



**Маски тяжелой комбинированной
иммунной недостаточности - от неонатолога
к иммунологу**

Юлия Александровна Родина

*ФГБУ НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева
Екатеринбург 2024*

Ключевые положения

- Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – самая тяжелая форма ПИДС

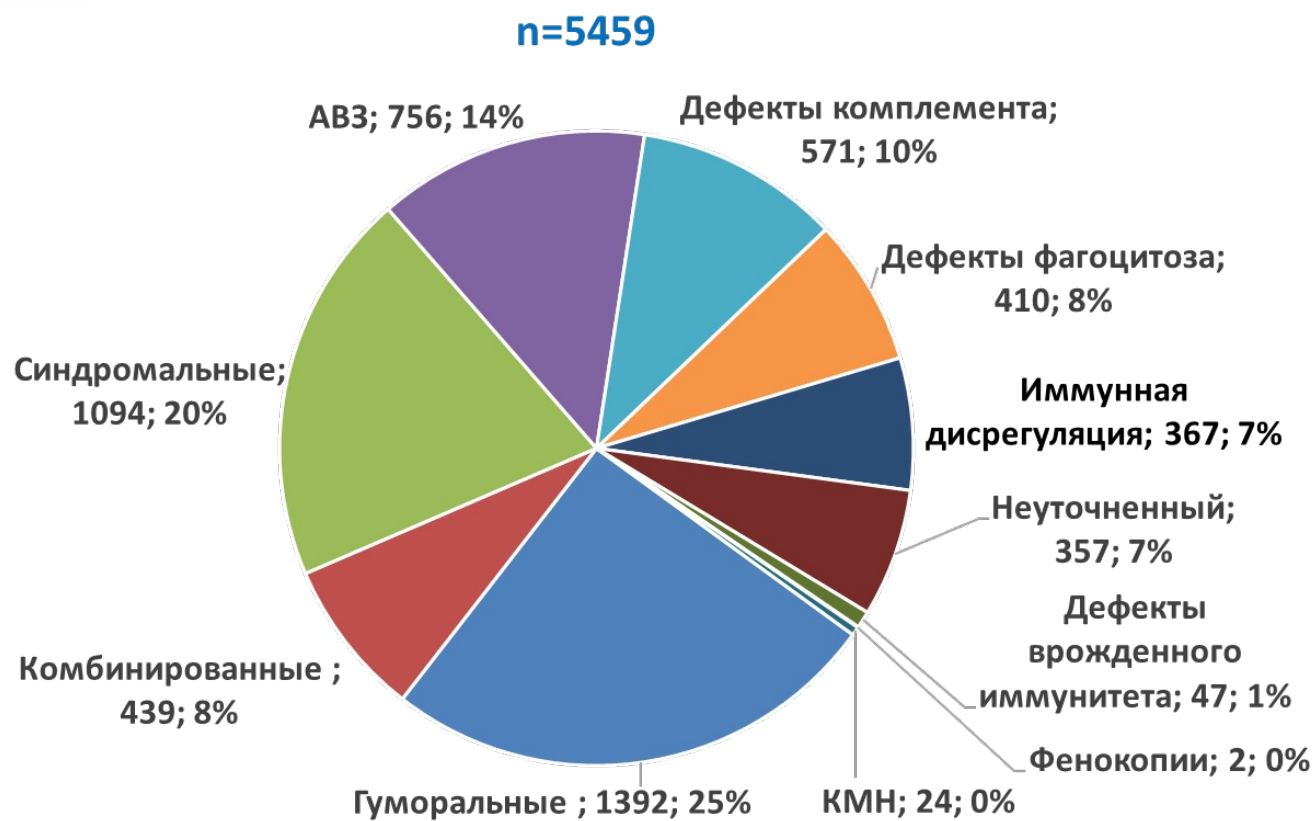
ТКИН

- форма ПИДС, при которой отмечается грубое нарушение функции иммунной системы (практически полное отсутствие иммунитета), с неблагоприятным прогнозом на жизнь
- без куративного лечения (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) смертность на 1-м году жизни!

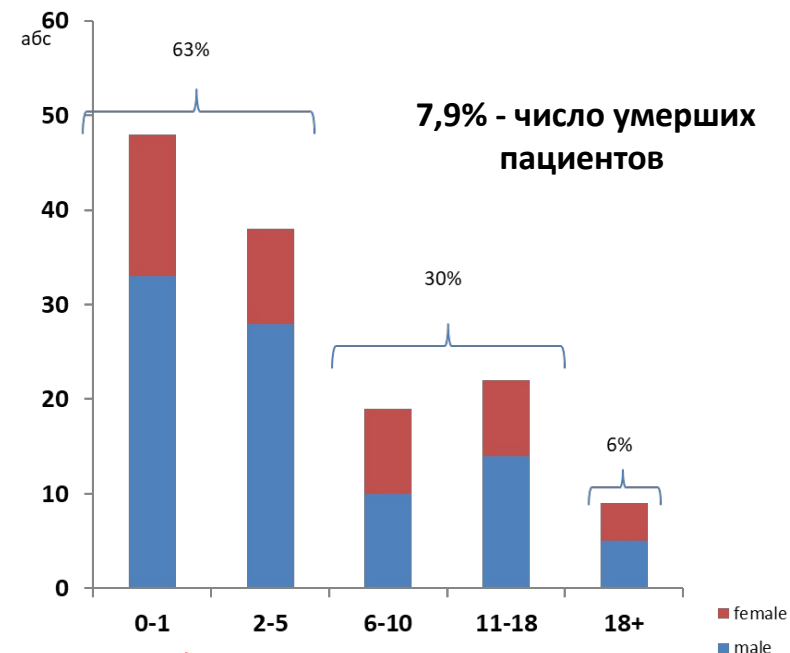
Нозологическая структура ПИД в РФ



Регистр НАЭПИД

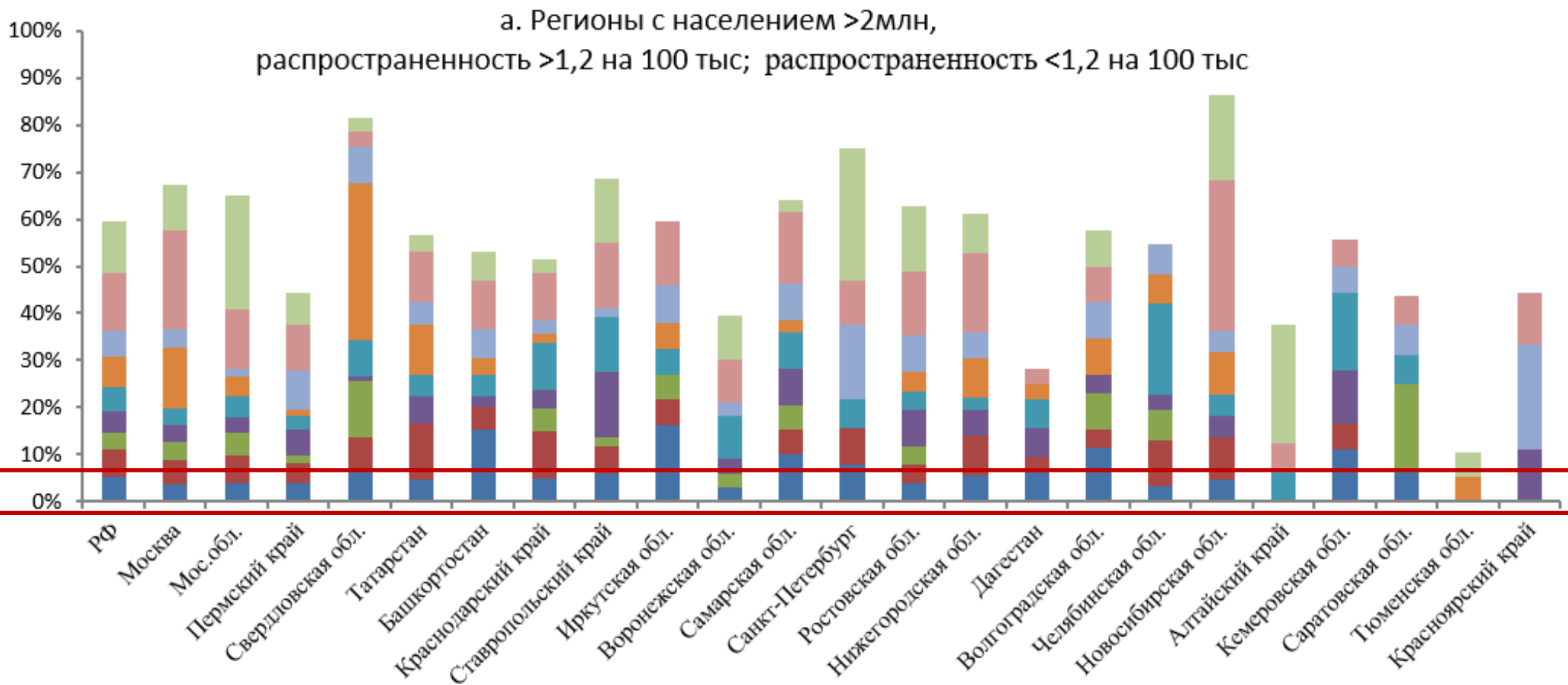


Возрастная структура смертности



Лидер - Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)

