

Анализ генеалогических данных у взрослых с первичными иммунодефицитами

М.Л.Каракина^{1,3,4}, В.Н.Шершнев², И.А.Тузанкина^{1,4}

1 – ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН: 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106;

2 – ФГБУН "Институт промышленной экологии" Уральского отделения РАН: 620219, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 20а;

3 – ГОБУЗ Свердловской области "Областная детская клиническая больница № 1": 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32;

4 – ГОБУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница № 1": 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Резюме

В клинической практике недостаточно внимания уделяется составлению родословных пациентов, выявлению наследственной природы заболевания, характера наследования болезни. Это касается как редких, так и широко распространенных болезней. При этом генеалогический анализ при выявлении и подозрении на первичный иммунодефицит (ПИД) исключительно важен как в клиническом, так и в прогностическом плане. Проведено сравнение генеалогических данных у родственников пациентов с ПИД и без такового.

Ключевые слова: генеалогические данные, родословные, генеалогический анализ, взрослые, первичные иммунодефициты.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-205-210

Genealogy data analysis in adults with primary immunodeficiency

M.L.Karakina^{1,3,4}, V.N.Shershnev², I.A.Tuzankina^{1,4}

1 – Federal Institution "Institute of Immunology and Physiology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science: 106, Pervomayskaya ul., Ekaterinburg, 620049, Russia;

2 – Federal Institution "Institute of Industrial Ecology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science: 20a, Sofi Kovalevskoy ul., Ekaterinburg, 620219, Russia;

3 – State Institution "Regional Pediatric Clinical Hospital N1": 32, S. Deryabinoy ul., Ekaterinburg, 620149, Russia;

4 – State Institution "Sverdlovsk Regional Clinlcal Hospital N1": 185, Volgogradskaya ul., Ekaterinburg, 620102, Russia

Summary

This study was aimed at analysis of pedigrees of adult patients with primary immunodeficiency (PID). *Methods.* We examined 94 adults with primary immunodeficiency and 217 adults without this disease. Genealogy analysis was made at least for four generations in all patients. *Results.* Relatives of most PID patients (75 %) had autoimmune disorders. Relatives of near all (99 %) of PID patients had allergic diseases. Sixty nine per cent of PID patients had cases of infant death due to infectious or oncological diseases in ancestors. *Conclusion.* Genealogy analysis of patients with confirmed or suspected PID could be an important diagnostic measure. Data about relatives with atypical infectious, inflammatory or autoimmune diseases are the most valuable.

Key words: genealogy data, pedigrees, genealogy analysis, adult, primary immunodeficiency.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярные или органические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся инфекционными процессами, аутоиммунными заболеваниями (АЗ) и повышенной склонностью к развитию новообразований [1, 2].

История понимания ПИД как генетически опосредованных болезней начинается с 1956 г. [3, 4], когда накопились сведения о пациентах с агаммаглобулинемией (болезнь Брутона – первый описанный ПИД, 1952) [5] и был сделан вывод об X-сцепленном наследовании заболевания, аналогично гемофилии [3, 4, 6]. По результатам независимых друг от друга 2 исследований продемонстрировано (1993),

что данное заболевание является следствием мутаций в гене тирозинкиназы, которая впоследствии получила название тирозинкиназы Брутона [7, 8]. Экспертным комитетом по ПИД Международного союза иммунологических сообществ (*Expert Committee on Primary Immunodeficiency of the International Union of Immunological Societies – EC PID IUIS*) усовершенствована классификация ПИД (2013), названная самым полным каталогом ПИД. В данную классификацию включены не только распределение нозологий по группам, но и известные генетические дефекты, тип наследования, основные иммунологические и неиммунологические фенотипические проявления, ассоциированные с ПИД [9]. Число нозологий ПИД, а также известных генетических дефектов, ответственных за развитие данных заболеваний, в этой классификации превысило 250 наимено-

ваний. С открытием новых генетических дефектов это число будет увеличиваться. Согласно данной классификации, подавляющее большинство ПИД – моногенные заболевания, поэтому сбор генеалогической информации – важный этап работы с данными пациентами.

На рис. 1 приведена родословная семьи, в которой выявлено 3 случая одного из ПИД – синдрома ДиДжорджи (СДД) (синдром делеции хромосомы 22 – СДХ22).

