2 экз.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
_____Е.Н.Кроткова
«27» 12 2022 г.
Регистрационный № 118-1122

МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ТАРГЕТНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

АВТОРЫ: к.б.н. Полякова Е.А., к.б.н. Гурьянова И.Е., Вертелко В.Р., Сакович И.С., Жаранкова Ю.С., к.б.н, доцент, Белевцев М.В.

Минск, 2022

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод диагностики первичных иммунодефицитов у детей на основе таргетного секвенирования. Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг по диагностике нарушений иммунной системы у детей с клиническим анамнезом, указывающим на первичный иммунологический дефект.

Настоящая инструкция предназначена для врачей лабораторной диагностики, врачей-гематологов, врачей-иммунологов и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с отдельными нарушениями, вовлекающими иммунные механизмы (D80-D89).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Перечень показаний для дифференциальной диагностики первичного иммунодефицита:

1. Наличие в семье кровных родственников с первичным иммунодефицитом.
2. Наличие в семейном анамнезе смерти ребенка раннего возраста с клиникой инфекционного процесса.
3. Частые заболевания верхних дыхательных путей (дошкольники -8 и более раз в течение года, школьники раз в течение года).
4. Отсутствие эффекта или минимальный эффект от длительной антибактериальной терапии (в течение двух или более месяцев).
5. Рецидивирующие тяжелые гнойные или грибковые поражения кожи или внутренних органов.
6. Гнойное воспаление придаточных пазух носа или отиты 2 и более раз в течение года.

7. Пневмония (потвержденная рентгенологически) 2 и более раз в течение года.

8. Рецидивирующий кандидоз или автозный стоматит.

9. Более двух тяжелых инфекционных процессов в анамнезе (сепсис, остеомиелит, менингит, затяжной омфалит, туберкулез).

10. Отставание ребенка в возрасте 1 года в весе и росте.

11. Упорная, плохо отвечающая на лечение и рецидивирующая диарея.

12. Наличие атаксии или телеангиоэктазии.

13. Атопический дерматит, распространённый, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение.

14. Рецидивирующие отеки подкожной клетчатки и слизистых оболочек неинфекционной этиологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нет.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ВПС – высокопроизводительное секвенирование;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

eBLT – транспосомы, связанные с обогащающими частицами (англ. Enrichment Bead-Linked Transposomes);

EE1 – обогащающий элюирующий буфер 1 (англ. Enrichment Elution Buffer 1);

EEW – обогащающая промывка (англ. Enhanced Enrichment Wash);

EHB2 – обогащающий гибридизирующий буфер 2 (англ. Enrich Hyb Buffer 2);

EPM – смесь для ПЦР (англ. Enhanced PCR Mix);

ET2 – элюирующий таргетный буфер 2 (англ. Elute Target Buffer 2);

HP3 – 2N раствор NaOH;

HT1 – гибридизирующий буфер (англ. Hybridization Buffer);

NHB2 – гибридизирующий буфер с индексами (англ. Hyb Buffer 2 + IDT NXT Blockers);

PPC – смесь праймеров для ПЦР (англ. PCR Primer Cocktail);

PBS – натрий-фосфатный буфер (англ. Phosphate buffered saline);

RSB – ресуспендирущий буфер (англ. Resuspension Buffer);

SMB – стрептавидиновые магнитные частицы (англ. Streptavidin Magnetic Beads);

ST2 – буфер, останавливающий тагментацию (англ. Stop Tagment Buffer 2);

TB1 – тагментирующий буфер (англ. Tagmentation Buffer 1);

TWB – тагментирующий отмывающий буфер (англ. Tagment Wash Buffer).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Нестерильные одноразовые перчатки;

дозаторы (от 0,5 до 10 мкл, от 20 до 200 мкл);

наконечники для дозаторов (объемом от 0,1 до 1000 мкл);

пробирки типа «эппендорф» вместимостью от 0,2 мкл до 1,5 мл;

пробирки вместимостью 15 мл;

96-луночные планшеты;

пленки для планшетов;

магнитный штатив для пробирок;

подставка для пробирок объемом 0,2 мкл 1,5-2,0 мл

морозильная камера -20^0C;

холодильник $+4^0$C;

вихревой смеситель;

микроцентрифуга;

блок для пробирок с подогревом;

флуориметр;

прибор для измерения интенсивности люминесценции;

ПЦР-амплификатор;

аппарат для горизонтального электрофореза;

лабораторные весы;

документирующая система для визуализации результатов электрофореза;

прибор для капилярного электрофореза;

прибор для проведения прямого секвенирования по Сенгеру;

прибор для проведения высокопроизводительного секвенирования.

РЕАКТИВЫ

Вода деионизованная;

изопропанол;

этанол, 70%;

этанол, 96%;

магнитные шарики для очистки ДНК-библиотек и их селекции по размерам продукта;

водный раствор гидроксида натрия, 10нМ;

специфические адаптивных олигонуклеотиды;

набор реагентов для выделения ДНК из периферической крови;

термостабильная ДНК полимераза;

раствор ЭДТА (EDTA), 0,1-0,2 мМ;

праймеры для амплификации включенных в панель генов;

5-кратный буфер для проведения ПЦР;

нуклеозидтрифосфаты (дНТФ), 25 мМ;

хлорид магния, 25 мМ;

агарозный гель;

бромистый этидий;

маркеры молекулярного веса;

набор реагентов для пробоподготовки библиотек для высокопроизводительного секвенирования по заданному генетическому профилю;

набор реагентов для проведения высокопроизводительного секвенирования;

набор реагентов для измерения концентрации ДНК методом флуоресцентного анализа;

набор реагентов для капиллярного электрофореза с диапазоном детекции от 50 до 7000 пар оснований;

внутренний контроль для оценки качества запуска высокопроизводительного секвенирования.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Технология применения метода включает в себя следующие этапы:

1. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови;
2. Высокопроизводительное секвенирование по заданному генетическому профилю;
3. Биоинформационный анализ результатов высокопроизводительного секвенирования;
4. Верификация мутаций методом прямого секвенирования по Сенгеру;
5. Интерпретация результатов секвенирования;
6. Определение Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов.

1. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови.

Выделение ДНК осуществляется с использованием наборов реагентов, предназначенных для экстракции ДНК из периферической крови.

1.2. Оценка количества и качества ДНК

Оценку количества и качества выделенной ДНК проводят с использованием спектрофотометра. Минимальная пороговая концентрация выделенной ДНК должна составлять ≥ 10 нг/мкл с соотношением оптической плотности 260нм /280нм и 230нм/260нм ≥ 1,8. В случае соответствия нормам данный материал принимают к исследованию.

2. Высокопроизводительное секвенирование по заданному генетическому профилю

Пробоподготовку образцов геномной ДНК для высокопроизводительного секвенирования (ВПС) по заданному генетическому профилю проводят согласно инструкции производителя. Подготовка библиотеки для таргетного секвенирования включает 4 основных этапа, обеспечивающих разрезание ДНК на фрагменты определенной длины, лигирование индексов, гибридизация, амплификация обогащенной библиотеки.

2.1 Приготовление ДНК-библиотеки для таргетного высокопроизводительного секвенирования)

Для приготовления ДНК- библиотеки используют набор реагентов для пробоподготовки библиотек для высокопроизводительного секвенирования по заданному генетическому профилю, включающий реагенты для секвенирования 290 генов, мутации в которых ассоциированы с первичными иммунодефицитами (приложение А).

На первом этапе готовят реакционную смесь для фрагментации согласно таблице 1.

Таблица 1 – Состав реакционной смеси для фрагментации

Компонент	Количество
ДНК	50-1000 нг
eBLT	10,0 мкл
TB1	10,0 мкл
Вода	До 30 мкл
Всего	30 мкл

Смесь тщательно перемешивают пипетированием, осаждают при 1600 об/мин на 1 мин и выполняют процесс тагментации образцов

посредством применения амплификатора согласно программе, представленной в таблице 2.

Таблица 2 – Условия амплификации для фрагментации

Шаг	Температура отжига	Время
1	55°C	5 мин
2	10°C	1 мин

Далее пробирки переносят на подставку, инкубируют 2 мин при комнатной температуре. В каждую пробирку добавляют по 10 мкл реагента ST2. Пипетируют, затем инкубируют 5 мин при комнатной температуре и помещают на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Далее супернатант удаляют. Пробирки снимают с магнитного штатива и добавляют 100 мкл реагента TWB на магнитные частицы. Медленно пипетируют до образования однородной суспензии. Затем пробирки помещают на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Супернатант удаляют. Этот пункт повторяют дважды.