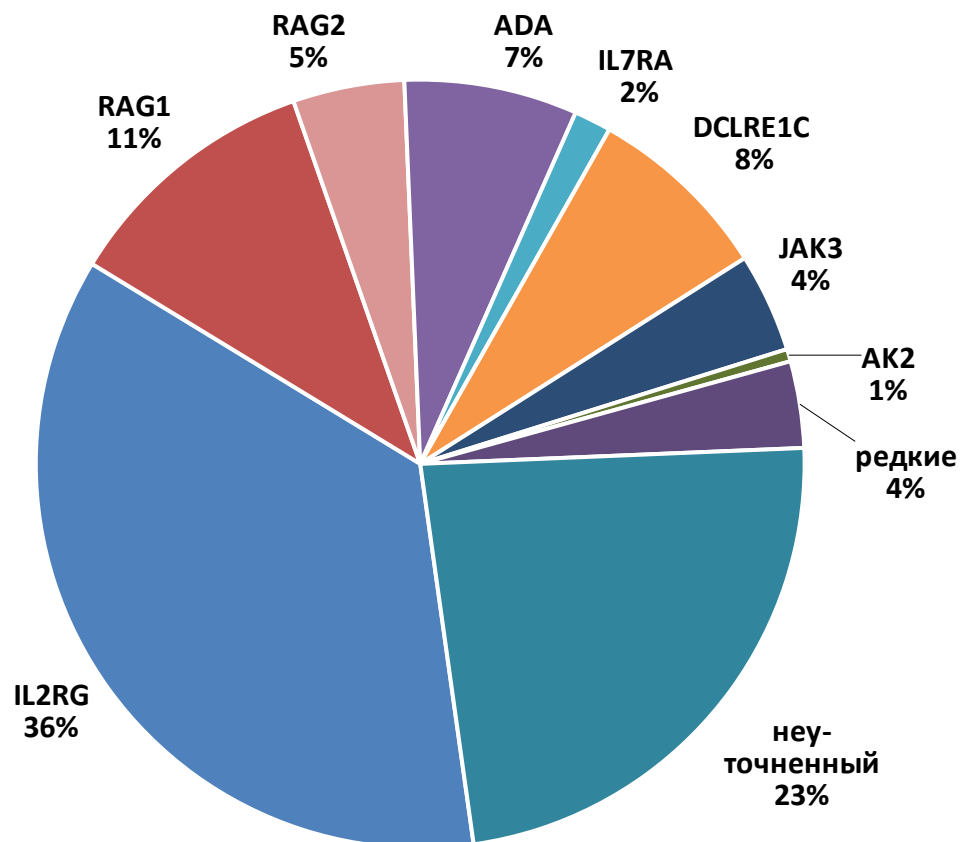
Распространенность ТКИН в РФ





Регистр НАЭПИД

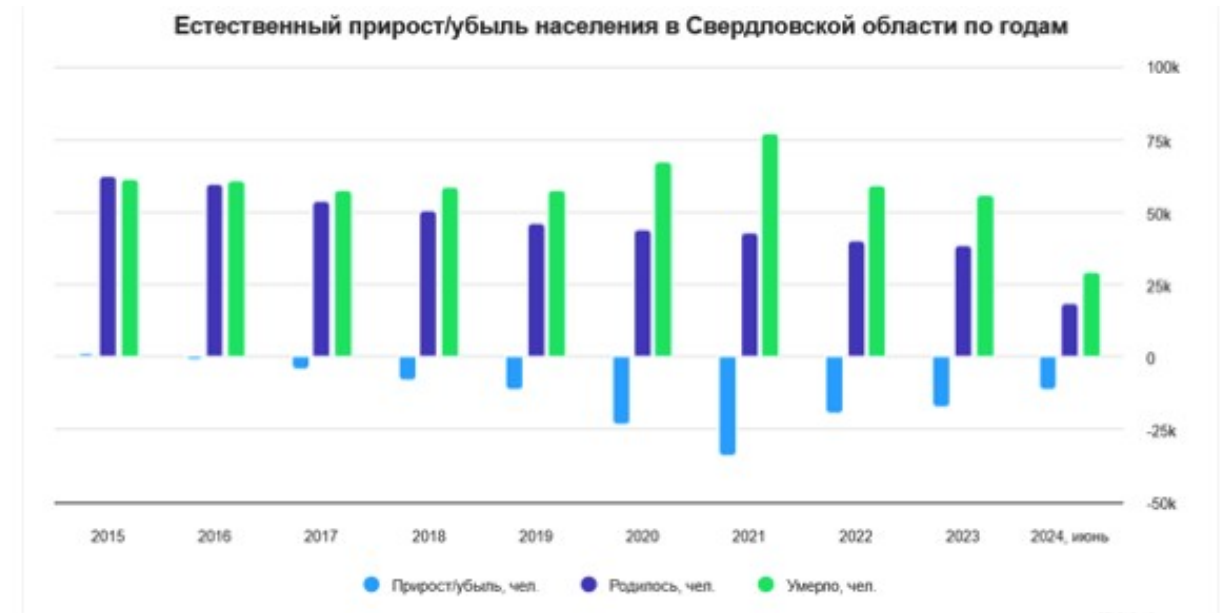
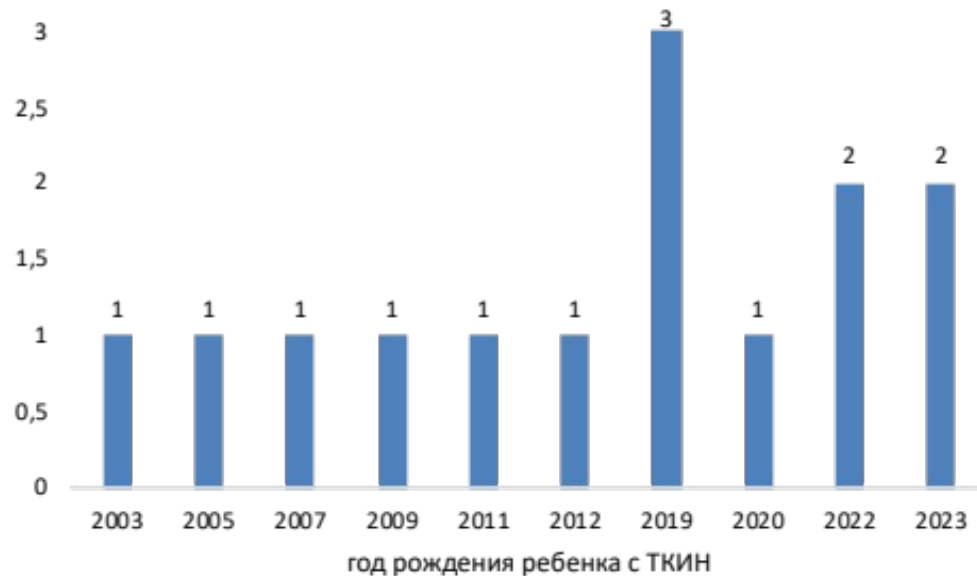
До скрининга (n=217)



- Возраст постановки диагноза ТКИН $5 \pm 0,35$ мес
- **Умерло – 123 пациента (57%)**
- Из 90 пациентов, пролеченных в НМИЦ ДГОИ - **54 умерло (55%)**

Распространенность ТКИН в Свердловской области

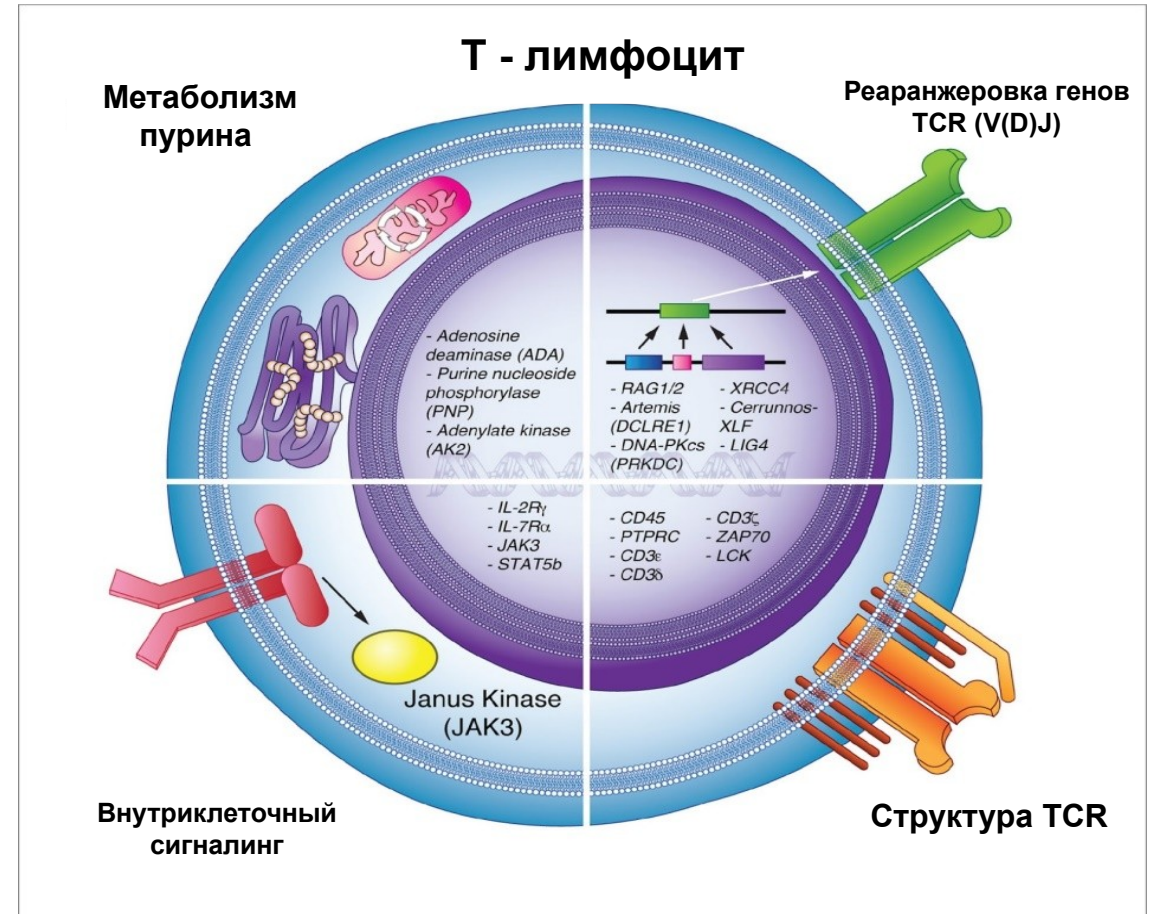
- 14 пациентов, 4 из них – пилот и РНС (28%)
- Из 14 ТКИН, 3 гипоморфных формы(ADA -2, DCLRE1C - 1)
- 5 ТГСК (живы 3)



Рождаемость 50-45-40 тыс/год
Ожидаемо - 1 ТКИН в 1,5-2 года

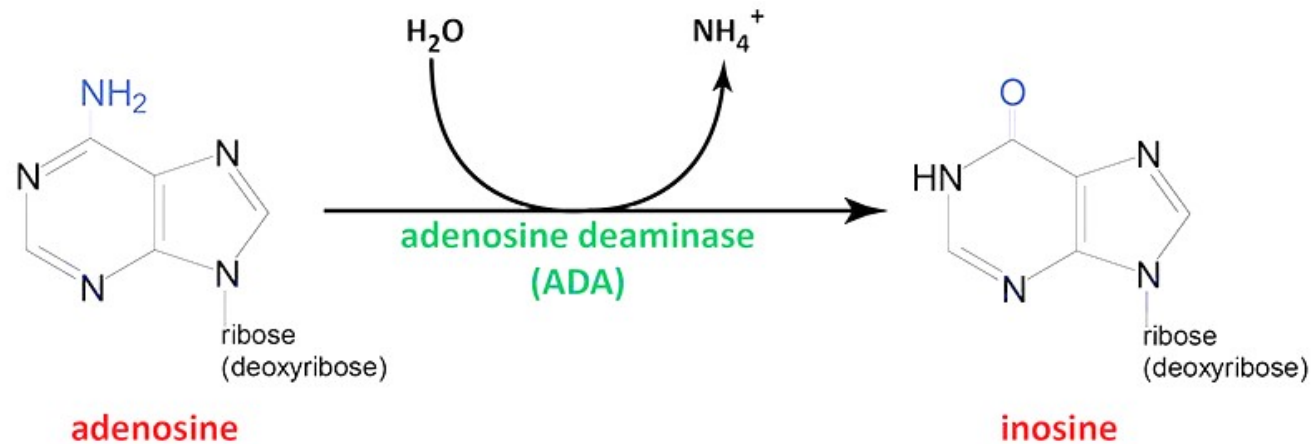
ТКИН, патогенез

- дефицит ключевых молекул и факторов, необходимых для созревания и нормальной дифференцировки Т лимфоцитов



Дефицит аденозиндезаминазы (АДА)