При анализе родословных ставятся следующие задачи:

- выявление наследственного характера признака. 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 указывать на наследственный характер патологии;
- установление типа наследования [10].

При этом выявление единичного случая заболевания в семье еще не служит основанием для исключения наследственной природы болезни, т. к. многие наследственные заболевания (особенно моногенные с аутосомно-доминантным типом наследования и хромосомные аномалии) часто возникают вслед-

ствие вновь возникшей генной мутации (*de novo*) или случайной встречи 2 носителей одного и того же рецессивного гена [10, 11].

Кроме того, в семьях пациентов с ПИД могут встречаться лица с отдельными признаками заболевания без полной фенотипической манифестации заболевания (феномен фенотипической изменчивости генетических болезней) [11].

При проведении генеалогического анализа у пациентов с ПИД уделялось внимание отдельным фенотипическим проявлениям заболеваний у их родственников, встречающимся чаще остальных. Проявления заболеваний распределены по группам и обозначены как группы генеалогических данных:

- наличие родственников с тяжелыми инфекционными заболеваниями в анамнезе (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 (рабочее название – атипичный инфекционно-воспалительный процесс – АИВП) [12, 13];
- наличие родственников с аллергической патологией (АП);

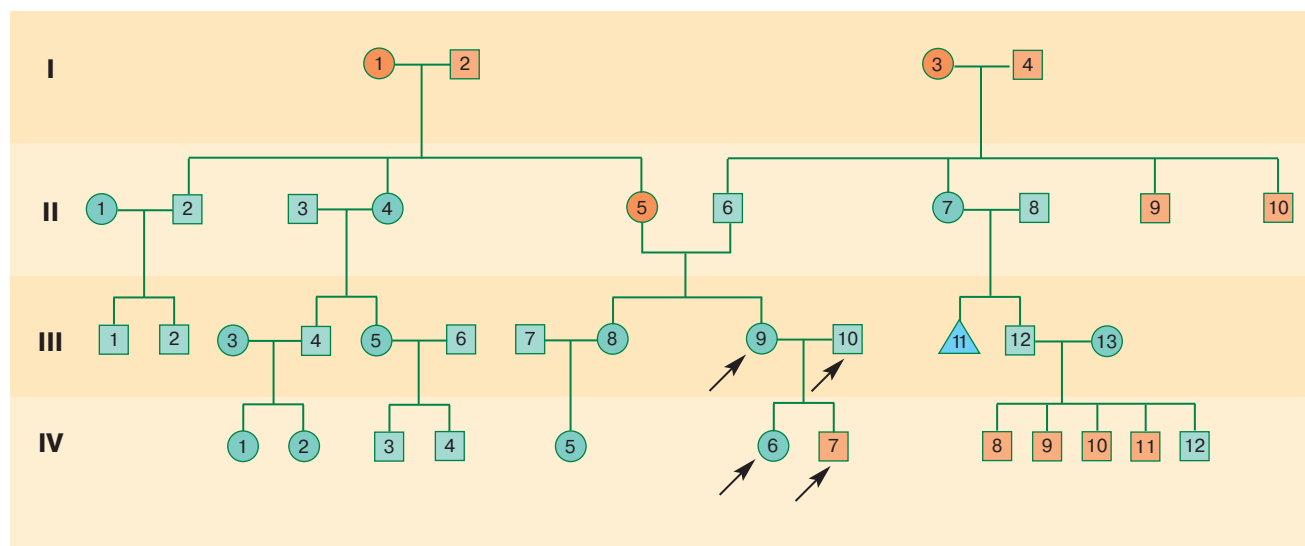


Рис. 1. Родословная семьи К.