Далее пробирки снимают с магнитного штатива и добавляют 100 мкл реагента TWB на магнитные частицы. Медленно пипетируют до образования однородной суспензии. Затем пробирки помещают на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора и готовят смесь для амплификации. Для этого используют 23 мкл реагента EPM и 23 мкл воды, в расчете на 1 реакцию, вортексируют и осаждают при 280 × g 10 с. Пробирки снимают с магнитного штатива и добавляют реагенты необходимые для амплификации.

Состав реакционной смеси и программа амплификации указаны в таблицах 3 и 4, соответственно.

Таблица 3 – Реакционная смесь для амплификации

Компонент	Количество
Смесь для амплификации	40 мкл
Index 1 (i7)	5 мкл
Index 2 (i5)	5 мкл
Всего	50 мкл

Перемешивают пипетированием, осаждают при 280 × g в течение 30 с. Затем пробирки помещают в термоциклер для амплификации согласно протоколу.

Таблица 4 – Условия амплификации

Шаг	Температура отжига	Время	Количество циклов
1	72°C	3 мин	1
2	98°C	3 мин	1
3	98°C	20 сек	9
4	60°C	20 сек	
5	72°C	1 мин	
6	72°C	3 мин	1
7	Охлаждение при10°C		

Далее проводят очистку образцов. Для этого пробирки помещают на вихревой смеситель на 1 мин. Затем пробирки переносят на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Далее 45 мкл супернатанта переносят из пробирки в соответствующую лунку планшета и добавляют реагенты согласно таблице 5.

Таблица 5 – Состав реакционной смеси для очистки образцов

Компонент	Количество
Вода	77 мкл
Магнитные частицы AMPure XP	88 мкл
Общий объем	210 мкл

Затем каждый образец перемешивают пипетированием, инкубируют при комнатной температуре в течение 5 мин. Далее планшет переносят

на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. По истечении времени инкубации 200 мкл супернатанта переносят из каждой лунки первого планшета в соответствующую лунку второго чистого планшета добавляют по 20 мкл магнитных частиц в каждую лунку, перемешивают пипетированием, инкубируют 5 мин при комнатной температуре.

По истечении времени инкубации планшет с образцами переносят на магнитный штатив на 5 мин, после чего удаляют супернатант и добавляют 200 мкл свежеприготовленного 80% этанола. Промывку этанолом осуществляют дважды. Планшет оставляют на 10 мин на магнитном штативе при комнатной температуре для полного испарения этанола.

Затем планшет снимают со штатива и добавляют 17 мкл RSB. Далее планшет закрывают и пемещают на вихревой смеситель при 1800 об/мин 2 мин, инкубируют при комнатной температуре в течение 2 мин. По окончанию инкубации планшет переносят на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Далее переносят 15 мкл супернатанта в пробирки для ПЦР. Далее при помощи флуориметра и набора реагентов предназначенного для измерения количества ДНК посредством флуориметрии, согласно инструкциипроизводителя оценивают количество библиотеки.

Качество ДНК оценивают посредством документирующей системы для визуализации результатов электрофореза, с использованием соответствующего набора реагентов согласно инструкции производителя или гель-электрофореза. Средний размер фрагментов должен составлять от 300 до 400 пар оснований.

Далее образцы пулируют по молекулярной массе. Для этого количество каждой пре-обогащенной библиотеки доводят до 500 нг. Затем объединяют 500 нг каждой библиотеки в пробирке на 1,5 мл. При объеме пре-обогащенной библиотеки = 30 мкл, переходят к следующему этапу – гибридизации зондов. При объеме пре-обогащенной библиотеки <30 мкл, разбавляют пул RSB до объема 30 мкл. При объеме пре-обогащенной библиотеки >30 мкл, уменьшают ее объем путем концентрирования на колонках или методе основанном на магнитных частицах, или при помощи вакуумного концентратора.

Далее переходят к этапу гибридизации зондов. Для этого добавляют необходимые реагенты и выполняют реакцию гибридизации, в соответствии в таблицами 6 и 7.

Таблица 6 – Состав реакционной смеси для гибридизации зондов

Компонент	Количество
Образец библиотеки или пул	30 мкл
NHB2	50 мкл
Панель зондов для обогащения	10 мкл
EHB2	10 мкл
Общий объем	100 мкл

Перемешивают пипетированием, затем центрифугируют при 280 × g в течение 30 секунд. Далее пробирки помещают в термоциклер, устанавливают предварительный нагрев крышки 100°C.

Таблица 7 – Условия гибридизации

Шаг	Температура отжига	Время	Количество циклов
1	95°C	5 мин	1
2	94°C	1 мин	16
3	62°C	90 мин-16 часов	1

По окончании гибридизации пробирки центрифугируют при 280 × g в течение 30 секунд. Дале переносят каждый образец в новую пробирку на 1,5 мл.

Добавляют 250 мкл магнитных частиц (SMB) тщательно перемешивают на вихревом смесителе трижды по 10 секунд. Далее образцы помещают в нагревающий термоблок с крышкой, инкубируют 15 мин при температуре 62°C При такой же температуре нагревают реагент EEW.

Далее магнитные частицы осаждают путем центрифугирования при 280 × g в течение 30 секунд. Затем образцы помещают на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Удаляют весь супернатант из каждой пробирки. Затем пробирки снимают с магнитного штатива. Добавляют 200 мкл предварительно нагретого EEW в каждую пробирку, затем тщательно перемешивают на вихревом смесителе трижды по 10 секунд. Не центрифугируют.

Далее образцы помещают в нагревающий термоблок, закрывают крышку и инкубируют 5 мин при температуре, выбранной 62°C. Затем центрифугируют образцы и немедленно помещают их на магнитный штатив. Далее весь супернатант удаляют из каждой пробирки. Процедуру отмывки повторяют еще 2 раза.

По завершении процедуры отмывки пробирки снимают с магнитного штатива. Добавляют 200 мкл предварительно нагретого EEW в каждую пробирку, затем тщательно перемешивают на вихревом смесителе трижды по 10 секунд. Не центрифугируют.

Далее 200 мкл ресуспендированного раствора магнитных частиц переносят в новый планшет или в новые пробирки на 1,5 мл.

Далее образцы помещают в нагревающий термоблок, закрывают крышку и инкубируют 5 мин при температуре 62°С. Кратко центрифугируют пробирки и немедленно помещают их на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора, весь супернатант удаляют. Затем пробирки центрифугируют при 280 × g в течение 30 секунд. Помещают на магнитный штатив на 10 секунд, удаляют остатки супернатанта.

Далее готовят смесь для элюирования, состоящую из 28,5 мкл EE1 и 1,5 мкл HP3 в расчете на 1 реакцию. Далее пробирки снимают с магнитного штатива и добавляют 23 мкл смеси для элюирования, затем тщательно перемешивают на вихревом смесителе прижды по 10 секунд. Затем пробирки инкибуют при комнатной температуре в течение 2 мин. Центрифугируют при 280 × g в течение 30 секунд и помещают их на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Далее 21 мкл супернатанта переносят в пробирки для ПЦР. Добавляют 4 мкл реагента ET2 в каждую пробирку, содержащую 21 мкл супернатанта. Перемешивают пипетированием, затем центрифугируют при 280 × g в течение 30 секунд.

По окончании процедуры обогащения библиотеки приступают к амплификации. Для этого к образцам библиотеки добавляют необходимые реагенты и выполняю амплификацию согласно таблицам 8 и 9.

Таблица 8 – Состав реакционной смеси для гибридизации зондов

Компонент	Количество
PPC	5 мкл
Enhanced PCR Mix (EPM)	20 мкл
Общий объем	50 мкл

Перемешивают пипетированием, центрифугируют при 280 × g в течение 30 секунд.

Таблица 9 – Условия амплификации

Шаг	Температура отжига	Время	Количество циклов
1	98°C	30 сек	1
2	98°C	10 сек	12
3	60°C	30 сек	
5	72°C	30 сек	
6	72°C	5 мин	1
7	Охлаждение при10°C		

По окончании амплификации приступают к процедуре очистки амплифицированной обогащенной библиотеки.

Для этого пробирки центрифугируют при 280 × g в течение 30 секунд. Переносят 50 мкл супернатанта в новые пробирки на 1,5 мл. Затем добавляют 45 мкл магнитных частиц AMPure XP Beads в каждую пробирку с супернатантом. Перемешивают на вихревом смесителе 3 раза по 10 секунд. Далее инкубируют при комнатной температуре в течение 5 мин. Осаждают путем центрифугирования при 280 × g в течение 1 мин. Затем переносят пробирки на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Затем весь супернатант отбирают, не задевая магнитные частицы.

Держа пробирки на магнитном штативе, дважды отмывают в 200 мкл 80% этанола и оставляют сушиться при комнатной температуре до полного испарения этанола.

Затем снимают пробирки со штатива и добавляют 32 мкл RSB. Затем перемешивают на вихревом смесителе 2 мин, далее инкубируют при комнатной температуре в течение 5 мин, осаждают. Далее пробирки переносят на магнитный штатив, инкубируют до полной прозрачности раствора. Переносят 30 мкл супернатанта в новые пробирки.