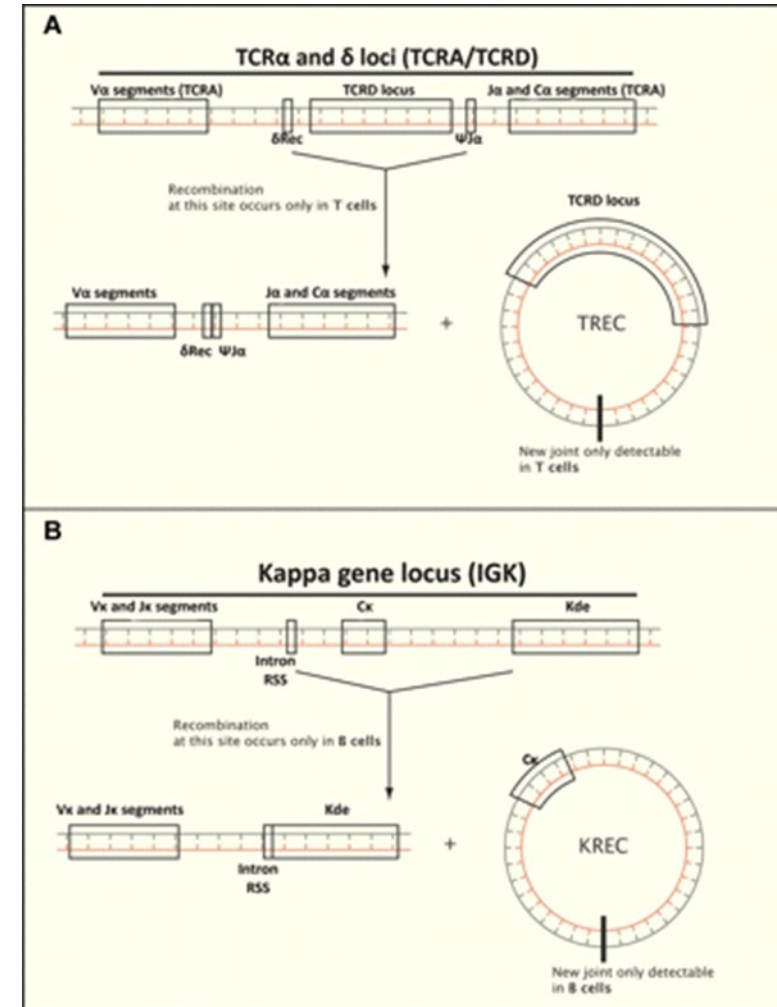
- **Роль аденозиндезаминазы:** расщепление аденозина на инозин и аммиак
- **Дефицит аденозиндезаминазы** приводит к образованию токсичных продуктов метаболизма пуриновых азотистых оснований – дезоксиАТФ, S-аденозил гомоцистеин
- Накопление этих субстратов оказывает **тяжелое негативное влияние на созревание и функцию лимфоцитов**
- Уровень **dAXP** в эритроцитах в момент постановки диагноза напрямую связан со степенью тяжести иммунодефицита и тяжестью клинических проявлений



dAXP – эритроцитарный дезоксиаденозин нуклеотид

Неонатальный скрининг на ТКИН

- для ТКИН
- Ведущие - TREC – маркеры Т лимфопоэза
- KREC – маркеры В лимфопоэза - вспомогательные



Ключевые положения

- **ТКИН** – грубые отклонения в иммунном статусе

ТКИН, критерии диагноза

Критерии	2022г
Диагноз утвержден	Критерий 1+2 или критерий 1+3 Или Критерий 4
1	Снижение Т лимф (CD3+) < 50 кл/мкл
2	Патогенные генетические варианты в генах ТКИН
3	Исключение других факторов лимфопении; Отсутствие или резкое снижение TRECs Или снижение наивных CD4+лимф < 20%
4	Наличие синдрома приживления материнских лимфоцитов

ТКИН, иммунный статус, примеры

Показатель	Результат	Норма
Т лимф (CD3 +) %	4,1	53 - 81
Т лимф (CD3+) x 10*9/л	0,006	1,46 - 5,44
В лимф (CD19+) %	73,8	19 - 31
В лимф (CD19+) x 10*9/л	0,1	0,5 - 1,5
НК (CD3-/CD16+/CD56+)%	0	0 - 10
НК (CD3-/CD16+/CD56+) x 10*9/л	0	0 - 0
Lym %	9,6	44 - 72
Lym x 10*9/л	0,136	2,18 - 8,27

IgG, г/л	0,901	4,6 - 14,6
IgM, г/л	<0,18	0,6 - 1,8
IgA, г/л	<0,228	0,1-1
IgE, МЕ/мл	15	0-30

Показатель	Число копий на 10 ⁵ лейкоцитов	Число копий на 1 мкл
TREC	0	0

T-B+NK-

Иммунофенотипирование лимфоцитов

Показатель	Результат	Ед.измер.	Норма
Лейкоциты (WBC)	4,52	10 ⁶ /мл	[6.10-11.4]
Гранулоциты, % от WBC	82	%	[37-61]
Гранулоциты	3,71	10 ⁶ /мл	[1.52-6.06]
Моноциты (MON) % от WBC	14	%	[2-7]
Моноциты (MON)	0,63	10 ⁶ /мл	[0.00-0.80]
Лимфоциты (LYM) % от WBC	4	%	[38-64]
Лимфоциты (LYM)	0,18	10 ⁶ /мл	[2.40-5.81]
CD3+CD4+ Lym, % от Lym	38	%	[35-51]
CD3+CD4+ Lym	0,07	10 ⁶ /мл	[0.90-2.86]
CD3+ Lym (T-cells), % от Lym	67,7	%	[62-80]
CD3+ Lym (T-cells)	0,12	10 ⁶ /мл	[1.61-4.23]
CD3+CD8+ Lym, % от Lym	26	%	[22-38]
CD3+CD8+ Lym	0,05	10 ⁶ /мл	[0.63-1.91]
CD19+ Lym (B-cells), % от Lym	4,6	%	[21-28]
CD19+ Lym (B-cells)	0,01	10 ⁶ /мл	[0.70-1.30]
CD16+56+ (NK-клетки), % от LYM	27,6	%	[4-23]
CD3-CD16+CD56+ Lym (NK-cells)	0,05	10 ⁶ /мл	[0.096-1.33]

TREC	Результат	Копий на 100,000 лейкоцитов	Число копий на 1 мкл
			29
Референсный интервал			
1-3 года		1200-11000	76-1162

KREC	Результат	Копий на 100,000 лейкоцитов	Число копий на 1 мкл
			4
Референсный интервал			
1-3 года		1300-14000	111-1119

T-B-NK-

Ключевые положения

- ТКИН – первые симптомы с рождения

ТКИН, клиническая картина

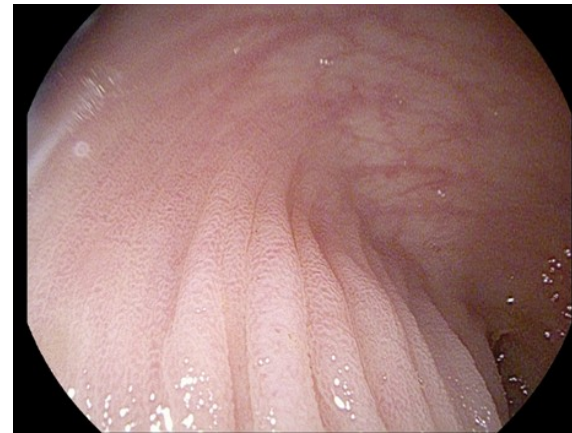
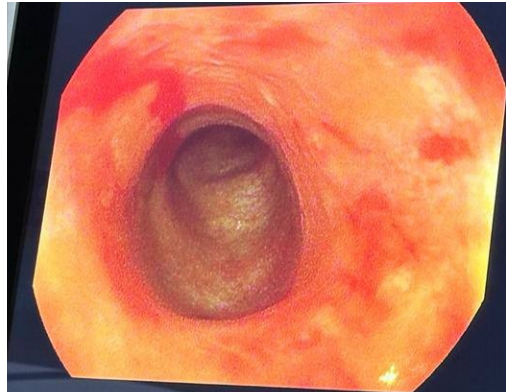
**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
С ПЕРВЫХ НЕДЕЛЬ или МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ:**

- Тяжелая персистирующая диарея:
 - энтероколит/энтеропатия/мальабсорбция

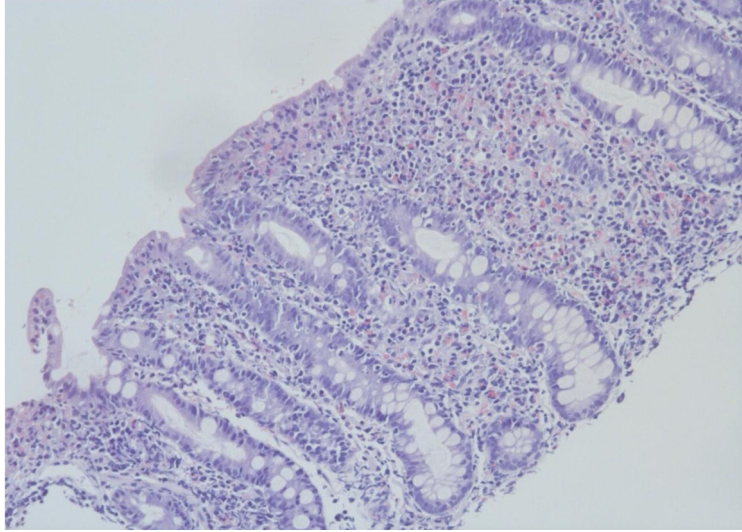
ТКИН, первый симптом (НМИЦ ДГОИ)

- **Диарея – 44/90 (48%)**
- **Инфекционный энтероколит (кишечные вирусы, постоянная персистенция)**
- **Мальабсорбция**
- **Иммунная энтеропатия**
- **Иммунный колит (олигоклональная экспансия собственных аутореактивных лимфоцитов)**
- **Специфический иммунный колит, обусловленный синдромом приживления материнских лимфоцитов**

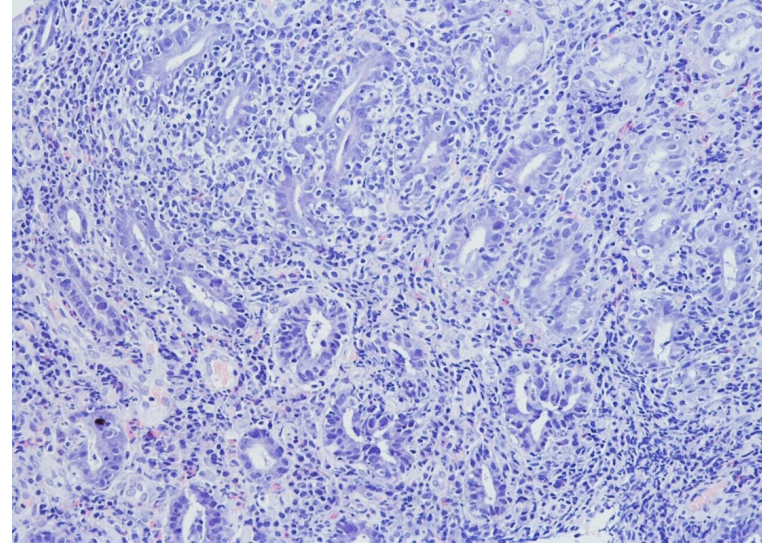
Эндоскопическая картина поражение ЖКТ при ТКИН