Примечание: IV.3 – мальчик 5 лет с синдромом Дауна и детским церебральным параличом; IV.5 – девушка 18 лет с рецидивирующим фурункулезом; IV.6 – девочка 1 г. 3 мес. с синдромом ДиДжорджи (синдром делеции 22-й хромосомы); IV.7 – мальчик с синдромом ДиДжорджи, умер в 8 мес.; IV.8–IV.11 4 мальчика, умерли в возрасте до 1 года от неизвестных причин, родились и жили в Семипалатинске (Казахстан); IV.12 – мужчина 22 лет с гипофизарным нанизмом; III.8 – женщина 36 лет с врожденным пороком сердца (дефект межпредсердной перегородки), сибс пациентки с синдромом ДиДжорджи; III.9 – женщина 34 лет с синдромом ДиДжорджи; III.10 – мужчина 36 лет, отец детей с синдромом ДиДжорджи; III.11 – выкидыш на сроке 12 нед.; II.2 – мужчина 65 лет с ВПС; II.4 – женщина 62 лет с сахарным диабетом; II.5 – женщина, страдала ишемической болезнью сердца, АВ-блокада, установлен кардиостимулятор, умерла от инсульта в 65 лет, мать пациентки с синдромом ДиДжорджи; II. 9–II.10 – погибли на войне; I.1 – женщина, умерла от инсульта в 83 года; I.2 – мужчина, умер от рака желудка в 60 лет; I.3–I.4 – умерли в возрасте старше 60 лет от неизвестных причин. У остальных членов семьи данные о наличии патологии отсутствуют. Мать (III.9) из находящейся под наблюдением семьи родилась и выросла в Казахстане (Семипалатинск). Данные о родственниках отца (III.10) отсутствуют, поскольку он вырос сиротой в Камышловое (Свердловская обл.).

Figure 1. A family tree of the family K.

Notes: IV.3, a 5-yr male with Down's syndrome and cerebral palsy; IV.5, a 18-yr female with recurrent furunculosis; IV.6, a female of 1 year 3 months old with DiGeorge syndrome (22q11 deletion); IV.7, a male with DiGeorge syndrome who died at the age of 8 months; IV.8 to IV.11, four males who were born and lived at Semipalatinsk (Kazakhstan) and died of unknown reasons at less than 1 year of age; IV.12, a male of 22 years old with pituitary dwarfism; III.8, a female of 36 years old with congenital heart disease (atrial septal defect), a sib of a female with DiGeorge syndrome; III.9, a female of 34 years old with DiGeorge syndrome; III.10, a male of 36 years old who is a father of children with DiGeorge syndrome; III.11, a miscarriage at 12 weeks; II.2, a male of 65 years old with congenital heart disease; II.4, a female of 62 years old with diabetes mellitus; II.5, a female with ischaemic heart disease, atrioventricular block and implanted cardiac pacemaker, a mother of a female with DiGeorge syndrome, died of stroke at the age of 65; II.9 and II.10 died at a war; I.1, a female who died of stroke at the age of 83; I.2, a male who died of gastric cancer at the age of 60; I.3 and I.4 died of unknown reasons at the age more than 60. There is no information about diseases of other family members. Mother (III.9) was born and raised at Semipalatinsk. There is no information of the father's (III.10) relatives as he was an orphan raised at Kamyshev town, Sverdlovsk region.

Таблица 1
 Распределение взрослых с ПИД в регистре Свердловской области
 Table 1
 Distribution of adults patients with PID in a register of Sverdlovsk region

Нозологии ПИД	Число пациентов		
	всего	мужчины	женщины
I Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом			
Гипер-IgE-синдром	4	2	2
Атаксия / телеангиэктазия	1	1	–
СДД	1	–	1
II Преимущественные дефекты антителообразования			
Агаммаглобулинемия	8	7	1
Общая переменная иммунная недостаточность	21	5	16
Селективный дефицит IgA	44	21	23
Синдром Гуда	1	–	1
III Болезни иммунной дисрегуляции			
Аутоиммунный лимфолиферативный синдром	1	1	–
IV Врожденные дефекты фагоцитов и / или их функций			
Хроническая гранулематозная болезнь	2	1	1
Врожденная нейтропения	1	1	–
V Дефекты комплемента			
Наследственный ангионевротический отек	9	3	6
VI Дефекты врожденного иммунитета			
Макроглобулинемия Вальденстрема	1	1	–
Итого	94	43	51

Примечание: Ig – иммуноглобулин.

- наличие родственников с АЗ;
- наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями;
- случаи патологии репродукции;
- случаи детских смертей от инфекционных и / или онкологических заболеваний;
- случаи врожденных пороков развития (ВПР) [14, 15].

