁵Ural 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 вариабельная 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.

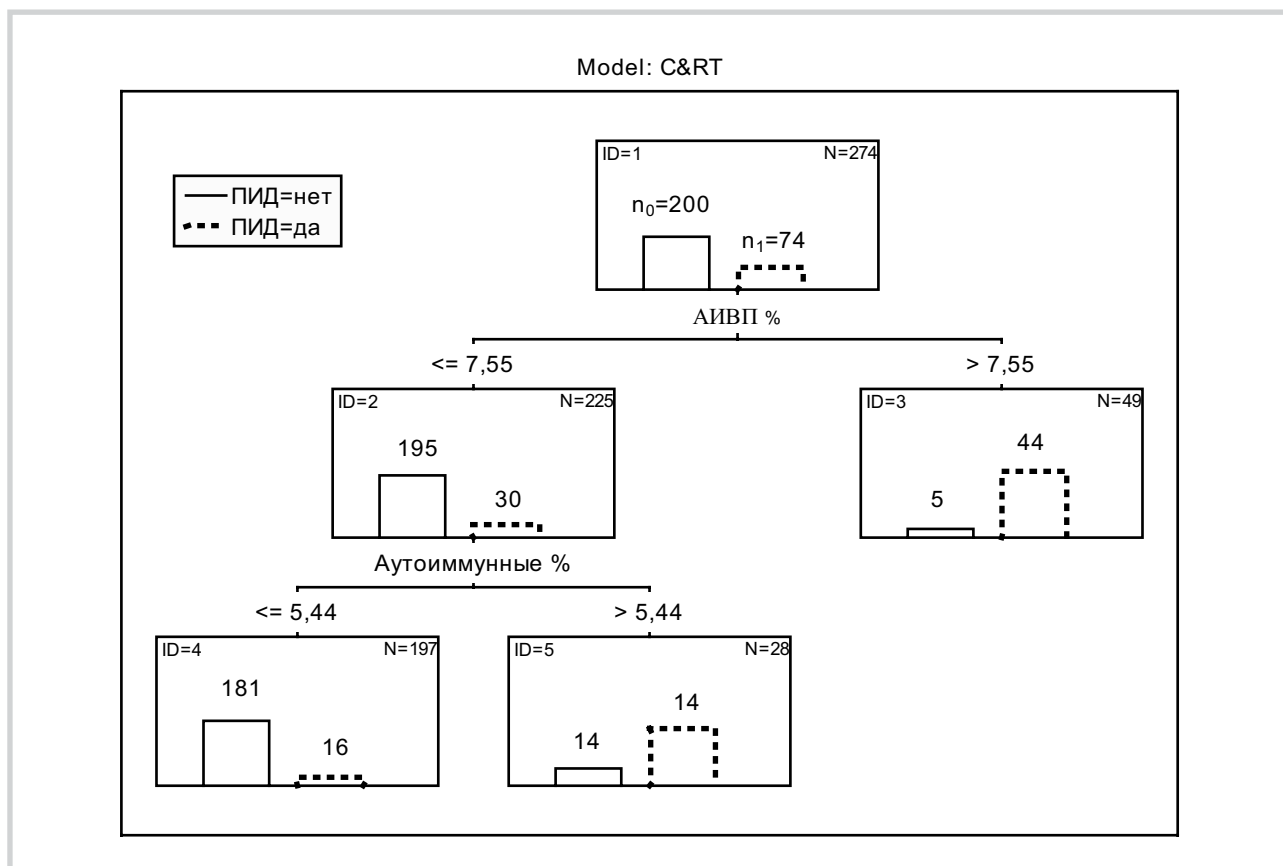
Кроме того, мы использовали модели статистической диагностики, позволяющие предположить наследственный генез иммунопатологии и ПИД. В этих моделях учитываются все «генеалогические маркеры», а также определяется вклад отдельных маркеров в диагностику. При выборе многомерных диагностических моделей решающих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