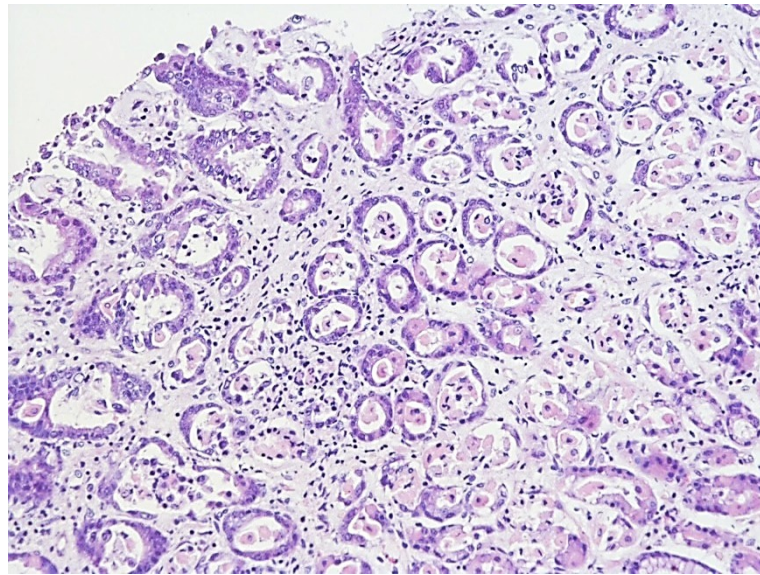
Морфология поражение ЖКТ при ТКИН



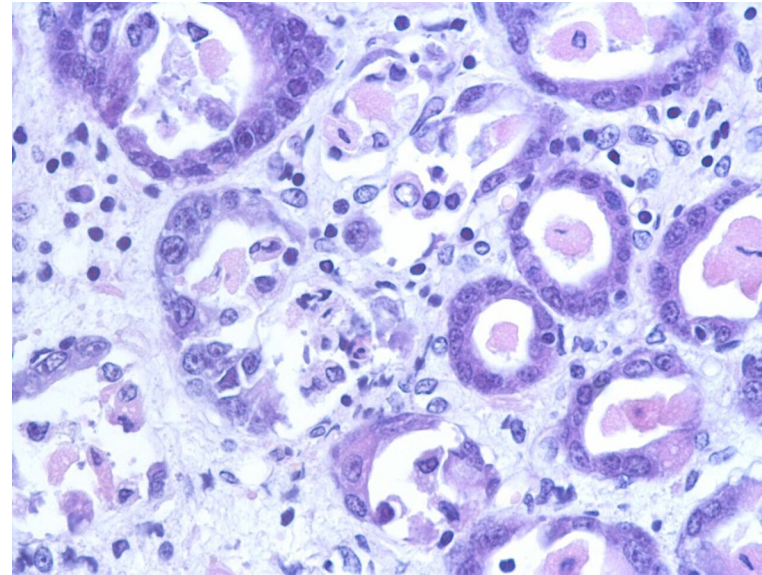
Атрофическая энтеропатия



Лимфоплазмоцитарная инфильтрация



Тело желудка: разрушенные крипты, апоптотические фигуры



ТКИН, клиническая картина ТКИН



Гипотрофия 3 степени
(7 мес, вес 5 кг)



Гипотрофия 3 степени
(5 мес, вес 3,8 кг)



Сложности диагностики и стратификации поражения ЖКТ

- ограничение использование метода ИФА
- не всегда «классическая» гистологическая картина колита/энтеропатии
- не всегда системная воспалительная активность
- не всегда наличие эндоскопических изменений
- кишечный синдром преимущественно диарея
- плохая прибавка веса, потеря белка (альбумин, IgG), анемия

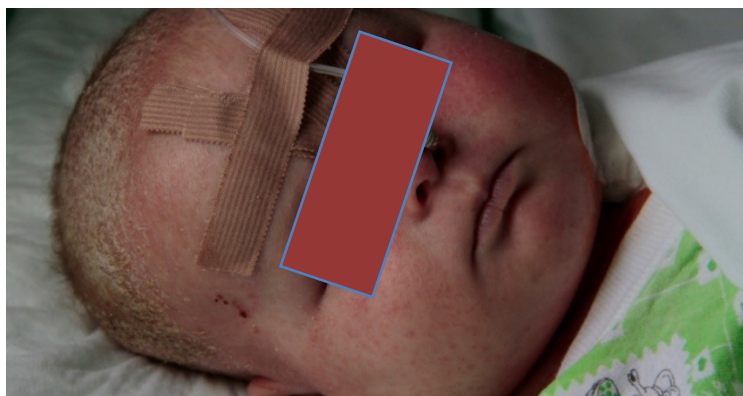
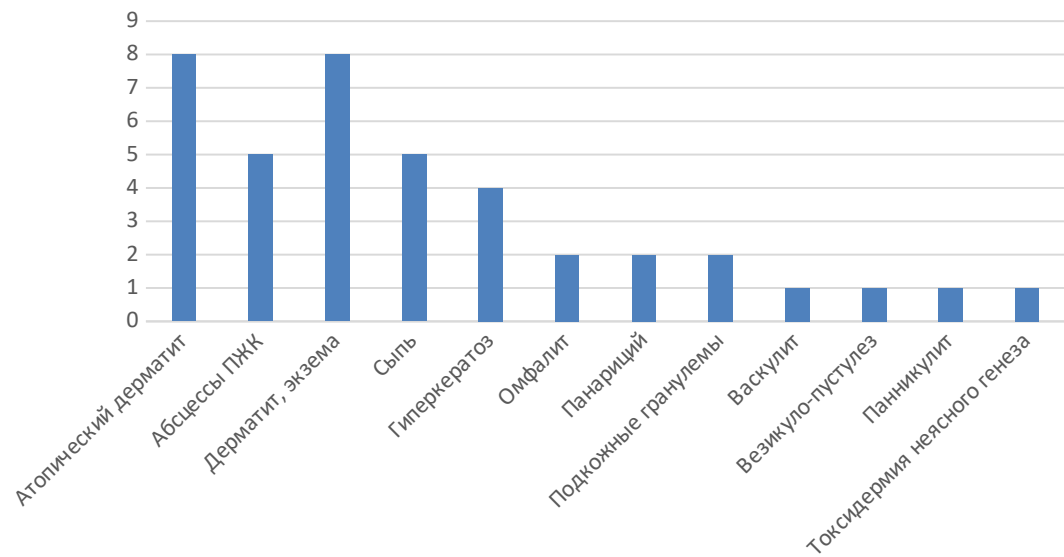
ТКИН, клиническая картина

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
С ПЕРВЫХ НЕДЕЛЬ или МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ:

- Тяжелая персистирующая диарея:
 - энтероколит/энтеропатия/мальабсорбция
- Дерматит (распространенный, тяжелый)
- Гипотрофия
- Гипостатура
- Гипоплазия органов лимфоидной ткани - тимуса, лимф. узлов

ТКИН, первый симптом

Кожные проявления 47/90(52%)



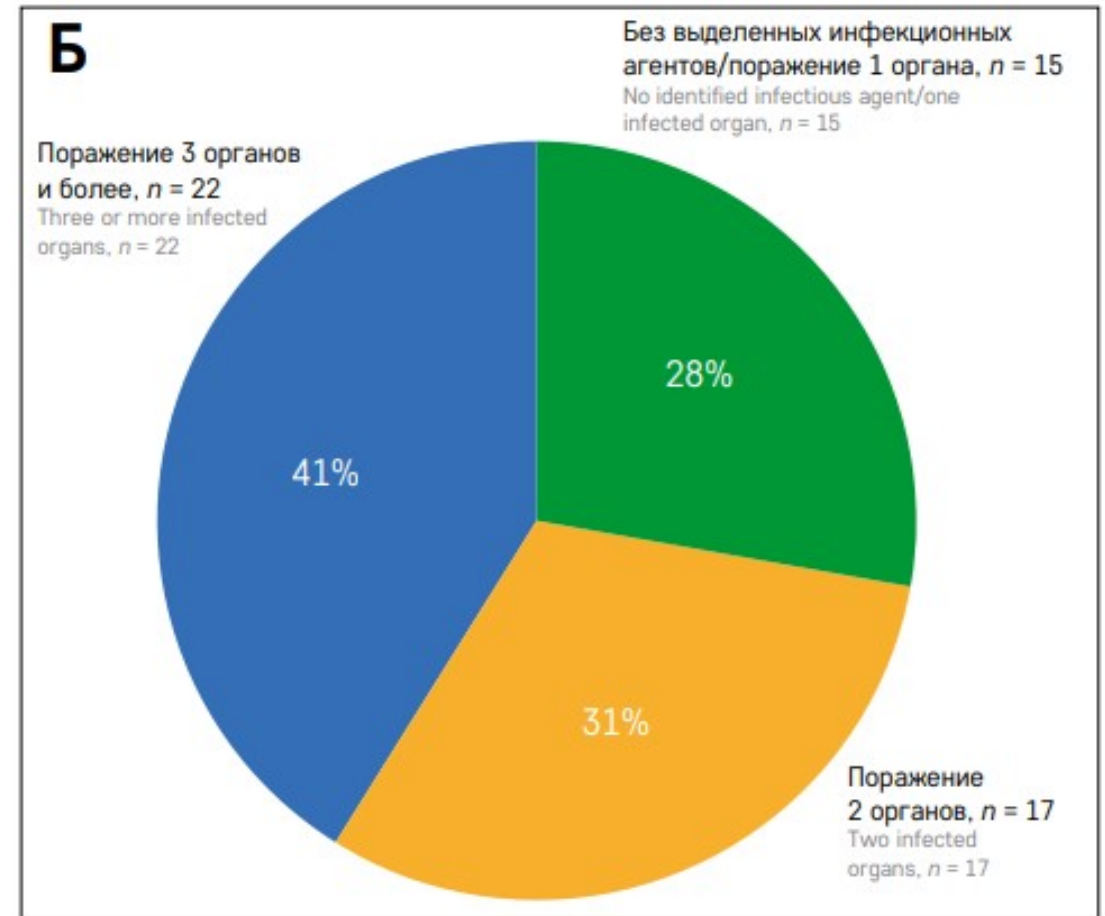
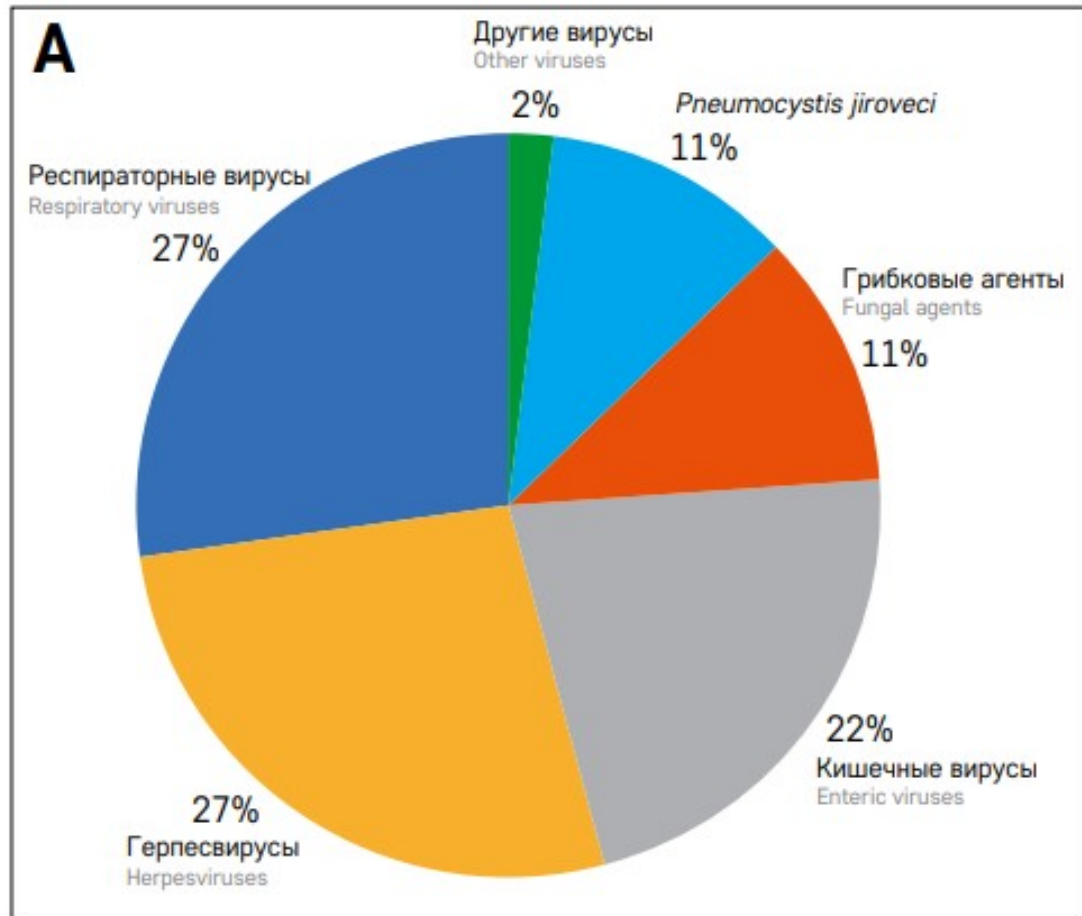
Ключевые положения