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

Материалы и методы

В исследовании ($n = 311$) под наблюдением находилось взрослых пациентов с ПИД ($n = 94$; 1-я группа) (табл. 1). Нозологический диагноз ПИД устанавливался согласно действующей классификации ЕС PID IUIS (2013) [9]; 2-ю группу составили взрослые лица без ПИД ($n = 217$).

У всех участников исследования был проведен генеалогический анализ с исследованием указанных групп признаков у ≥ 4 поколений родственников – генеалогические данные: АИВП, АП, АЗ, наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями, случаи патологии репродукции, детских смертей от инфекционных и / или онкологических заболеваний, ВПР. В качестве показателя использовался процент родственников с указанными генеалогическими данными от общего числа родственников 4 поколений.

Для анализа показателей в группах использовался квартильный анализ, проверка значимости различий между независимыми группами проводилась по

непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса. При уровне значимости критерия различия групп $< 0,05$ считались статистически значимыми. Для анализа данных использовались пакеты прикладных программ *Statistica 7.0 for Windows* и *Microsoft Office Excel* [16, 17].

Результаты и обсуждение

Проанализировано 311 родословных ($n = 5\,284$), из них 981 (18,6 %) – родственники пациентов с ПИД, 4 305 (81,4 %) – без такового.

Согласно результатам статистического анализа, у 75 % пациентов с ПИД имелись родственники с АИВП, при этом у 50 % из них число таких родственников составило 10–100 %, а у 25 % достигало 10 % в разных семьях. В группе лиц без ПИД только у ≈ 10 % имелись такие родственники (10–20 %) (рис. 2).

У 75 % пациентов с ПИД имелись родственники с АЗ, их число в разных семьях составило 10–40 %. У 25 % лиц без ПИД также имелись родственники с аутопатологией, но их число не превышало 15 % (рис. 3).

У 99 % пациентов с ПИД имелись родственники с АП (у $1/3$ из них > 10 %). Во 2-й группе родственники с АП имелись у 98 %, однако только у 11 % число таковых превысило 10 % (рис. 4).

У $1/3$ пациентов с ПИД в родословных отмечены случаи детских смертей от инфекционных и / или онкологических заболеваний, их число достигало 69 %. У $1/3$ лиц без ПИД при генеалогическом анализе также были установлены подобные случаи, но их число не превышало 25 % ($p = 0,0001$).

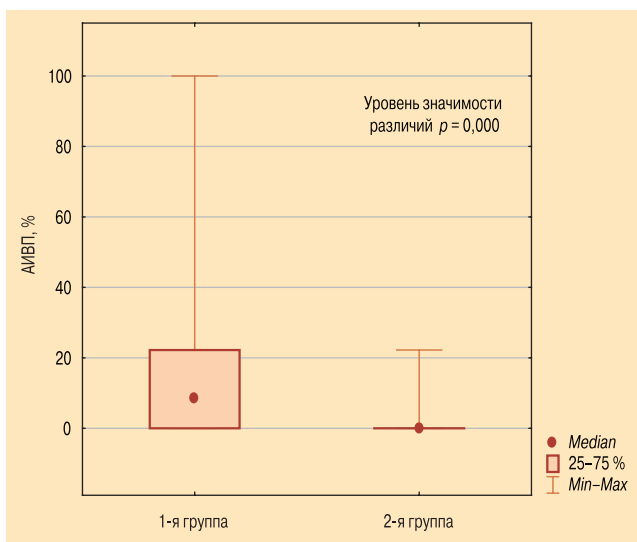


Рис. 2. Распределение родственников с АИВП у пациентов с ПИД и без такового

Примечание: отличия групп статистически значимы, $p \leq 0,001$.

Figure 2. Distribution of patients' with and without PID relatives with atypical infectious and inflammatory disease

В родословных лиц 1-й и 2-й групп отмечались случаи ВПР (по 10 %), однако в 1-й группе их число достигало 69 %, а во 2-й — не превысило 25 % ($p = 0,0002$).

При статистическом анализе наличия родственников с опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной системы в группах пациентов с ПИД и без такового различий не выявлено ($p = 0,3330$ и 0,89 соответственно).

Кроме того, у пациентов с ПИД и без такового оценивался удельный вес родственников без указанных генеалогических данных по группам (табл. 2).