По окончании процедуры отмывки приступают к оценке качества и количества обогащенной библиотеки. Далее при помощи флуориметра и набора реагентов предназначенного для измерения количества ДНК посредством флуориметрии, согласно инструкции производителя, оценивают количество библиотеки). Ожидаемая концентрация библиотеки после обогащения – ≥ 3 нг / мкл.

Качество ДНК оценивают посредством документирующая система для визуализации результатов электрофореза, с использованием соответствующего набора реагентов согласно инструкции производителя или гель-электрофореза. Средний размер фрагментов должен составлять примерно 350 пар оснований.

Далее рассчитывают значение молярности библиотеки используя следующую формулу (3.1):

$$\frac{ng/\mu l \times 10^6}{660\frac{g}{mol} \times \text{средний размер библиотеки } (bp)} = \text{Молярность } (nM) \quad (3.1)$$

Используя значение молярности, рассчитывают объемы RSB и библиотеки, необходимые для разведения библиотеки до начальной концентрации. Начальная концентрация 4 нМ, конечная загрузочная концентрация 12 пМ для высокопроизводительного секвенатора MiSeq (Illumina, США).

Далее денатурируют ДНК путем смешивания 5 мкл библиотеки (С=4 нМ) с 5 мкл свежеприготовленного раствора NaOH (0,2Н.) Перемешивают пипетированием, а затем осаждают. Инкубируют в течение 5 мин при комнатной температуре. С помощью гибридизационного буфера НТ1 образец разбавляют до концентрации

20 пМ. Для этого к 10 мкл денатурированной библиотеки добавляют 990 мкл предварительно охлажденного HT1. Перемешивают пипетинрованием, а затем осаждают на малых оборотах. Далее к 360 мкл 20 пМ библиотеки добавляют 240 мкл HT1 (конечный объем – 600 мкл, в результате получается 12 пМ библиотеки.

Контрольную ДНК-библиотеку PhiX разводят до концентрации 2 нМ, для чего смешивают 3 мкл RSB с 2 мкл PhiX (С=10нМ). PhiX денатурируют путем добавления 5 мкл NaOH (0,2Н), после чего смесь осаждают и инкубируют при комнатной температуре 5 мин. С помощью гибридизационного буфера ДНК-библиотеку PhiX разбавляют до концентрации 12 пМ (конечный объем – 600 мкл)

Смешивают 6 мкл 12 пМ PhiX и 594 мкл денатурированной библиотеки. Вносят смесь в загрузочную лунку картриджа и проводят секвенирование при помощи прибора MiSeq (Illumina, США).

3. Биоинформационный анализ результатов высокопроизводительного секвенирования

Первичный биоинформационный анализ данных ВПС включает оценку основных параметров запуска и демультиплексирование полученных прочтений с последующим формированием файлов формата fastq для каждого образца библиотеки. Данный этап предполагает использование программ MiSeq Reporter и Sequencing Analysis Viewer или их аналогов.

3.1 Анализ и обработка сырых данных

Качественная и количественная характеристика прочтений для каждого образца проводится с использованием программы

FastQC v.0.11.5 (исходные данные – файлы с расширением FASTQ). В процессе анализа учитываются следующие показатели: качество по шкале Phred (Q>=30) для каждого цикла, качество определения нуклеотидов в каждой клетке проточной ячейки, процентное соотношение нуклеотидов в процессе секвенирования, длина последовательности, количество дубликатов (часто повторяющихся последовательностей), отсутствие адаптеров.

Удаление технических последовательностей (адаптеров), фильтрация по качеству (Q>=25) и длине прочтений (не менее 80 п.о.) осуществляется с использованием программы Trimmomatic или аналогов с последующей оценкой качества отсортированных FASTQ файлов.

3.2 Выравнивание прочтений и вызов вариантов

Выравнивание последовательностей осуществляется в соответствии с геномом версии hg19 (UCSC) с использованием программного пакета для сопоставления последовательностей от 70 п.н. до 1 Мбп. с геном человека для парноконцевых прочтений. Работа с выравниваниями (SAM/BAM форматами), включающая сортировку, индексацию, фильтрацию по качеству и маркирование дубликатов, поиск вариантов, отличающихся от референсной последовательности (генерирование файла с расширением vcf), выполняется с использованием программы SAMtools v.1.4-18 и GATK или аналогов.

Оценка покрытия осуществляется с использованием программ SAMtools и IGV. Удовлетворительным покрытием для герминальных мутаций является не менее 30 прочтений на нуклеотид. Вызов вариантов осуществляется при частоте альтернативного варианта не более 1%.

3.3 Аннотация вариантов

Аннотация вариантов выполняется с использованием программ для функционального аннотирования генетических вариантов.

Фильтрация аннотированных данных проводится с учетом следующих показателей:

- Частота встречаемости в мировой и европейской популяциях (проект «1000 геномов», консорциум ExAC (Exome Aggregation Consortium). При значении частоты встречаемости более 1% идентифицируемое изменение считалось не патогенным;

- Локализация замены в гене, экзоне и сплайс-варианты;

- Тип мутации: исключают синонимичные замены. При отсутствии информации о патогенетической значимости варианта (отсутствие клинического значения), варианты типа «инделы со сдвигом рамки считывания» и «замены, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона» считаются патогенетически значимыми. В отношении несинонимичных замен при условии отсутствия информации о клинической значимости учитываются данные предикторов патогенности, таких как PolyPhen-2, SIFT и др.

4. Верификация фенотип-ассоциированных мутаций методом прямого секвенирования по Сенгеру

Подбор праймеров осуществляется с использованием программного обеспечения Primer3Plus или его аналогов, а также онлайн базы данных Ensembl. В качестве референсных последовательностей используется сборка генома человека версии GRCh37. Праймеры должны быть применимы для амплификации фрагмента гена, содержащего

выявленную с помощью высокопроизводительного секвенирования мутацию.

В состав реакционной смеси для ПЦР входят: 5х ПЦР буфер (5,5 мкл), 25 мМ MgCl – 1,25, 25 мМ дНТФ – 0,2 мкл, Taq ДНК-полимераза (5 ед/мкл) – 0,2 мкл, праймеры – по 1 мкл, ДНК матрица – 100 нг, вода – до 25 мкл. После амплификации проводят визуализацию результатов ПЦР с использованием электрофореза в агарозном геле. Измерение концентрации ПЦР-продукта проводят методом флуориметрии.

Секвенирование таргетных последовательностей проводится на анализаторе, предназначенном для капиллярного секвенирования. Секвенирование фрагментов осуществляется с использованием реагентов, предназначенных для секвенирования, согласно инструкции производителя. Очистка реакции секвенирования проводится методом спиртовой преципитации. Биоинформационный анализ проводят с использованием программного обеспечения Sequencing Analisis 5.2.0, BioEdit Sequence Alignment Editor 7.0.5.3, NCBI BLAST или их аналогов.

5. Интерпретация результатов секвенирования

5.1 Оценка диагностического значения патогенных мутаций

Анализ выявленных патогенных мутаций в комплексе с оценкой клинико-лабораторных данных используют для выставления диагноза первичный иммунодефицит.

6.Определение Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов

Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, IgA, IgG, IgM осуществляется согласно общепринятой методике.

Возможные ошибки и осложнения.

1. Использование реагентов, условия хранения которых не соблюдались.

Устранение: соблюдать условия хранения.

2. Неточное дозирование реагентов.

Устранение: ежегодно поверять автоматические дозаторы переменного объема.