- ТКИН = оппортунистические инфекции

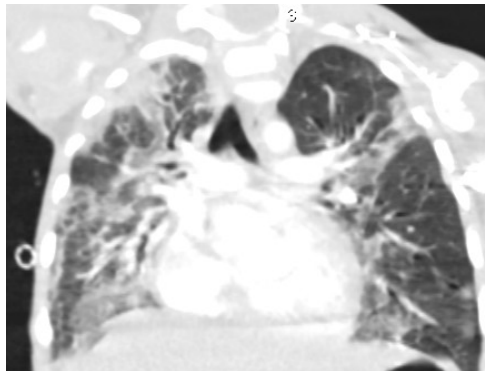
ТКИН, инфекционные осложнения

- **Оппортунистичекие инфекции**
 - кандидоз кожи и слизистых
 - пневмоцистная пневмония
- **цитомегаловирусная инфекция** - от виремии до ЦМВ – болезни
 - (хореоретинит, энцефалит, пневмония, гепатит)
 - тяжелые рецидивирующие инфекции респираторного тракта

ТКИН, инфекционные осложнения



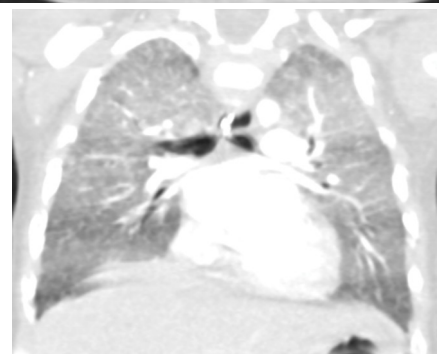
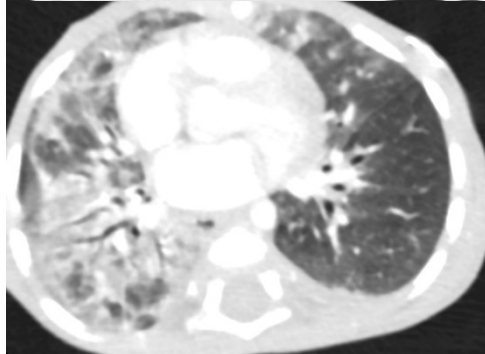
ТКИН, инфекционные осложнения



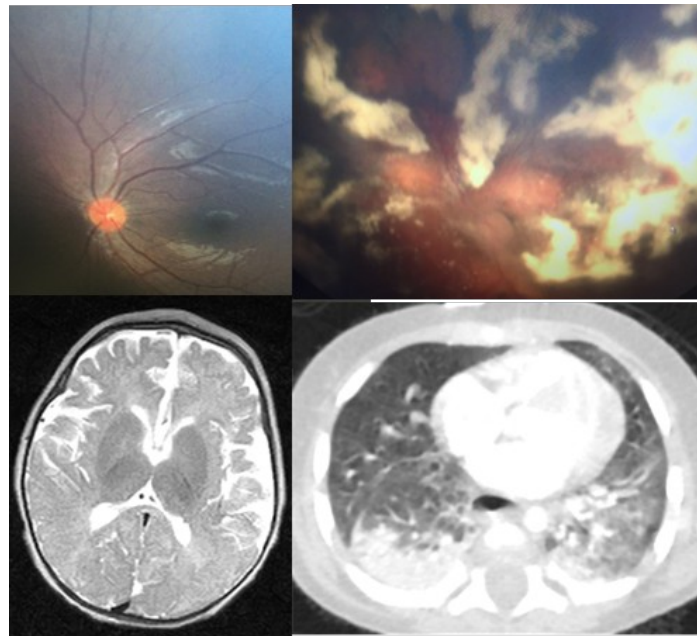
**Бактериально-грибковая
пневмония**



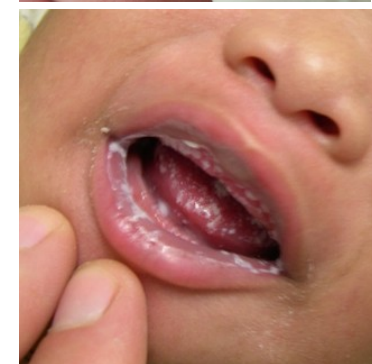
Пневмоцистная пневмония



РС-вирусная пневмония



**ЦМВ – болезнь:
энцефалит, хореоретинит,
пневмония**



кандидоз

Детекция инфекционных патогенов при ТКИН методом ИФА не применима

Учитывая комбинированный характер иммунодефицита

Иммунный статус:

CD3+ - 0,01 кл/мкл,
CD19+ - 0,89 кл/мкл,
NK - 0,01 кл/мкл;
TREC 0

Биохимический анализ крови:

IgA 41 мг/дл 7-74
IgG 11 мг/дл 187-660
IgM 1 мг/дл 30-98



~~Эпштейн-Барр (VCA) <4 Ед/мл 0 — 13 отрицательно
Антитела класса G к вирусу
Эпштейн-Барр (VCA) 67* Ед/мл 0 — 13 ПОЛОЖИТЕЛЬНО
Вирус Эпштейн-Барр IgG (EBNA) 12,90* Ед/мл 0,00 — 3,00 ПОЛОЖИТЕЛЬНО
Cytomegalovirus IgM отношение 0,05 0,00 — 0,90 отрицательно
Cytomegalovirus Ig G отношение 3,39* 0,00 — 0,90 ПОЛОЖИТЕЛЬНО
Вирус простого герпеса 1/2IgM <10,0 Ед/мл 0,0 — 30,0 отрицательно
Вирус простого герпеса 1 IgG 18,6 Ед/мл 0,0 — 20,0 отрицательно
Вирус простого герпеса 2 IgG <10,0 Ед/мл 0,0 — 20,0 отрицательно~~

ТОЛЬКО ПЦР диагностика и микробиологическая идентификация!

ТКИН, БЦЖ-инфекция

микобактериальная инфекция (M. bovis – вакцинальный штам)



БЦЖ-ит локальная и распространенная форма

ТКИН, БЦЖ-инфекция

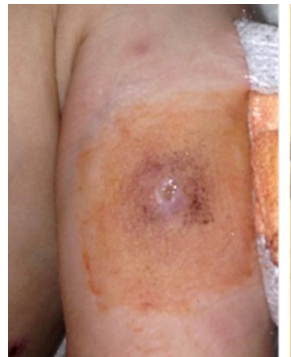
45 пациентов

- Вакцинировано БЦЖ - 39
- Клиника БЦЖ-ита - 22

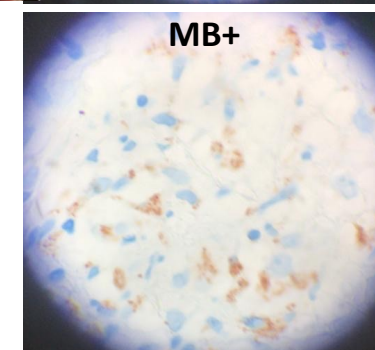
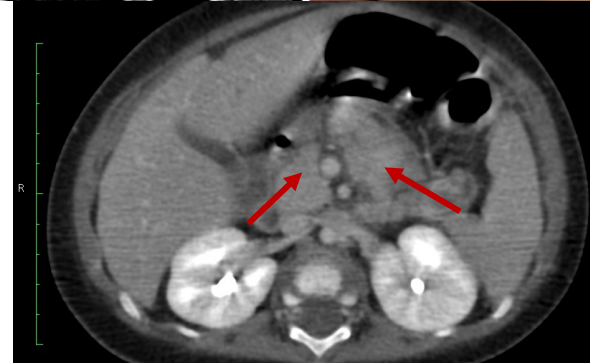
Из них:

- 10 - генерализованная БЦЖ-инфекция
- 12 – локальный БЦЖ-ит

**Локальная
БЖЦ – инфекция**



**Генерализованная
БЖЦ – инфекция (отсевы, лимфаденит, костная деструкция)**



Детекция БЦЖ – инфекции при ТКИН

- **НИ** один существующий тест:
 - р. Манту
 - диаскин – тест
 - квантифероновый тест
 - Т – спот
- **НЕ** является диагностическим, так как нет лимфоцитов или их функция несостоятельна!

**ТОЛЬКО ПЦР диагностика
и микробиологическая идентификация!**

Дефицит АДА – ТКИН, клинический пример

- ***Анамнез жизни:*** Вес при рождении – 2 710 г, рост - 51 см. Оценка по шкале Апгар - 7/8 баллов. Из роддома выписана на 7-ой день. Вакцинация БЦЖ проведена на 5-е сутки, гепатит В- в 1 мес. В дальнейшем- мед. отвод.
- ***Аллергоанамнез:*** непереносимость белка коровьего молока.
- ***Наследственный анамнез:*** не отягощен

Дефицит АДА – ТКИН, клинический пример

- **Анамнез заболевания:**
- со слов родителей и по данным выписки с м\ж, ребенок болен с 1-го месяца, когда появился неустойчивый стул, срыгивания, плохие прибавки в весе (250-350 г за 1 мес.)
- **В 2 мес** перенесла бронхит, лечение в стационаре по м\ж, получала антибактериальную терапию.
- Далее наблюдалась с энтероколитом, энтеропатией у гастроэнтеролога.
- **5 мес** – острая внебольничная пневмония, стац лечение
- **7 мес** – гастроэнтероколит, эксикоз – стац. лечение.
- **В 1 г 1 мес** (вес 7550 г) - Острая внебольничная очаговая правосторонняя пневмония. Гастроэнтероколит, тяжелое течение, средне-тяжелая форма. Выписана из стационара домой.