Следовательно, доля пациентов, у которых совсем не было родственников с оцениваемыми генеалогическими данными, в группе лиц без ПИД была выше. При этом статистических различий между

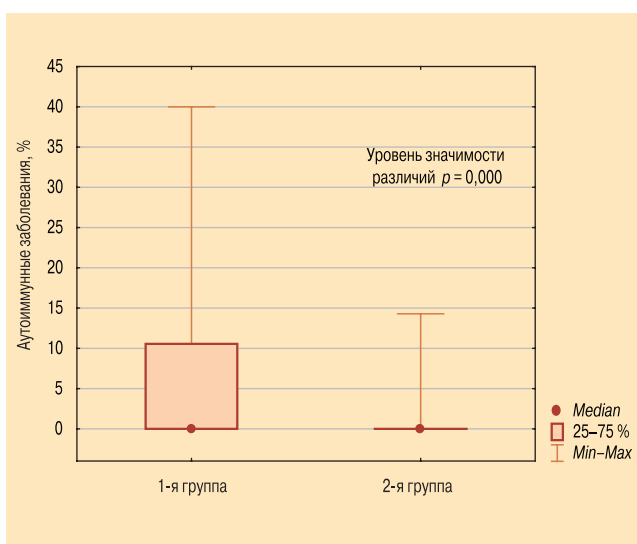


Рис. 3. Распределение родственников с АЗ у пациентов с ПИД и без такового

Примечание: отличия групп статистически значимы $p \leq 0,001$.

Figure 3. Distribution of patients' with and without PID relatives with autoimmune disease

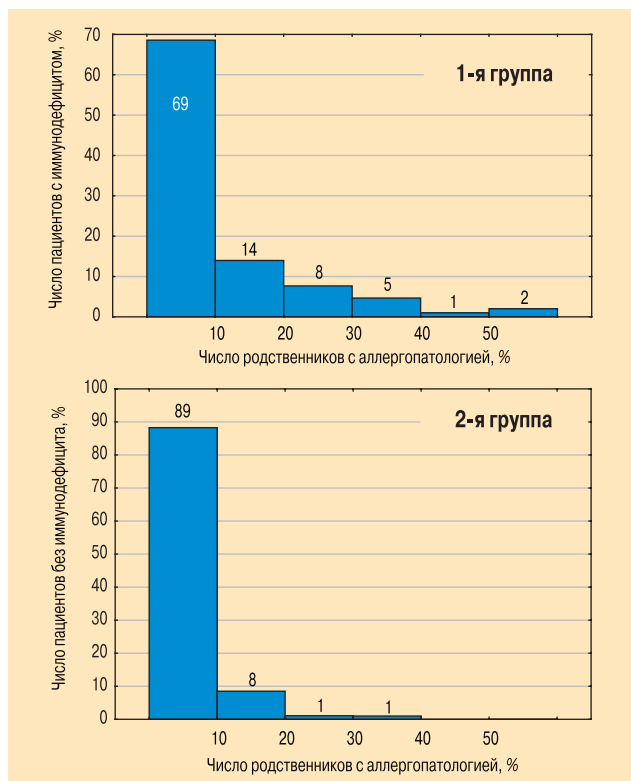


Рис. 4. Распределение родственников с АП у пациентов с ПИД и лиц без такового

Примечание: по оси абсцисс — число родственников с АП; отличия групп статистически значимы, $p < 0,001$.

Figure 4. Distribution of patients' with and without PID relatives with allergic disease

группами по наличию родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной системы не выявлено.

При сравнительном анализе родословных взрослых с ПИД выделена группа генеалогических данных и проанализирована их значимость.

В терапевтической практике уделяется недостаточно внимания составлению родословных пациентов, выявлению наследственной природы заболевания, характера наследования болезни. Нередко происходит девальвация генеалогического ана-

Таблица 2
Удельный вес родственников без оцениваемых генеалогических данных в группах пациентов с ПИД и без такового, % общего числа родственников
Table 2
Proportion of relatives without genealogy data in patients with or without PID

Случаи в группах генеалогических данных	1-я группа	2-я группа	p
АИВП	37	88	$\leq 0,0001$
АП	56	73	0,002
АЗ	52	90	$\leq 0,0001$
Злокачественные опухоли	61	54	0,14
Детская смерть	75	95	$\leq 0,0001$
Патология репродуктивной системы	79	81	0,345
ВПР	81	94	$\leq 0,0001$

лиза, данные о родственниках собираются только в контексте заболевания пациента. Это касается как редких, так и широко распространенных болезней. С учетом того, что ПИД – это группа заболеваний, для которых выявление генетических дефектов имеет большое значение и в клиническом, и терапевтическом, и прогностическом плане, генеалогический анализ при установлении и подозрении на ПИД исключительно важен.