Приложение А

Спектр генов панели для таргетного секвенирования, мутации в которых приводят к первичной иммунной недостаточности (290 генов):

ACP5, ACTB, ADA, ADAR, AGA, AICDA, AIRE, AK2, ALG13, AP3B1, APOL1, ATM, B2M, BCL10, BLM, BLNK, BLOC1S6, BTK, CA2, CARD11, CARD14, CARD9, CASP10, CASP8, CCBE1, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD4, CD40, CD40LG, CD79A, CD79B, CD8A, CEBPE, CECR1, CFHR1, CFHR3, CHD7, CIITA, CLCN7, CNBP, COLEC11, COPA, CREBBP, CSF2RA, CSF3R, CTLA4, CTPS1, CTSC, CXCR4, CYBA, CYBB, DCLRE1B, DCLRE1C, DKC1, DNMT3B, DOCK2, DOCK8, ELF4, EPG5, FADD, FAS, FASLG, FCGR1A, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, FCGRT, FERMT3, FOXN1, FOXP3, G6PC, G6PC3, G6PD, GATA1, GATA2, GFI1, GJC2, GTF2H5, HAX1, ICOS, IFIH1, IFNGR1, IFNGR2, IGLL1, IKBKB, IKBKG, IKZF1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL17F, IL17RA, IL17RC, IL18, IL1RN, IL21, IL21R, IL2RA, IL2RG, IL36RN, IL7R, INSR, IRAK4, IRF7, IRF8, ISG15, ITCH, ITGB2, ITK, JAGN1, JAK2, JAK3, KRAS, LAMTOR2, LCK, LIG1, LIG4, LPIN2, LRBA, LRRC8A, LYST, MAGT1, MAL, MALT1, MAN2B1, MANBA, MAP3K14, MBD5, MBL2, MC2R, MCM4, MEFV, MKL1, MLPH, MOGS, MPO, MS4A1, MSH6, MTHFD1, MVK, MYD88, MYO5A, NBN, NCF1, NCF2, NCF4, NCSTN, NDNL2, NFAT5, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NHEJ1, NHP2, NKX2-5, NLRC4, NLRP12, NLRP3, NOD2, NOP10, NRAS, ORAI1, OSTM1, PARN, PCCA, PCCB, PEPD, PIGA, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PMM2, PMS2, PNP, POLE, PRF1, PRKDC, PRPS1, PSENEN, PSMB8, PSTPIP1, PTPN11, PTPRC, PTRF, RAB27A, RAC2, RAG1, RAG2, RASGRP2, RBCK1, RECQL4, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RNF31, RORC, RPSA, RTEL1, SAMD9L, SAMHD1, SBDS, SEMA3E, SERAC1, SH2D1A, SH3BP2, SKIV2L, SLC11A1, SLC29A3, SLC35C1, SLC37A4, SLC39A4, SLC46A1, SMARCAL1, SP110, SPINK5, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5B, STIM1, STK4, STX11, STXBP2, TAP1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBK1, TBX1, TCF3, TCIRG1, TCN2, TERC, TERT, THBD, TICAM1, TINF2, TIRAP, TLR3, TMC6, TMC8, TMEM173, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TNFRSF6B, TNFSF12, TNFSF4, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TRNT1, TTC37, TTC7A, TYK2, UNC119, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, VIPAS39, VPS13B, VPS33B, VPS45, WAS, WIPF1, WRAP53, XIAP.

Приложение Б

Нозологические формы диагностически- значимых генетических вариантов

Заболевание	Генетический дефект/ патогенез	Наследование	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Сывороточные иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA)	МКБ-10/ОМИМ
Комбинированные иммунодефициты						
Т-В+ Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИН)						
Дефицит γ-цепи	Мутация в гене *IL-2RG.* Дефект *в* γ-цепи рецепторов для IL-2,-4,-7,-9,-15,-21	Х-сцепленное	Значительно снижено	В норме	Снижен	D81.2/ 300400
JAK3 – дефицит	Мутация в гене *JAK3* Дефект Янус киназы 3	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	В норме	Снижен	D81.2/ 600173
IL7Rα дефицит	Мутация в гене *IL7R* α	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	В норме	Снижен	D81.2/ 146661
CD45 дефицит	Мутация в гене *PTPRC* Дефект CD45	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	В норме	Снижен	D81.2/ 151460
CD3δ дефицит	Мутация в гене *CD3D*	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	В норме	Снижен	D81.2/ 186790
CD3ε дефицит	Мутация в гене *CD3E* Дефект в CD3δ цепи комплекса Т-клеточного рецептор	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	В норме	Снижен	D81.2/ 186830
Т-В- Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИН)						
RAG 1 дефицит	Мутация в гене *RAG1* Нарушения VDJ рекомбинации	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Значительно снижено	Снижен	D81.1/ 601457
RAG 2 дефицит	Мутация в гене *RAG2* Нарушения VDJ рекомбинации	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Значительно снижено	Снижен	D81.1/ 601457
DCLRE1C (artemis) дефицит	Мутация в гене *DCLRE1C* Нарушения VDJ рекомбинации;	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Значительно снижено	Снижен	D81.1/ 602450
DNAPKcs дефицит	Мутация в гене *PRKDC*- Нарушения VDJ рекомбинации;	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Сниженное или нормальное	Снижен	D81.1/ 615966
Дефицит Cernunnos/XLF	Мутация в гене *NHEJ1*	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Значительно снижено	Снижен	D81.1/ 611290
Дефицит ДНКлигазы IV	Мутация в гене *LIG4*	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Значительно снижено	Снижен	D81.1/ 601837
Дефицит аденозин дезаминазы (АДА)	Мутация в гене *ADA* Отсутствие активности аденозин дезаминазы	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Отсутствуют с рождения или	Прогрессивное снижение	D81.3/ 102700

				прогрессивно снижаются		
Ретикулярная дисгенезия, (АК2-недостаточность)	Мутация в гене *AK2*	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижено	Значительно снижено	Снижен	D81/103020
Дефект активации RAC2	Мутация в гене *RAC2*	Аутосомно-доминантное	Значительно снижено	Отсутствуют с рождения или прогрессивно снижаются	Прогрессивное снижение	D81/602049
Комбинированные иммунодефициты, как правило менее глубокие, чем ТКИН						
Дефицит CD40 лиганда	Мутация в гене *CD40LG* Нарушение переключения классов иммуноглобулинов	Х-сцепленное	Нормальное количество, могут прогрессивно снижаться	Присутствуют только В-клетки с цитоплазматическим IgM и IgD,	IgM повышен или в норме, другие изотипы снижены	D80.5/300386
CD40-дефицит	Мутация в гене *CD40* Нарушение переключения классов иммуноглобулинов	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество	IgM+ и IgD+B-клетки присутствуют, другие изотипы отсутствуют	IgM повышен или в норме, другие изотипы снижены	D80.5/109535
ICOS-дефицит	Мутация в гене *ICOS*;	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество	Нормальное количество	Низкий IgG и IgA и/или IgM	
CD3γ дефицит	Мутация в гене *CD3G* Дефект CD3 γ – компонента комплекса Т-клеточного рецептора	Аутосомно-рецессивное	Нормальное, но снижена экспрессия Т-клеточного рецептора	В норме	В норме	D81.9/186740
CD8-дефицит	Мутация в гене *CD8A* Дефект CD8 α цепи	Аутосомно-рецессивное	Отсутствие CD8+ Т-лимфоцитов, нормальное количество CD4+ Т-лимфоцитов	В норме	В норме	D81.9/186910
Дефицит MHC I класса	Мутации в генах *TAP1, TAP2*, B2M или *TAPBP* (тапазин)	Аутосомно-рецессивное	Снижение количества CD8+ Т-лимфоцитов,	В норме	В норме	D81.6/604571
Дефицит MHC II класса	Мутации в транскрипционных факторах для MHC II (*CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK* гены)	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество, снижение CD4+ Т-лимфоцитов	В норме	Нормальное или сниженное	D81.7/209920
Дефицит IKAROS	Мутация в гене *IKZF1*	Аутосомно-доминантное de novo	В норме	Отсутствуют	Снижены	D83.9/603023
Дефицит DOCK8	Мутация в *DOCK8* – регулятор внутриклеточной реорганизации актина	Аутосомно-рецессивное	Снижены	Снижены, Низкий уровень CD27+ В-	Низкий уровень IgM, повышен IgE	D81.9/243700

				клеток памяти		
Дефицит DOCK2	Мутация в гене *DOCK2*	Аутосомно-рецессивное	Снижены	В норме	IgG нормальный или низкий	D81.9/603122
Дефицит RhoH	Мутация в гене *RHOH* – атипичная Rho- ГТФаза, проводящая сигнал от различных мембранных рецепторов	Аутосомно-рецессивное	В норме. Снижены наивные Т-клетки и тимические мигранты, ограниченный Т-клеточный репертуар	В норме	В норме	D81.9/602037
Дефицит STK4	Мутация в гене *STK4* – серин-треонин киназе	Аутосомно-рецессивное	Снижены	Снижены	Повышены	D81.9/614868
Дефицит LCK	Мутация в гене *LCK* – ближайшая тиозин киназа, взаимодействующая с TCR	Аутосомно-рецессивное	Общее количество в норме, но CD4+-лимфопения, низкое количество т-регуляторных клеток.	В норме	Нормальный уровень IgG и IgA и повышенный IgM	D81.9/153390
ITK-дефицит	Мутация в гене *ITK*, кодирующем IL-2-индулируемую Т-клеточную киназу,	Аутосомно-рецессивное	Прогрессивно снижаются	В норме	Нормальное или сниженное	D82.3/613011
Дефицит MALT1	Мутация в гене *MALT1*	Аутосомно-рецессивное	В норме Нарушена Т-клеточная пролиферация	В норме	В норме Нарушен гуморальный ответ	D81.9/604860
Дефицит CARD11	Мутация в гене *CARD11* – действует как регулятор NF-kB-активности в адаптивном иммунном ответе	Аутосомно-рецессивное	В норме, преобладание наивных Т-лимфоцитов, нарушенная Т-клеточная пролиферация	В норме, Преобладание транзиторных В-лимфоцитов	Отсутствуют/снижены	D81.9/615206
Дефицит BCL10	Мутация в гене *BCL10*	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество, снижены Tmem и Treg	Нормальное количество, снижены Bmem и переключенные В-клетки	Снижены	D81.9/616098
Дефицит IL-21	Мутация в гене *IL21*	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество	Снижены	Снижены	D81.9/615767
Дефицит рецептора IL-21	Мутация в гене *IL21R* – совместно с общей гамма цепью связывает IL-21	Аутосомно-рецессивное	Нарушение функциии синтеза цитокинов	В норме	В норме, но нарушен специфический ответ	D81.9/605383