Дефицит АДА – ТКИН, клинический пример

- **Анамнез заболевания:**
- Впервые иммунный статус - CD4+- 4 кл/мкл (норма 1100-3500мкл), CD8+- 31кл/мкл (500-1800 кл/мкл). IgG 0,59 г/л, IgM-0 г/л, IgA <7 г/л
- **В 1 год 2 мес** госпитализирована в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в тяжелом состоянии по санавиации

Дефицит АДА – ТКИН, клинический пример

Иммунофенотипирование лимфоцитов

Показатель	Результат
Лейкоциты (WBC)	2.73 10 ⁶ /ml
CD3 (Т-лимфоциты) % от WBC	0.1 10 ⁶ /ml
CD3 (Т-лимфоциты) % от WBC	3.67 %
CD3+CD4+ (Th cells)	0.01 10 ⁶ /ml
CD3+CD4+ (Th cells)	6.19 %
CD45RA+CD197+ (Т-naïve cells) (% от CD4+)	0.04 cells/ μ l
CD45RA+CD197+ (Т-naïve cells) (% от CD4+)	0.62 %
CD3-CD16+56+ (NK cells) (% от CD4+)	1.83 %
CD3+CD8+ (Tc cells)	0.09 10 ⁶ /ml
CD3+CD8+ (Tc cells)	92.31 %
CD19+ (B cells) (%)	0.0 %

Иммунофенотип: Т-В-НК-

Показатель	Число копий на 10*5 лейкоцитов	Число копий на 1 мкл
TREC	3	0.1
ККЕС	46	1.5

Показатель/дата	10.12.	Ед. изм.	Норма
IgA	0,447	г/л	0,1-0,4
IgG	0.302	г/л	6,8-15,4
IgM	0.3	г/л	0,4-0,8
IgE	2.33 менее	Ед/мл	0-100



ТКИН: дефицит АДА (в гене ADA с.58G>A, р.(Gly20Arg), с.466C>T, р. (Arg156Cys) в компаунд-гетерозиготном состоянии

1г 4 мес – летальность по тяжести осложнений

Ключевые положения

- **ТКИН** – могут быть лимфоциты?!

ТКИН, синдром Оменн

• **РАННЕЕ НАЧАЛО - С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ИЛИ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ –
С ПРОГРЕССИВНЫМ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ:**

- Генерализованный кожный синдром
(часто экссудативно - эритематозная сыпь, гнейс)
- Алопеция
- Гепатоспленомегалия
- Генерализованная лимфаденопатия
- Тяжелая энтеропатия

ТКИН, синдром Оменн, клинический пример

Мальчик, 3 мес,

алопеция, дерматит, гепатоспленомегалия, пневмония

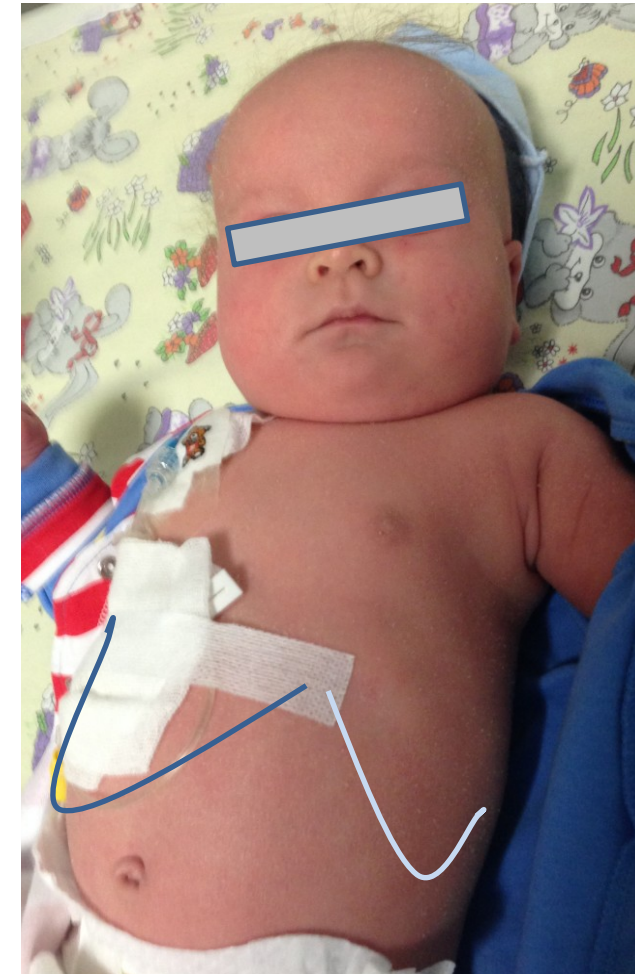
Показатель		Норма, г/л
Ig A, г/л	менее 0,233	0,1 – 0,2
IgM, г/л	менее 0,168	0,4 – 1,2
Ig G, г/л	6,8	3,3 – 9,1
Ig E, г/л	3000	0 - 30

TREC (: 0
KREC (: 0

CD4+CD45RA+: 1,5%
CD4+cd45RA+: 0,05 x10 ⁶ /л

Имунофенотипирование лимфоцитов:

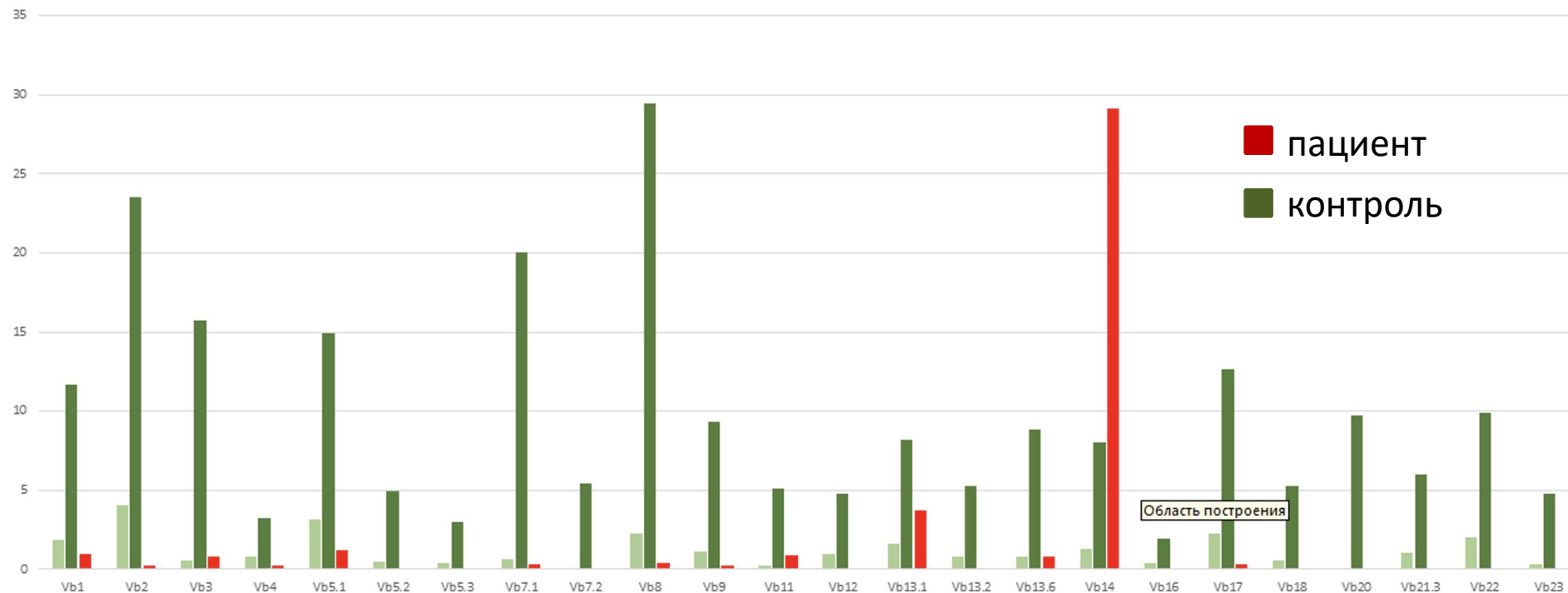
	фенотип	%	норма, %	абс., x10 ⁶ /л	норма, абс. x10 ⁶ /л
Лейкоциты		—	—	10,5	7000-13000
Лимфоциты		45,1	55-78	4700	2920-8840
Т-лимфоциты	CD3+	88,7	55-78	4200	2070-6540
Т-хелперы	CD3+CD4+	68,9	41-64	3270	1460-5116
Т-цитотокс. лимф.	CD3+CD8+	1,9	16-35	90	650-2450
В-лимфоциты	CD19+	0,1	19-31	5	500-1500
НК-клетки	CD3-/CD16+/CD56+	10,8	5,2-17,3	513,4	319-1142



ТКИН (иммунофенотип Т-В-НК+): дефицит RAG1 (RAG1, c.256_257delAA; c.2924G>A).

ТКИН, синдром Оменн, Т-клеточный репертуар, пример

Репертуар Т – клеточного рецептора, НМИЦ ДГОИ



Олигоклональная экспансия Т - лимфоцитов

ТКИН: дефицит RAG1, с.256_257delAA; с.2924G>A

Синдром Оменн (дефицит RAG1) Алемтузумаб (антиCD52) +ГКС



НМИЦ ДГОИ

ТКИН, особые состояния

- **Синдром приживления
материнских/донорских лимфоцитов**

(при трансфузиях необлученных компонентов крови)

- **Клиника реакции трансплантат против хозяина (РТПХ):**
 - Часто - до 52% среди описанных пациентов с ТКИН
 - тяжелый дерматит, эпидермолиз, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия,
 - лимфоцитоз, может быть эозинофилия, повышение IgE
- **ВАЖНО:** гемотрансфузии **ОБЛУЧЕННЫМИ** компонентами крови

ТКИН, синдром приживления материнских лимфоцитов, клинический пример



Пациент М., 1,5 мес,

- пневмония
- энтероколит
- брат умер в 5 мес от пневмонии

ТКИН, синдром приживления материнских лимфоцитов, клинический пример

Лимфоциты (LYM)	4.42 10 ⁶ /мл
CD3 (Т-лимфоциты) % от WBC	47.9 %
CD3 (Т-лимфоциты) % от WBC	2.12 10 ⁶ /мл
CD3/4 (Т-хелперы)	35%
CD3/4 (Т-хелперы)	1.55 10 ⁶ /мл
CD3/8 (Т-цитотокс.)	8.07594 %
CD3/8 (Т-цитотокс.)	0.36 10 ⁶ /мл
CD19 (В-лимфоциты)	0%
CD19 (В-лимфоциты)	0.0 10 ⁶ /мл
CD3-CD16+CD56+ Lym (NK-cells)	52 %
CD3-CD16+CD56+ Lym (NK-cells)	2.3 10 ⁶ /мл

Сывороточные иммуноглобулины:

- IgA < 0,25 г/л
- IgM < 0,17 г/л
- IgG 3,5 г/л
- IgE 2500 МЕ/мл

Лейкоциты (WBC)	
CD3 (Т-лимфоциты) % от WBC	1.93 10 ⁶ /мл
CD3 (Т-лимфоциты) % от WBC	16.2 %
CD3+CD4+ (Th cells)	1.43 10 ⁶ /мл
CD3+CD4+ (Th cells)	74.1 %
CD45RA+CD197+ (T-naïve cells) (% от CD4+)	1.43 cells/ul
CD45RA+CD197+ (T-naïve cells) (% от CD4+)	0.1 %
CD45RA-CD197+ (T-memory cells) (% от CD4+)	147.63 cells/ul
CD45RA-CD197+ (T-memory cells) (% от CD4+)	10.3 %
CD45RA-CD197- (Effector memory cells) (% от CD4+)	1281.37 cells/ul
CD45RA-CD197- (Effector memory cells) (% от CD4+)	89.4 %
CD45RA+CD197- (TEMRA) (% от CD4+)	2.87 cells/ul
CD45RA+CD197- (TEMRA) (% от CD4+)	0.2 %
CD3+CD8+ (Tc cells)	0.31 10 ⁶ /мл
CD3+CD8+ (Tc cells)	15.9 %
CD45RA+CD197+ (T-naïve cells) (% от CD8+)	8.92 cells/ul
CD45RA+CD197+ (T-naïve cells) (% от CD8+)	2.9 %
CD45RA-CD197+ (T-memory cells) (% от CD8+)	9.23 cells/ul
CD45RA-CD197+ (T-memory cells) (% от CD8+)	3.0 %

TREC	Число копий на 100,000 лейкоцитов	
	Результат	40
	Референсный интервал	
<1 года		1300-14000
1-3 года		1200-11000
>4 лет		470-4100

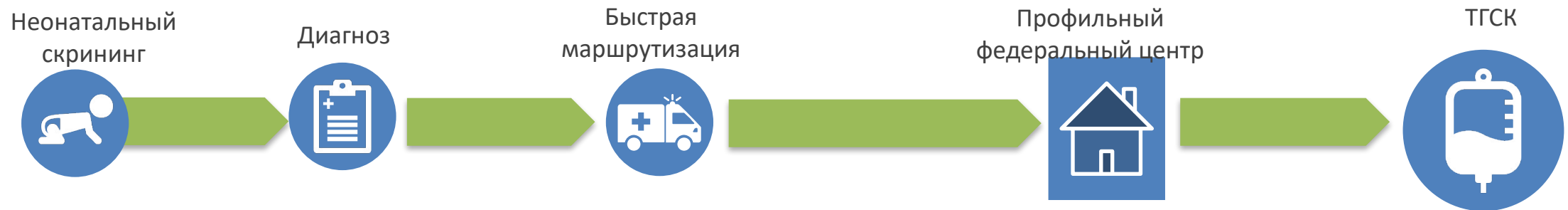
Синдром приживления материнских лимфоцитов, (пример)

- Общий химеризм - 10,6%,
- В линии CD3 - 99% клеток материнского происхождения

- **Диагноз:** ТКИН, иммунофенотип Т- В-НК+, дефицит Artemis.
Синдром приживления материнских лимфоцитов.

Ключевые положения

- **ТКИН** = неотложное состояние в педиатрии
- **ТКИН** = мнимое внешнее «здоровье» на скрининге



ТКИН, неотложная помощь

- **Симптоматическая комплексная терапия:**
 - стерильный режим
 - при грудном вскармливании - определение IgG к CMV у матери
 - отказ от грудного вскармливания ОТ CMV-позитивной матери
 - безлактозная диета
 - смеси на основе полного гидролиза белка

ТКИН, неотложная помощь

- **Противомикробная терапия:**
- **Бисептол 5-20 мг/кг по ТМП - профилактика/лечение пневмоцистной инфекции**
- А/б широкого спектра действия
- П/грибковая терапия - стартово - флуконазол
- П/ вирусные препараты (лечение ЦМВ – инфекции) - Ганцикловир
- **БЦЖ – инфекция - до 5- ти п/туберкулезных препаратов длительно!**
- **Заместительная терапия ВВИГ** (IgG содержащие, вирус- безопасные, включая парвовирус В19) **–1 гр/кг – еженедельно!**

Клинический случай, АДА – ТКИН ферментозаместительная терапия

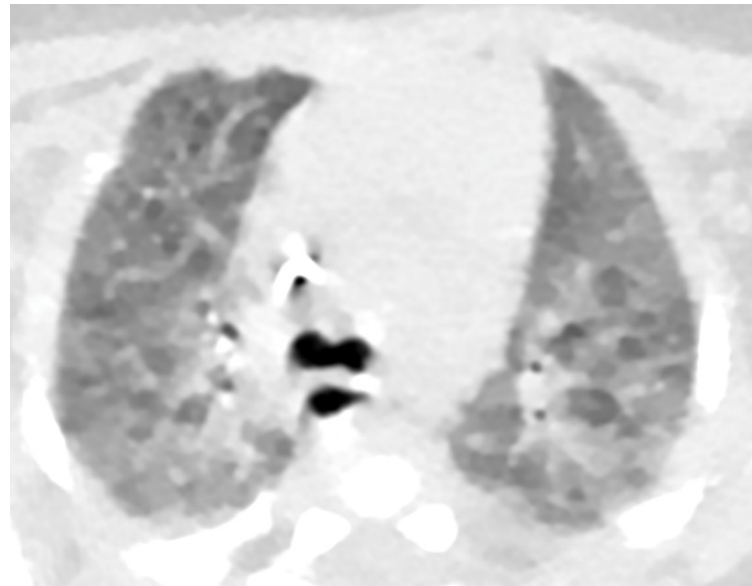
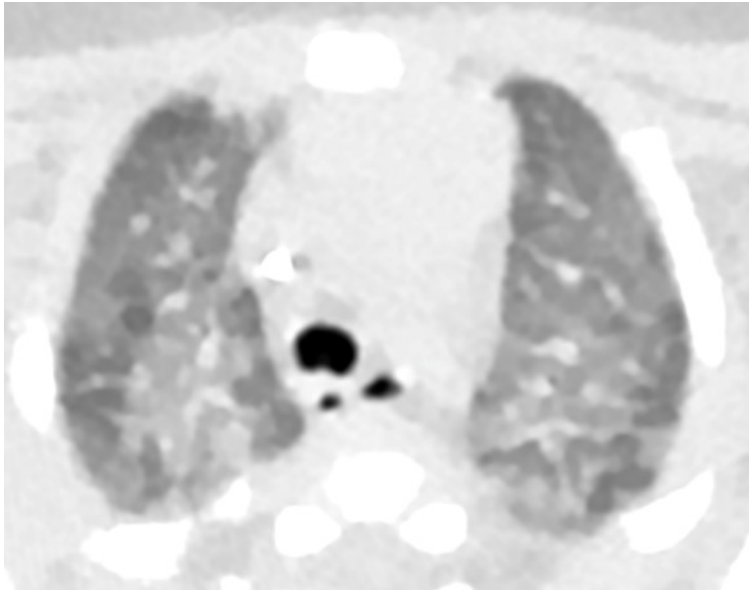
- Девочка 4 недели (вес 3 кг, рост 44 см)
- Неонатальный скрининг
- TREC – 0, KREC -0, NK – low
- Активность АДА – 0,69 (13,22-36,3нмоль/мг)
- Аденозин – 12 мкм/л (менее 1,6)
- Дезоксиаденозин – 15 мкм/л (менее 0,09)
- Генетика - ADA (с.845G>A, р.Arg282Gln; с.792G>A, р.Trp264*)

Клинический случай, АДА – ТКИН ферментозаместительная терапия

- Девочка 4 недели (вес 3 кг, рост 44 см)
- Противомикробная терапия (4 антибиотика + п/грибковый перепарат)
- Внутривенный иммуноглобулин
- 8 недель жизни - старт ФЗТ – 0,2 мг/кг/введение x 2 раза в неделю в/м

Клинический случай, АДА – ТКИН ферментозаместительная терапия

- Девочка 4 недели (вес 3 кг, рост 44 см)



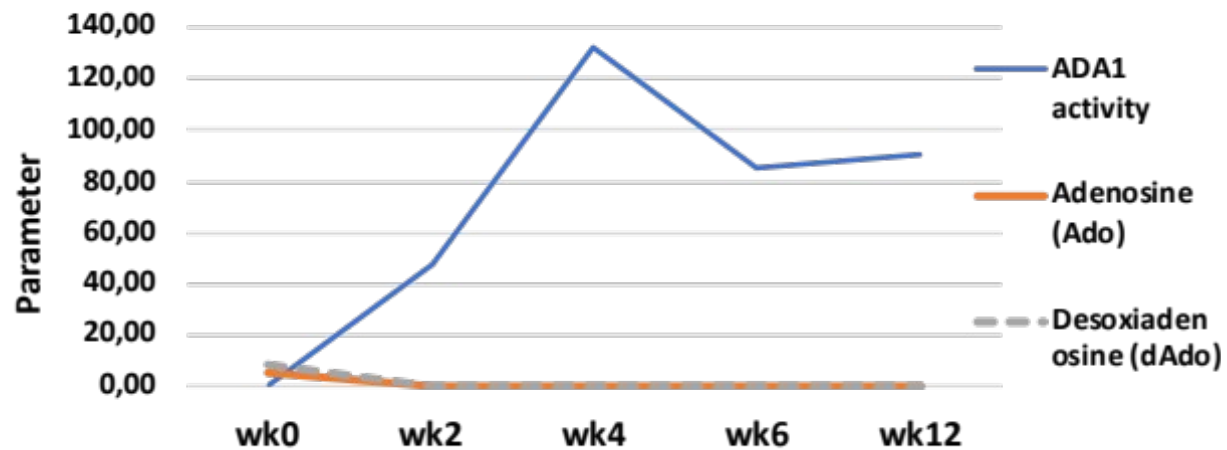
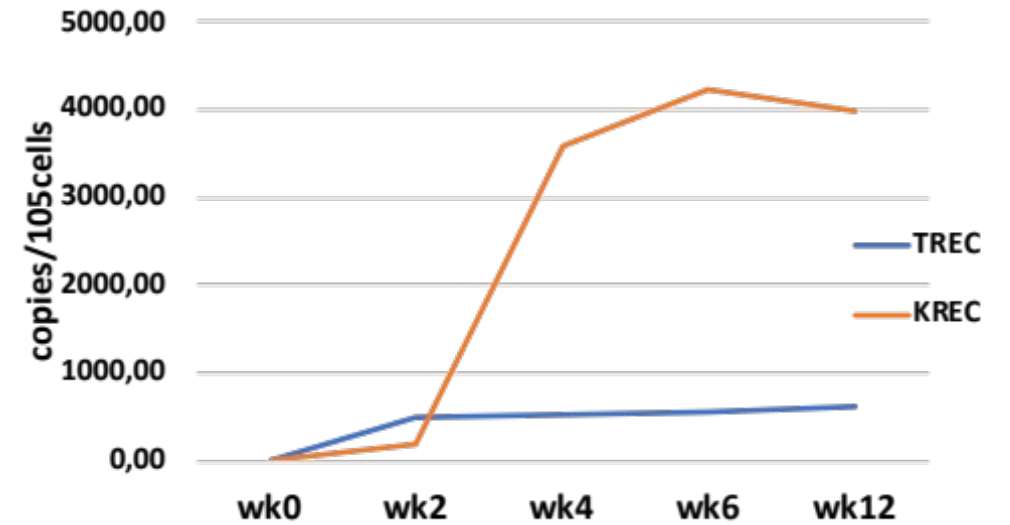
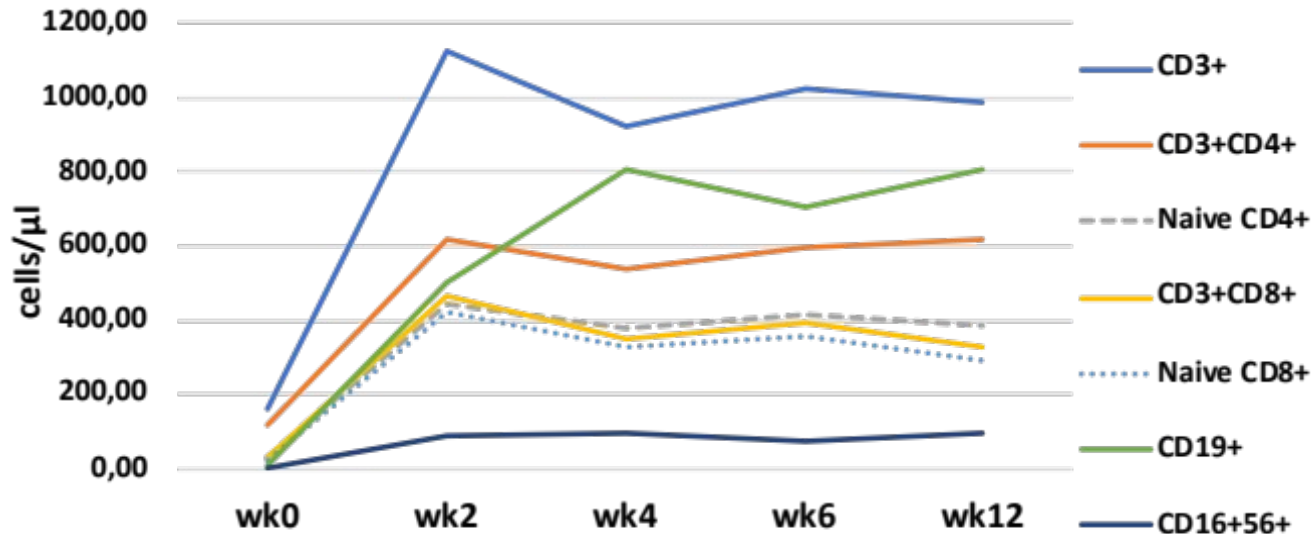
Двусторонняя пневмония