Для настоящего анализа генеалогических данных у пациентов с ПИД выбран наиболее широкий спектр сведений, отражающих общие фенотипические проявления различных ПИД.

При проведении генеалогических статистических анализов в большинстве случаев проводится расчет отношения шансов возникновения болезни при наличии тех или иных факторов риска [18]. В данной работе факторами риска являлось наличие родственников с указанными генеалогическими данными. Однако число родственников у лиц с ПИД и без такового в семьях разное, следовательно, число родственников с генеалогическими данными также может быть разным, поэтому в данном исследовании был использован квартильный анализ.

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) [19, 20].

В данном анализе наибольшая разница между пациентами в обеих группах оказалась при наличии родственников с АИВП, АП, АЗ ($p < 0,001$). Следовательно, эти данные являются значимыми при выявлении и подозрении на ПИД. При этом разницы между группами по наличию родственников с онкологическими заболеваниями и патологией репродукции не обнаружено ($p > 0,4$). Таким образом, эти сведения не являются значимыми. При этом доля пациентов, у которых совсем не было родственников с оцениваемыми генеалогическими данными, была выше во 2-й группе.

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- проведение генеалогического анализа у лиц с ПИД, а также при выявлении и подозрении на данное заболевание – важный этап дифференциально-диагностических мероприятий;
- данные о родственниках с атипичными инфекционно-воспалительными процессами, АЗ и АП являются наиболее информативными;
- наименее информативными являются сведения о родственниках с онкологическими заболеваниями и патологией репродуктивной системы;
- доля родственников без фенотипических проявлений оцениваемых признаков (генеалогических данных) достоверно выше в группе лиц без ПИД.

Литература

1. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2011; 2: 54. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00054.
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: *Медпрактика-М*; 2005.
3. Good R.A., Zak S.J. Disturbances in gamma globulin synthesis as "Experiments of Nature". *Pediatrics.* 1956; 18: 109–149.
4. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypoglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
5. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9 (6): 722–728.
6. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
7. Tsukada S., Saffran D.C., Rawlings D.J. et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993; 72 (2): 279–290. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90667-F. PMID 8425221.
8. Vetrie D., Vorechovský I., Sideras P. et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993; 361 (6409): 226–233. DOI:10.1038/361226a0. PMID 8380905.
9. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014; 5: 162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.
10. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика. М.: *ГЭОТАР-Медиа*; 2011.
11. Спейчер М.Р., Антонаракис С.Е., Монтулски А.Г., ред. Генетика человека по Фогелю и Монтулски. Проблемы и подходы. Пер. с англ. СПб: *Изд-во Н-Л*; 2013.
12. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Истомина Е.Л. Иммунопатологические процессы при первичных иммунодефицитах. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2014; 3 (49): 29–30.
13. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии. *Медицинская иммунология.* 2010; 6: 485–496.
14. Karakina M.L., Tuzankina I.A., Vlasova E.V. Common manifestation of PID. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 30. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
15. Karakina M.L., Tuzankina I.A. Clinical manifestations of primary immunodeficiency debut in adults (according to the register of Sverdlovsk region). In: Abstract book of 1st International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC) in Estoril (Lisbon), Portugal (November 7–8, 2013). 2013: 48.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: *Практика*; 1999.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: *МедиаСфера*; 2006.
18. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M., eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York: *Oxford University Press*; 2013.

19. Tuzankina I., Vlasova E., Karakina M., Bass E. Primary immunodeficiencies in childhood and adults: The Siberian PID register. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 13. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
20. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Бельтюков Е.К. Проблемы оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями в Свердловской области на примере первичных иммунодефицитов. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2013; 4: 10–14.