Дефицит OX40	Мутация в гене *TNFRSF4* – костимуляторная молекула, экспрессирующаяся на активированных Т-лимфоцитах	Аутосомно-рецессивное	Т-клетки в норме Снижено количество антиген-специфических CD4 + Т-клеток памяти	Нормальное количество В-клеток, В-клетки памяти снижены	В норме	D81.9/615593
Дефицит IKBKB	Мутация в гене *IKBKB* – кодирует IkB киназу-2 - компонент NF-kB сигнального пути	Аутосомно-рецессивное	Нормальное общее количество Т-клеток, отсутствуют регуляторные Т-лимфоциты и гамма-дельта Т-лимфоциты, нарушена TCR-активация	Нормальное количество В-лимфоцитов, нарушена BCR-активация	Снижены	D81.9/615592
Дефицит NIK	Мутация в гене *MAP3K14*	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество	Снижены	Снижены	D81.9/604655
Дефицит UNC119	Мутация в гене *UNC119* – активатор src-тирозин киназы	Аутосомно-доминантное	Низкое содержание Т-лимфоцитов	снижены	В норме	D81/604011
Комбинированные иммунодефициты с ассоциированными или синдромными проявлениями						
Врождённая тромбоцитопения						
Синдром Вискотта-Олдрича	Мутация в гене *WAS*;	Х-сцепленное	Прогрессивное снижение,	В пределах нормы	Снижение уровня IgM	D82/301000
WIP - дефицит	Мутация в гене *WIPF1*;	Аутосомно-рецессивное	Сниженное	Низкое	В норме, кроме повышенного уровня IgE	D81.9/614493
Дефекты репарации ДНК						
Атаксия-теленгиэктазия	Мутация в гене *ATM*; Нарушение контроля клеточного цикла; и репарации двойных разрывов ДНК	Аутосомно-рецессивное	Прогрессивное снижение	В пределах нормы	Снижение IgA, IgE, и субклассов IgG	D81.9/208900
Синдром Неймегена	Гипоморфная мутация в гене *NBN*	Аутосомно-рецессивное	Прогрессивное снижение	Вариабельно снижены	Снижены субклассы IgA, IgE, и IgG,	D81.9/251260
Синдром Блума	Мутация в гене *BLM*; RecQ-подобная геликаза	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	Сниженное	D81.9/210900
Иммунодефицит с центромерной нестабильностью и челюстно-лицевыми аномалиями (ICF1)	Мутации в ДНК-метилтрансферазе *DNMT3B*, приводящие к нарушенному метилированию ДНК	Аутосомно-рецессивное	Сниженное или нормальное	В норме или снижены	Гипогаммаглобулинемия	D81.9/242860

Дефицит PMS2	Мутации в гене *PMS2*, приводящая к дефициту переключения классов иммуноглобулинов.	Аутосомно-рецессивное AR	В норме	Снижены изотип-переключённые и непереключенные В-клетки	Снижен IgG и IgA, повышен IgM.	D81.9/600259
Дефицит RNF168	Мутация в *RNF168*, приводящая к нарушению репарации двойных разрывов ДНК	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	Низкий IgG или низкий IgA	D81.9/611943
Дефицит MCM4	Мутация в *MCM4*, ген вовлечён в репликацию и репарацию ДНК	Аутосомно-рецессивно	В норме	В норме	В норме	D81.9/609981
FILS синдром	Мутация в *POLE*; дефект репарации ДНК	Аутосомно-рецессивное	Снижены наивные Т-клетки.	Снижены В-клетки памяти	Снижены IgM и IgG	D81.9/615139
Дефицит Лигазы 1	Мутации в гене *LIG1*	Аутосомно-рецессивное	Лимфопения, увеличение γδ Т-клеток	В норме	Гипогаммаглобулинемия	D81.9/126391
Дефекты тимуса с дополнительными врождёнными аномалиями						
Синдром Ди Джорджи	Дефект прилегающего гена в 90% поражающий развитие тимуса; также может быть вызван гетерозиготной мутацией в гене *TBX1* (делеция хромосомы 22q11.2 или синдром TBX1 гаплонедостаточности)	De novo дефект (в большинстве случаев) или аутосомно-доминантное	Снижены или в норме	В норме	В норме	D82.1/188400
CHARGE синдром	Различные дефекты тимуса и ассоциированные Т-клеточные дефекты из-за делеции или мутации в *CHD7*, *SEMA3E*	De novo дефект (в большинстве случаев) или аутосомно-доминантное	Снижены	В норме	В норме	D81.9/214800 608892
Дефицит «крылатой спирали»	Дефект транскрипционного фактора N1, кодируемого *FOXN1*	Аутосомно-рецессивное	Значительно снижены	В норме	Снижены	D81.9/600838
Иммунодефицит в сочетании с костными дисплазиями						
Хрящево-волосяная гипоплазия (Метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика)	Мутации в гене *RMRP*	Аутосомно-рецессивное	От сильно сниженного до нормального	В норме	В норме или снижены	D82.2/157660
Иммунокостная дисплазия Шимке	Мутации в гене *SMARCAL1*	Аутосомно-рецессивное	Снижены	В норме	В норме	D81.9/606622
Гипер IgE синдром **(HIES)**						
Аутосомно-доминантый гипер IgE-синдром	Доминантно-негативная гетерозиготная мутация в STAT3	Аутосомно-доминантное	В норме Т-хелперы-17 и фолликулярные	В норме	Повышенный уровень IgE;	D82.4/147060

			Т-хелперы снижены			
Синдром Комеля-Незертона	Мутация в SPINK5, приводящая к дефициту ингибитора сериновой протеазы LEKTI	Аутосомно-рецессивное	В норме	Снижены изотип-переключённые и непереключённые В-клетки	Повышенный уровень IgE и IgA	D82.4/256500
Дефект метаболизма витамина В12 и фолиевой кислоты						
Дефицит TCN2	Мутация в гене *TCN2*	Аутосомно-рецессивное	В норме	Вариабельный	Снижен	D81.9/275350
Дефицит SLC46A1	Мутация в гене *SLC46A1*; протон-связывающий транспортёр фолатов	Аутосомно-рецессивное	Вариабельное количество	Вариабельный	Снижен	D81.9/229050
Дефицит MTHFD1a	Мутация в гене *MTHFD1*; важное значение для метаболизма одноуглеродных производных фолиевой кислоты	Аутосомно-рецессивное	Снижены	Снижены	Снижен	D81.9/172460
Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (EDA-ID)						
Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита вследствие дефицита NEMO (IKBKG)	Мутация в гене *IKBKG*	Х-сцепленное	В норме или снижено	В норме	Снижен, возможно повышение IgA, IgM	D81.9/300248
Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита (EDA-ID) вследствие GOFмутации и IKBA	Мутация в гене *NFKBIA*	Аутосомно-доминантное	В норме	В норме	Снижен IgG и IgA	D81.9/164008
Дефекты кальциевых каналов						
Дефицит ORAI-I	Мутация в *ORAI1*, активируемый высвобождением Са++ модуляторный компонент канала	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество	В норме	В норме	D81.9/610277
Дефицит STIM1	Мутация в *STIM1*, молекула стромальных взаимодействий 1	Аутосомно-рецессивное	Нормальное количество, но дефект в TCR-опосредованной активации	В норме	В норме	D81.9/605921
Другие комбинированные иммунодефициты с синдромальными особенностями						
Дефицит пурин-нуклеотид фосфорилазы	Мутация в гене *PNP* Отсутствие PNPи Т-клеток,	Аутосомно-рецессивное	Прогрессивно снижаются	Нормальное	Нормальное или сниженное	D81.9/164050
Иммунодефицит с множественными	Мутация в *TTC7A*; белок с неизвестной функцией	Аутосомно-рецессивное	Вариабельны, но иногда отсутствуют	В норме	Снижены	D81.9/243150