БЦЖ-инфекция

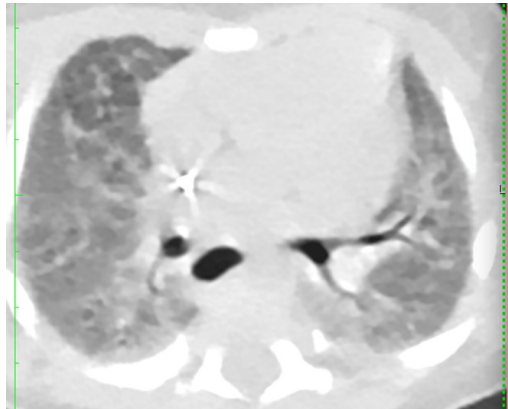
Клинический случай, АДА – ТКИН ферментозаместительная терапия

Пациент 1, динамика иммунного статуса



Клинический случай, АДА – ТКИН ферментозаместительная терапия

ДО



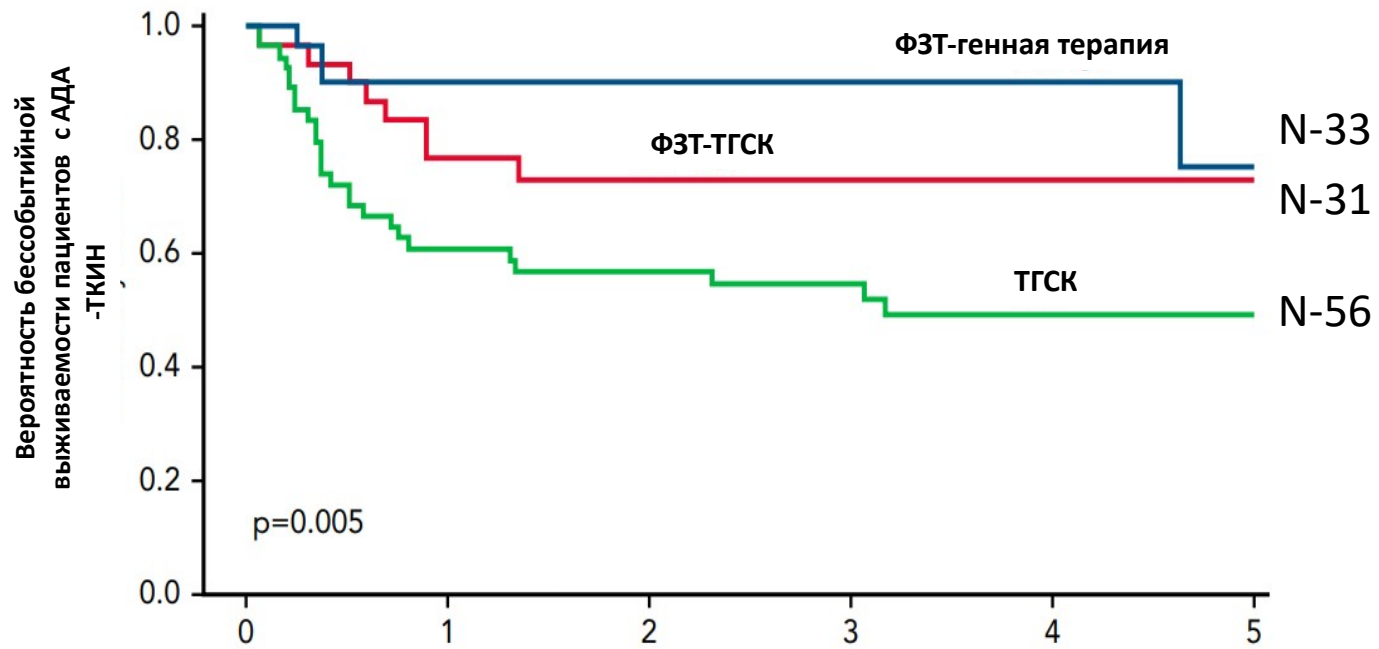
ПОСЛЕ



2 нед ФЗТ

4 нед ФЗТ

Дефицит АДА – результаты ТГСК

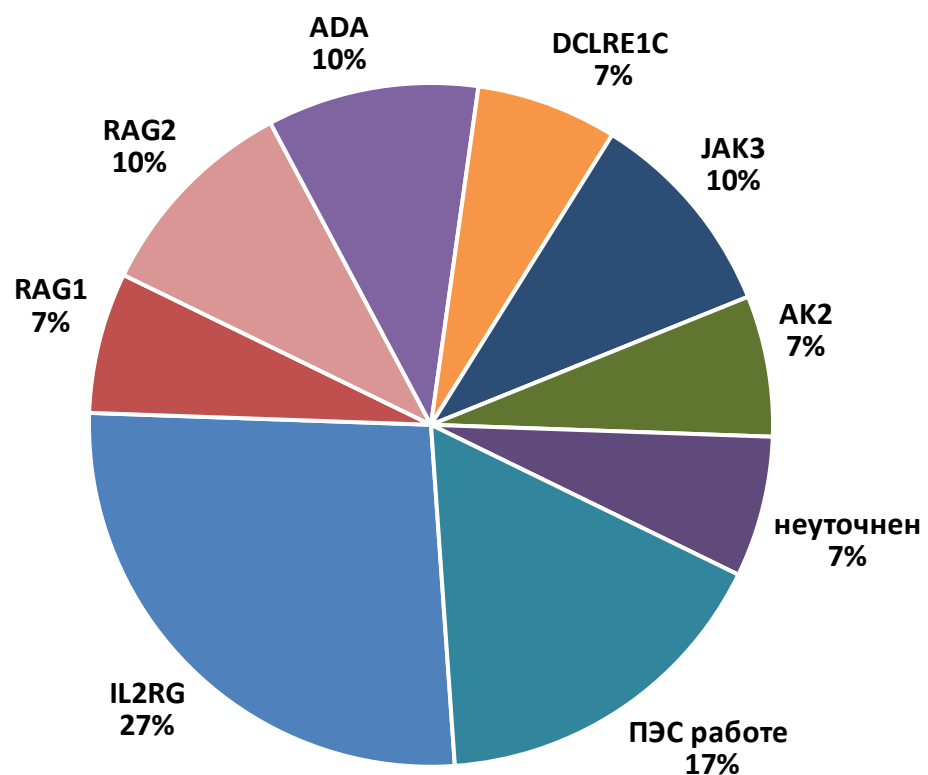


АДА - аденозиндезаминаза, ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ФЗТ – ферментозаместительная терапия



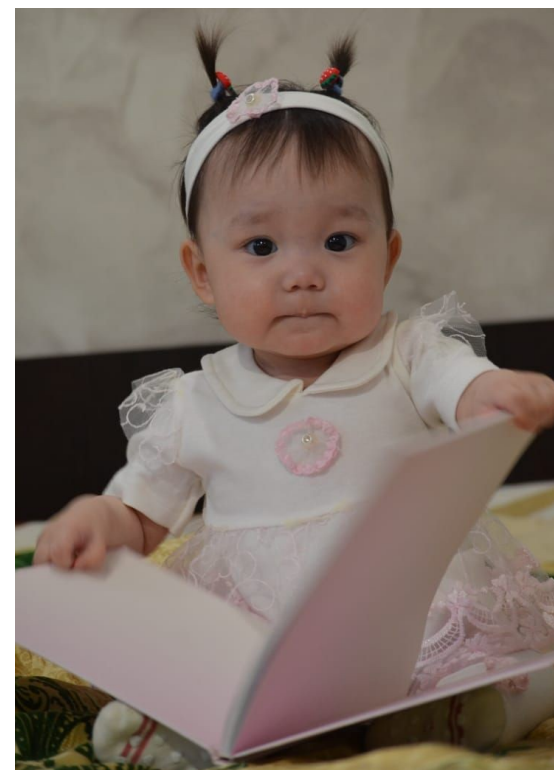
Регистр НАЭПИД

После начала скрининга (n=28)



- Возраст постановки диагноза ТКИН $1 \pm 0,35$ мес
- из 28 пациентов - умерли 5 (18%) – выживаемость 80%

СТРЕМИТЬСЯ!



Резюме

- Высокая настороженность в отношении ТКИН среди педиатров, неонатологов и других специальностей
- Тяжелое поражение ЖКТ с вариабельной морфологической «картиной»
- Иммунный статус у «подозрительных» по инфекционным осложнениям
- Иммунный статус при тяжелом течении дерматита
- Междисциплинарный подход в лечении – быстрая маршрутизация для ТГСК
- Неонатальный скрининг на ПИД - проведение ТГСК до развития осложнения заболевания



**С НАСТУПАЮЩИМ
НОВЫМ ГОДОМ!**