Поступила 03.10.14

УДК [616-09:616.017.1]-008.64-021.3

References

1. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2011; 2: 54. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00054.
2. Kondratenko I.V., Bologov A.A. Primary immunodeficiency. Moscow: *Medpraktika-M*; 2005 (in Russian).
3. Good R.A., Zak S.J. Disturbances in gamma globulin synthesis as "Experiments of Nature". *Pediatrics.* 1956; 18: 109–149.
4. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypoglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
5. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9 (6): 722–728.
6. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
7. Tsukada S., Saffran D.C., Rawlings D.J. et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993; 72 (2): 279–290. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90667-F. PMID 8425221.
8. Vetrie D., Vorechovsk? I., Sideras P. et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993; 361 (6409): 226–233. DOI:10.1038/361226a0. PMID 8380905.
9. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014; 5: 162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.
10. Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnikhina S.A. Clinical genetics. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2011 (in Russian).
11. Speycher M.R., Antonarakis S.E., Montulski A.G., eds. Genetika cheloveka po Fogelyu i Montulski. Problemy i podkhody. Per. s angl. SPb.: *Izd-vo N-L.*; 2013 (in Russian).
12. Karakina M. L., Tuzankina I. A., Istomina E. L. Immunopathology in primary immunodeficiency. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014; 3 (49): 29–30 (in Russian).
13. Tuzankina I.A. About diagnosis of immunopathology. *Meditsinskaya immunologiya.* 2010; 6: 485–496 (in Russian).
14. Karakina M.L., Tuzankina I.A., Vlasova E.V. Common manifestation of PID. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 30. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
15. Karakina M.L., Tuzankina I.A. Clinical manifestations of primary immunodeficiency debut in adults (according to the register of Sverdlovsk region). In: *Abstract book of 1st International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC) in Estoril (Lisbon), Portugal (November 7–8, 2013).* 2013: 48.
16. Glants S. Medical and biological statistics. Moscow: *Praktika*; 1999 (in Russian).
17. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Use of Statistica application programme. Moscow: *Media Sfera*; 2006 (in Russian).
18. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M., eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York: *Oxford University Press*; 2013.
19. Tuzankina I., Vlasova E., Karakina M., Bass E. Primary immunodeficiencies in childhood and adults: The Siberian PID register. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 13. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
20. Karakina M.L., Tuzankina I.A., Bel'tyukov E.K. Healthcare problems in patients with primary immunodeficiency as an example of orphan diseases at the Sverdlovsk region. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2013; 4: 10–14 (in Russian).

Received 03.10.14

UDC [616-09:616.017.1]-008.64-021.3

Информация об авторах

Каракина Марина Леонидовна – к. м. н., научный сотрудник ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН, врач-иммунолог ГОБУЗ СО "Областная детская клиническая больница № 1", ГОБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница № 1"; тел.: (343) 351-16-62; e-mail: mkarakina@gmail.com

Шершнев Виктор Николаевич – к. ф.-м. н., зав. лабораторией системного анализа ФГБУН "Институт промышленной экологии" Уральского отделения РАН; тел.: (343) 249-33-93; e-mail: Sher@ecko.uran.ru

Тузанкина Ирина Александровна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН, руководитель областного центра клинической иммунологии ГОБУЗ СО "Областная детская клиническая больница № 1", главный внештатный иммунолог Минздрава СО; тел.: (343) 272-08-23; e-mail: ituzan@yandex.ru

Author information

Karakina Marina Leonidovna, PhD, Researcher, Federal Institution "Institute of Immunology and Physiology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science; an immunologist of the State Institution "Regional Pediatric Clinical Hospital N1" and State Institution "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N1"; tel.: (343) 351-16-62; e-mail: mkarakina@gmail.com

Shershnev Viktor Nikolaevich, PhD in Physics and Mathematics, Head of Laboratory of Systemic Analysis, Federal Institution "Institute of Industrial Ecology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (343) 249-33-93; e-mail: Sher@ecko.uran.ru

Tuzankina Irina Aleksandrovna, MD, Professor, Chief Scientist, Federal Institution "Institute of Immunology and Physiology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science; Head of the Regional Center of Clinical Immunology, State Institution "Regional Pediatric Clinical Hospital N1", Chief Immunologist of Healthcare Ministry at Sverdlovsk region; tel.: (343) 272-08-23; e-mail: ituzan@yandex.ru