атрезиям кишечника						
Трихогепатоэнтеральный синдром	Мутации в генах *TTC37, SKIV2L*	Аутосомно-рецессивное	Нарушенная выработка IFNγ	Низкое количество переключенных В-клеток памяти	Гипогаммаглобулинемия	D81.9/222470 614602
Вено-окклюзионная болезнь печени с иммундефицитом (VODI)	Мутация в гене *SP110*	Аутосомно-рецессивное	В норме (снижены Т-клетки памяти)	В норме (снижены В-клетки памяти)	Снижены IgG, IgA, IgM.	D81.9/235550
Синдром Vici вследствие дефицита EPG5	Мутации в гене *EPG5*	Аутосомно-рецессивное	Глубокое истощение CD4+ клеток	Дефектные	Снижен	D81.9/615068
Дефицит HOIL1	Мутации в гене *RBCK1*	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме, снижены В-клетки памяти	Слабая реакция антител на полисахариды	D81.9/610924
Дефицит HOIP	Мутации в гене *RNF31*	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме, снижены В-клетки памяти	Снижен	D81.9/612487
Синдром лимфангиэктазийлимфедемы Хеннекама (1 типа) вследствие дефицита CCBE1	Мутации в гене *CCBE1*	Аутосомно-рецессивное	Снижено	Снижено	Снижен	D81.9 612753
Дефицит STAT5b	Мутация в *STAT5B*, переносчик сигнала, транскрипционный фактор, необходим для нормального сигналинга от IL-2 и 15.	Аутосомно-рецессивное	Умеренно снижено	В норме	В норме	D81.9/**245590**
Дефекты антителообразования						
Сильное снижение всех изотипов иммуноглобулинов с тяжёлым снижением или отсутствием В-клеток.						
BTK-дефицит	Мутация в гене *BTK*, цитоплазматической тирозин-киназе, активируемой кросс-связыванием BCR	Х-сцепленное	В норме	Значительно снижено	Все изотипы снижены	D80/300300
λ5-дефицит	Мутация в *IGLL1*; часть суррогатной лёгкой цепи в пре-BCR	Аутосомно-рецессивное	В норме	Значительно снижено	Все изотипы снижены	D80/146770
Igα-дефицит	Мутация в Igα *(CD79a)*; часть пре-BCR и BCR	Аутосомно-рецессивное	В норме	Значительно снижено	Все изотипы снижены	D80/112205
Igβ-дефицит	Мутация в Igβ *(CD79b)*; часть пре-BCR и BCR	Аутосомно-рецессивное	В норме	Значительно снижено	Все изотипы снижены	D80/147245
BLNK-дефицит	Мутация в гене *BLNK*;	Аутосомно-рецессивное	В норме	Значительно снижено	Все изотипы снижены	D80/604615

	Каркасный белок, связывающийся с BTK					
Синдром активации PI3K-δ(фосфоинозитид-3 киназы δ)	Мутация в гене *PIK3CD*, PI3K-δ	Аутосомно-доминантное (гиперфункция)	Снижено общее количество Т-лимфоцитов	Снижено общее количество В-лимфоцитов и В-лимфоцитов памяти; повышено содержание транзиторных В-лимфоцитов	Снижение IgG и нарушенный гуморальный ответ	D83.9/602839
Дефицит фосфоинозитид 3-киназы (PI3K)	Мутация в *PIK3R1*; киназа, вовлечённая в сигналинг во многих типах клеток	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Все изотипы снижены	D80/171833
Дефицит транскрипционного фактора E47	Мутация в *TCF3*; транскрипционный фактор, необходимый для контроля развития В-клеток	Аутосомно-доминантное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Все изотипы снижены	D80/147141
Тяжёлое снижение как минимум двух изотипов сывороточных иммуноглобулинов с нормальным или низким количеством В-клеток						
Дефицит CD19	Мутация в гене *CD19*; трансмембранный белок, амплифицирующий сигнал через BCR	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Низкий IgG и IgA и/или IgM	D83.9/107265
TACI-дефицит TACI deficiency	Мутация в гене *TNFRSF13B* (TACI); Член семейства рецепторов TNF, находящийся на В-клетках; рецептор для BAFF и APRIL	Аутосомно-доминантное или Аутосомно-рецессивное Или комплексное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Низкий IgG и IgA и/или IgM	D83.9/604907
Дефицит BAFF-рецептора	Мутация в гене *TNFRSF13C* (BAFF-R); Член семейства рецепторов TNF, находящийся на В-клетках; рецептор для BAFF	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Низкий IgG и IgM	D83.9/606269
TWEAK дефицит	Мутация в гене *TNFSF12*	Аутосомно-доминантное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Низкий IgM и IgA; дефицит антител к пневмококкам	D83.9/602695
Дефицит TRNT1	Мутация в гене *TRNT1*	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	Снижено	Дефицит В-клеток и гипогаммаглобулинемия	D83.9/612907

Дефицит NFKB1	Мутация в гене *NFKB1*	Аутосомно-доминантное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Норма или снижение IgG, IgA и IgM	D83.9/ 164011
NFKB2 – дефицит	Мутация в гене *NFKB2*; важный компонент неклассического пути NF-kB	Аутосомно-доминантное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Снижение IgG, IgA и IgM	D83.9/ 615577
Дефицит маннозилоли госахарид глюкозидазы (MOGS)	Мутация в гене *MOGS* (GCS1)	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	Снижение IgG, IgA и IgM	D83.9/ 601336
Дефицит RAC2	Мутация в гене *RAC2*	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	Снижение IgG, IgA и IgM	D83.9/ 602049
Сильное снижение сывороточного IgG и IgA с нормальным или повышенным уровнем IgM и нормальным количеством В-лимфоцитов						
AID дефицит	Мутации в гене *AICDA*	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	IgG и IgA снижены; IgM повышен	D80.5/ 605257
UNG дефицит	Мутации в гене *UNG*	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	IgG и IgA снижены; IgM повышен	D80.5/ 191525
Дефицит MSH6	Мутации в гене MSH6	Аутосомно-рецессивное	Т-лимфоциты в норме	В-лимфоциты снижены	IgG и IgA снижены; IgM повышен	D80.5/ 600678
Иммунная дисрегуляция						
Синдромы семейного гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза						
Дефицит перфорина	Мутация в гене *PRF1*; перфорин – главный цитолитический белок	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D76.1/ 603553
Дефицит UNC13D/ Munc13-4	Мутация в *UNC13D;* необходим для слияния везикул	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D76.1/ 608898
Дефицит синтаксина 11	Мутация в *STX11*, необходим для слияния секреторных везикул с мембраной	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D76.1/ 603552
Дефицит STXBP2/ Munc18-2	Мутация в *STXBP2*, необходим для слияния секреторных везикул с мембраной	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D76.1/ 613101
Синдромы снмейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с гипопигментацией						
Синдром Чедиака-Хигаси	Мутации в *LYST;* нарушение функционироания лизосом	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D76.1/ 214500

Синдром Гришелли, 2 тип	Мутации в *RAB27A*; Кодирует aGTPase, которая способствует стыковке секреторных везикул с клеточной мембраной	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D76.1/ 607624
Синдром Германского-Пудлака,2 тип	Мутации в гене *AP3B1*	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D76.1/ 608233
Генетические дефекты регуляторных Т-клеток						
Х-сцепленная иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия	Мутации в *FOXP3*, кодирует Т-клеточный транскрипционный фактор	Х-сцепленное	Дефицит (и/или нарушенная функция) CD4+ CD25+ FOXP3+ регуляторных Т-лимфоцитов	В норме	В норме	D81.8/ 304790
Дефицит CD25	Мутация в *IL2RA*, кодирует IL-2Ra цепь	Аутосомно-рецессивное	Нет CD4+ C25+ клеток С нарушенной функцией Т-регуляторных клеток	В норме	В норме	D81.8/ 606367
Дефицит CTLA4 (АЛПС тип V)	Мутации в гене CTLA4	Аутосомно-доминантное	Снижено	Снижено	Вариативно	D81.8/ 12389
Дефицит LRBA	Мутация в *LRBA*	Аутосомно-рецессивное	Нормальное или сниженное количество CD4+ клеток; Т-клеточная дисрегуляция	Низкое или нормальное количество В-клеток	Снижение IgG и IgA в большинстве случаев	D81.8/ 606453
Аутоиммунные проявления без лимфопролиферации						
Аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией APECED	Мутация в *AIRE*, кодирует регулятор транскрипции, необходимый для возникновения аутотолерантности в тимусе	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D81.8/ 240300
Дефицит ITCH	Мутация в *ITCH*, убиквитин лигаза, катализирующая перенос убиквитина к сигнальному белку в клетке, в том числе к фосфолипазе Cg1 (PLCg1)	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D81.8/ 606409
Дефицит пролидазы	Мутация в *PEPD*	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	В норме
Иммунная дисрегуляция с колитом						
Дефицит IL-10	Мутации в *IL10*, кодирующем IL-10	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	В норме
Дефицит IL-10Rα	Мутации в *IL10RA* кодирующем IL-10R1	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	В норме

Дефицит IL-10Rb	Мутации в *IL10RB* кодирующем IL-10R2	Аутосомно-рецессивное	В норме	В норме	В норме	D82.8/612567
Гаплонедостаточность NFAT5	Мутации в гене *NFAT5*	Аутосомно-доминантное	В норме	В норме	В норме	D82.8/604708
Дефицит ELF 4	Мутации в гене *ELF4*	Х-сцепленное	В норме	В норме	В норме	D82/301074
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС)						
ALPS–caspase 10	Мутации в *CASP10*, внуутриклеточный путь апоптоза	Аутосомно-доминантное	Повышены CD4+CD8+ TCRa/b двойные негативные Т-клетки (ДНТ)	В норме	В норме	D89.8/603909
ALPS–caspase 8	Мутации в *CASP8*, внутриклеточный путь апоптоза и активационный путь	Аутосомно-рецессивное	повышены CD4+CD8+ TCRa/b двойные негативные Т-клетки (ДНТ)	В норме	В норме	D89/607271
дефицит FADD	Мутации в *FADD*, кодирует адапторный белок, взаимодействующий с FAS, и содействующий апоптозу	Аутосомно-рецессивное	Повышены CD4+CD8+ TCRa/b двойные негативные Т-клетки (ДНТ)	В норме	В норме	D89/613759
ALPS–FAS	Мутация в половых клетках в *TNFRSF6B*, кодирующем CD95/Fas рецепторы апоптоза	Аутосомно-доминантное Аутосомно-рецессивное	Повышены CD4+CD8+ TCRa/b двойные негативные Т-клетки (ДНТ)	В норме, снижены В-клетки памяти	В норме	D89/601859
Предрасположенность к ВЭБ-инфекции и лимфопролиферативным состояниям						
дефицит SH2D1A (Х-сцепленный лмфопролиферативный синдром 1 типа)	Мутации в *SH2D1A*, кодирует адапторный белок, регулирующий внутриклеточный сигналинг	Х-сцепленное	В норме	Снижены В-клетки памяти	Все классы иммуноглобулинов снижены	D82.3/308240
дефицит XIAP (Х-сцепленный лмфопролиферативный синдром 2 типа)	Мутация в *XIAP*/BIRC4, кодирует ингибитор апоптоза	Х-сцепленное	В норме	Сниженные В-клетки памяти	Все классы иммуноглобулинов снижены	D82.3/300635
дефицит CD27	Мутации в *CD27*, кодирует член суперсемейства TNF-R.	Аутосомно-рецессивное	Снижена функция Т-клеток и натуральных киллеров	Снижение В-клеток памяти	Все классы иммуноглобулинов снижены	D82.3/615122
Дефицит CTPS1	Мутации в гене *CTPS1*	Аутосомно-рецессивное	Нормальное или сниженное	Снижены клетки памяти	Все классы иммуноглобулинов снижены	D82.3/615897

Нарушения врождённого иммунитета

Заболевание	Генетический дефект/ патогенез	Наследование	Поражённые клетки	Поражённая функция	МКБ-10/OMIM
Дефицит сигнального пути рецепторного домена Toll/IL-1 (TIR)					
Дефицит MyD88	Мутация в *MYD88*,компонент сигнального пути TLR- и IL-1R	Аутосомно-рецессивное	Лимфоциты, гранулоциты	Сигнальныйпуть TIR–MyD88	D89/ 612260
Предрасположенность к тяжёлым вирусным инфекциям					
Дефицит STAT2	Мутацияв STAT2	Аутосомно-рецессивное	Т- и NK-клетки	STAT2-зависимый ответ на IFN-α и -β	D89
Герпетическийэнцефалит (HSE)					
Дефицит TLR3	Мутация в TLR3	Аутосомно-доминантное/ Аутосомно-рецессивное	Клетки-резиденты (ЦНС), фибробласты	Нарушение функции макрофагов/дендритных клеток	D89/ 613002
Дефицит UNC93B1	Мутация в UNC93B1	Аутосомно-рецессивное	Клетки-резиденты (ЦНС), фибробласты	UNC-93B - зависимая IFN-α, -β, и –λ индукция	D89/ 610551
Дефицит TBK1	Мутация в TBK1	Аутосомно-доминантное	Клетки-резиденты (ЦНС), фибробласты	TBK1 - зависимая IFN-α, -β, и –λ индукция	D89
Предрасположенность к инвазивным грибковым инфекциям					
Дефицит CARD9	Мутация в CARD9	Аутосомно-рецессивное	Мононуклеарные фагоциты	Сигнальныйпуть CARD9	D89 /212050
Хронический кожно-слизистый кандидоз (CMC)					
Дефицит IL-17RA	Мутация в IL17RA	Аутосомно-рецессивное	Эпителиальные клетки, фибробласты, мононуклеарные фагоциты	Сигнальный путь IL-17RA IL-17RA	D89 /605461
Гиперфункция STAT1	Мутация в STAT1	Аутосомно-доминантное	Т-клетки	Гиперфункция STAT1 нарушает развитие IL-17-продуцирующих Т-клеток	D89 /614162
Трипаносомоз	Мутация в APOLI	Аутосомно-доминантное	Соматические	APOL-1	D89 /603743
Изолированная наследственная аспления	Мутация в RPSA	Аутосомно-доминантное	Селезёнка	RPSA кодирует рибосомальный белок SA, компонент малой субъединицы	D89 /2714200
Врождённые дефекты количества и/или функции фагоцитов					
Тяжёлая наследственная нейтропения 1 (дефицит ELANE)	Мутация в гене ELANE: нарушен ответ на белки, усиление апоптоза	Аутосомно-доминантое	Нейтрофилы	Миелоидная дифференцировка	D81.8/ 202700
Тяжёлая наследственная нейтропения 2а (дефицит GFI 1)	Мутация в GFI1: Отсутствие ингибирования ELANE	Аутосомно-доминантое	Нейтрофилы	Миелоидная дифференцировка	D81.8/ 613107
Тяжёлая наследственная	Мутация в HAX1: контроль апоптоза	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы	Миелоидная дифференцировка	D81.8/ 610738

нейтропения 3 (болезнь Костмана)					
Тяжёлая наследственная нейтропения 3 (дефицит G6PC3)	Мутация в G6PC3: отсутствие ферментативной активности глюкоза-6-фосфатазы, абберантное гликозилирование и усиление апоптоза нейтрофилов и фагоцитов	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы и фагоциты	Миелоидная дифференцировка, хемотаксис, продукция O_2^-	D81.8/ 612541
Тяжёлая наследственная нейтропения 3	Мутация в VPS45: контроль сосудистого обмена	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы и фагоциты	Миелоидная дифференцировка, миграция	D81.8/ 615285
Циклическая нейтропения	Мутация в ELANE: нарушенный ответ на белки	Аутосомно-доминантое	Нейтрофилы	Диференцровка	D81.8/ 162800
Х-сцепленная нейтропения/миелодисплазия	Мутация в WAS:и Регулятор актинового цитоскелета (потеря аутоингибирования.0	Х-сцепленное (избыточная функция)	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Митоз	D81.8/ 300299
Дефицит P14/LAMTOR2	Мутация в ROBLD3/LAMTOR2:	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы и лимфоциты меланоциты	Биогенез эндосом	D81.8/ 610389
Синдром Барта	Мутация в гене тафазина (TAZ):	Х-сцепленное	Нейтрофилы	Миелоидная дифференцировка	D81.8/ 302060
Дефицит молекул адгезии лейкоцитов 1 типа (LAD1)	Мутация в ITGB2: молекула адгезии (CD18)	Аутосомно-рециссивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги, лейкоциты, NK-клетки	Адгезия, хемотаксис, эндоцитоз, T/NK цитотоксичность	D84.8/ 116920
Дефицит молекул адгезии лейкоцитов 2 типа (LAD2)	Мутация в SLC35C1	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	«Качение», хемотаксис	D84.8/ 266265
Дефицит молекул адгезии лейкоцитов 3 типа (LAD3)	Мутация в FERMT3	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги, лейкоциты, NK-клетки	Адгезия, хемотаксис	D84.8/ 612840
Дефицит Rac 2	Мутация в RAC2: регуляция актинового цитоскелета	Аутосомно-доминантое	Нейтрофилы	Адгезия, хемотаксис, продукция O_2^-	D84.8/ 602049
Дефицит β-актина	Мутация в ACTB: Цитоплазматический актин	Аутосомно-доминантое	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Подвижность	D81.8/ 102630
Синдром Лефевра-Папийона	Мутация в CTSC: катепсин С активация сериновых протеина	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Хемотаксис	D81.8/ 245000
Дефицит специфических гранул	Мутация в CEBPE:	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы	Хемотаксис	D81.8/ 245480
Синдром Швахмана-Даймонда	Мутация в SBDS: нарушенный синтез рибосом	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы	Хемотаксис	D81.8/ 260400
Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	Мутация в CYBB: электрон транспортирующий белок (gp91phox)	Х-сцепленное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Киллинг (нарушена продукция O_2^-)	D84/ 306400
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь - дефицит p22 phox	Мутация в CYBA:	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Киллинг (нарушена продукция O_2^-)	D84/ 233690
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь - дефицит p47 phox	Мутация в NCF1	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Киллинг(нарушена продукция O_2^-)	D84/ 233700

Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь - дефицит p67 phox	Мутация в NCF2:	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Киллинг (нарушена продукция O_2^-)	D84/ 233710
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь - дефицит p40 phox	Мутация в NCF4:	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Киллинг (нарушена продукция O_2^-)	D84/ 601488
Дефицит β1-цепи рецептора IL-12 и IL-23	Мутация в IL12RB1: β1-цепь рецептора к IL-12 и IL-23	Аутосомно-рецессивное	Лимфоциты, NK-клетки	Секреция IFN-γ	D84/ 209950
Дефицит IL12p40	Мутация в IL12B: p40 субъединица IL-12/IL-23	Аутосомно-рецессивное	Моноциты/макрофаги	Секреция IFN-γ	D84/ 161561
Дефицит рецептора 1 к IFN-γ	Мутация в IFNGR1: лиганд-связывающая цепь IFN-γ-рецептора	Аутосомно-рецессивное, Аутосомно-доминантое	Моноциты/макрофаги, лимфоциты	Связывание IFN-γ и сигналинг	D84/ 107470
Дефицит рецептора 2 к IFN-γ	Мутация в IFNGR2: добавочная цепь IFN-γ рецептора	Аутосомно-рецессивное	Моноциты/макрофаги, лимфоциты	IFN-γ-сигналинг	D84/ 147569
Дефицит STAT1 (аутосомно-доминантная форма)	Мутация в STAT1 (потеря функции)	Аутосомно-доминантое	Моноциты/макрофаги, лимфоциты	IFN-γ-сигналинг	D84/ 600555
Дефицит IRF8 (аутосомно-доминантная форма)	Мутация в IRF8: продукция IL-12 CD1c+ и миелоидными дендритными клетками	Аутосомно-доминантое	CD1c+ клетки, миелоидные дендритные клетки	Дифференцировка CD1c и миелоидных дендритных клеток	D84/ 601565
ISG15 дефицит	Мутация в ISG15;	Аутосомно-рецессивное	Моноциты/макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты	Секреция IFN-γ	D84/ 14751
Дефицит IRF8 (аутосомно-рецессивная форма)	Мутация в IRF8: продукция IL12	Аутосомно-рецессивное	Моноциты. Периферические дендритные клетки	Цитопении	D89/ 614893
Дефицит GATA2 (Mono MAC синдром)	Мутация в GATA2: потеря стволовых клеток	Аутосомно-доминантое	Моноциты.Периферические дендритные клетки. NK-клетки B-лимфоциты	Многоростковые цитопении	D89/ 137295
Лёгочно-альвеолярная белковая дистрофия	Мутация в CSF2RA	Биаллельные мутации в псевдоаутосомном гене	Альвеолярные макрофаги	GM-CSF-сигналинг	D89/ 306250
Аутовоспалительные заболевания					
Наследственная средиземноморская лихорадка	Мутация в MEFV (приводит к избыточной функции пуринов и неуместному высвобождению IL-1β)	Аутосомно-рецессивное	Зрелые гранулоциты, цитокин-активированные моноциты	Сниженная продукция пуринов приводит к ASC-индуцированному производству IL-1 и воспалению	D89/249100
Дефицит мевалонат-киназы (гиперIgD-синдром)	Мутация в MVK (приводит к блокировке мевалонатного пути). Интерлейкин-1-бета опосредует воспалительный фенотип	Аутосомно-рецессивное		Поражается синтез холестерола, патогенез заболевания не выяснен	D89/260920

Синдром Макла-Уэлса	Мутации в NLRP3	Аутосомно-доминантное	Полиморфнояде рные клетки, моноциты	Дефект криопирина, вовлечённого в апоптоз лейкоцитов и NF-κB Сигналинг и процессинг IL-1	D89/191900
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром	Мутации в NLRP12	Аутосомно-доминантное	Полиморфнояде рные клетки, моноциты	Дефект криопирина, вовлечённого в апоптоз лейкоцитов и NF-κB Сигналинг и процессинг IL-1	D89/120100
TNF-рецептор ассоциированный периодический синдром	Мутации в TNFRSF1A (приводит к усилению воспалительного TNF-сигналинга)	Аутосомно-доминантное	Полиморфнояде рные клетки, моноциты	Мутации 55-kDa TNF –рецептора, приводящее к сохранению или уменьшению доступности внутриклеточны х растворимых рецепторов цитокинов для связывания с TNF	D89/142680
Рано манифестирующее воспалительное заболевание кишечника	Мутации в IL-10(приводит к возрастанию многих провоспалительных цитокинов)	Аутосомно-рецессивное	Моноциты/макро фаги, активированные Т-лимфоциты	IL-10 дефицит приводит к возрастанию количества TNFγ и других провоспалительн ых цитокинов	D89/124092
Рано манифестирующее воспалительное заболевание кишечника	Мутации в IL-10RA)	Аутосомно-рецессивное	Моноциты/макро фаги, активированные Т-лимфоциты	Мутация в IL-10 рецепторе альфа приводит в возрастанию количества TNFγ и других провоспалительн ых цитокинов	D89/146933
Рано манифестирующее воспалительное заболевание кишечника	Мутации в IL-10RB (см.выше)	Аутосомно-рецессивное	Моноциты/макро фаги, активированные Т-лимфоциты	Мутация в IL-10 рецепторе бета приводит в возрастанию количества TNFγ и других провоспалительн ых цитокинов	D89/123889
Пиогенный стерильный артрит, гангренознаяпиодерма, акне синдром	Мутация в PSTPIP1 (также называемый C2BP1)	Аутосомно-доминантное	Гематопоэтическая ткань, апрегуляция в активированных Т-лимфоцитах	Нарушенная реорганизация актина, ведущая к нарушению физиологическог о сигнала при воспалительном ответе	D89/604416
Синдром Блау	Мутация в NOD2 (также называется в CARD15)	Аутосомно-доминантное	Моноциты	Нарушается взаимодействие слипополисахари	D89/186580

				дами и NF-κB сигналинг	
Хронический повторяющийся многоочаговый остеомиелит и наследственная дисэритропоэтическая анемия (синдром Маджида)	Мутации в LPIN2 (повышенная экспрессия провоспалительных генов)	Аутосомно-рецессивное	Нейтрофилы, клетки костного мозга	Не определён	D89/609628
Дефицит антагониста рецептора к интерлейкину 1	Мутации IL-1RN	Аутосомно-рецессивное	Полиморфноядерные клетки, моноциты	Мутация в антагонисте IL-1 рецептора, отсутствие противодействия интерлейкину 1	D89/612852
Дефицит антагониста рецептора к интерлейкину36	Мутация в IL-36RN)	Аутосомно-рецессивное	Кератиноциты, лейкоциты	Мутация в IL-36RN, приводящая к повышенной продукции интерлейкина 8	D89/614204
SLC29A3 мутация	Мутация в SLC29A3	Аутосомно-рецессивное	Лейкоциты, костные клетки	Активация макрофагов	D89/602782
CARD14 периодический псориаз	Мутация в CARD14	Аутосомно-доминантное	В основном кератиноциты	Мутации в CARD14, активирующем NF-κB сигнальный путь и продукцию интерлейкина 8	D89/173200
Семейная поликистозная болезнь	Мутация в SH3BP2	Аутосомно-доминантное	Стромальные клетки, костные клетки	Гиперактивация макрофагов и увеличение NF-κB	D89/11840

Дефицит системы комплемента

Заболевание	Генетический дефект/предполагаемый патогенез	Тип наследования	Поражённая функция	МКБ-10/OMIM
Тромбомодулин	Мутация в *THBD*: регулирует активацию комплемента и коагулянтов	Аутосомно-доминантное	CH50, AH50 в норме	D84.1 / 188040
3MC синдром Дефицит COLEC11	Мутация в *COLEC11*: связывает MASP1,MASP3	Аутосомно-рецессивное	Потеря сигнала для миграции клеток нервного гребня	D84.1 / 612502
Дефицит рецептора комплемента 3 (CR3)	Мутация в *ITGB2*	Аутосомно-рецессивное	Хемотаксис, эндоцитоз, T/NK цитотоксичность	D84.1 / 116920