

О.І. Панченко, Г. А. Павлишин

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ ПРАВЦЯ

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Мета дослідження – з'ясувати особливості перебігу COVID-19 у дітей залежно від стану поствакциного протиправцевого імунітету, оцінюючи у них рівень відповідного гуморального імунітету.

Матеріали і методи. Обстежено 73 дитини віком від 6 до 18 років: 45 пацієнтів були з проявами лабораторно підтвердженої SARS-CoV-2-інфекції та 28 дітей без ознак захворювання (контрольна група). Перебіг COVID-19 оцінювали клініко-лабораторно, залежно від рівня гуморального імунітету проти правця. За ступенем тяжкості недуги сформовано 2 групи: перша – 17 дітей з легким ступенем COVID-19, друга група – 28 пацієнтів із середньо-тяжким і тяжким ступенем хвороби. Всім дітям визначали рівень імуноглобуліну G (IgG) проти правцевого токсину методом імуноферментного аналізу (Tetanus Elisa IgG, Vircell, Іспанія). Ця методика базується на визначенні індексу антитіл класу G до токсину правця шляхом співвідношення оптичної щільності певного зразка сироватки до відсіченого середнього значення оптичної щільності. Якщо індекс антитіл менше 9 – результат оцінюється як негативний (IgG до токсину правця немає), 9-11 – результат сумнівний, більше 11 – результат позитивний (IgG до токсину правця є). Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми «Stat Plus» (критерій Шапіро-Вілка, $\text{mean} \pm \text{SD}$ при правильному розподілі ознак; медіана, верхній та нижній квартилі при неправильному розподілі, критерій χ^2 , критерій Крускала-Уоліса).

Результати досліджень та їх обговорення. Рівень гуморального імунітету проти правцевого токсину достовірно відрізнявся у групах порівняння. У 96,4 % пацієнтів контрольної групи (діти без ознак хвороби) виявили діагностичний титр протиправцевих IgG, тоді як у дітей з проявами COVID-19 позитивний результат був лише у 37,8 %. У першій групі (діти з легким ступенем інфекції) позитивний результат на наявність IgG до правцевого токсину був у 76,5 %, у другій групі (діти із середньотяжким та тяжким ступенем захворювання) – у 14,3 %.

Клініко-лабораторними особливостями легкого ступеня COVID-19 у дітей (I група спостереження) є достовірно менша тривалість гіпертермічного синдрому, достовірно нижчі рівні прозапальних маркерів (ШОЕ, рівень СРБ, кількість лейкоцитів), D-димеру та тривалості лікування, у II групі спостереження зазначені показники відповідно статистично вагомо вищі.

Висновок. У групі дітей із проявами COVID-19 спостерігався достовірно вищий відсоток негативного результату тесту на наявність IgG проти правцевого токсину, порівняно з контрольною групою, що вказує на нижчий рівень гуморального протиправцевого імунітету у цій групі. У дітей з легким ступенем хвороби відзначали достовірно більший відсоток позитивного результату тесту на наявність протиправцевих IgG (що свідчить про вищий рівень відповідного гуморального імунітету), порівняно з групою дітей із середньотяжким та тяжким ступенем недуги. На фоні відсутності специфічних IgG до правцевого токсину відзначається зростання рівня прозапальних маркерів (кількості лейкоцитів, ШОЕ, СРБ) і D-димеру, тривалості гіпертермічного синдрому та тривалості лікування, що також свідчить про тяжкий ступінь COVID-19, тобто на фоні нижчого рівня гуморального імунітету проти правцевого токсину зростає ступінь тяжкості коронавірусної хвороби.

Ключові слова: діти, COVID-19, протиправцевий гуморальний імунітет.

Коронавірусна хвороба залишається одним із найсерйозніших захворювань у світі, спричиняючи низку ускладнень, в тому числі і в дитячому віці. З початку пандемії в Україні захворіло більше, ніж 153 тис. дітей, з них 42 дитини померли [1]. Особливо вражаючою характеристикою клінічної картини COVID-19 є її значні міжіндивідуальні варіації. Хоча оцінки дуже різняться, очевидно, що значна частина людей, інфікованих SARS-CoV-2, залишається безсимптомними або має лише легкі гриппоподібні симптоми [10], тоді як в інших розвиваються серйозні респіраторні прояви, які можуть при-

звести до смерті. Тому важливо визначити фактори, які пом'якшують патогенний вплив збудника на імунну систему людини [3]. У світовому науковому товаристві з'являється інформація про те, що вакцинація проти деяких інфекцій може бути ефективною і проти SARS-CoV-2, а тому вакциновані від дифтерії чи правця мали меншу ймовірність розвитку тяжкого ступеня COVID-19, порівняно з невакцинованими [2, 4]. Ці твердження ґрунтуються на вивченні спорідненості білків коронавірусу та деяких патогенних мікроорганізмів, зокрема, структура правцевого та дифтерійного токсинів схожа на білок SARS-CoV-2, тому введення дифтерійно-правцевого анатоксину може мати захисний ефект і проти SARS-CoV-2 [4]. На сьогодні є багато прикладів гетерологічного імунітету між бактеріями та вірусами. У тих країнах, де відбувається планова ревакцинація проти правця у дорослих, наприклад у США, частота тяжких форм коронавірусної хвороби значно нижча, ніж там, де немає такої практики (Велика Британія) [5]. У всьому світі діти отримують декілька щеплень проти дифтерії та правця, у тому числі три-чотири дози протягом першого року життя (залежно від країни проживання) та одну дозу у віці від 4 до 6 років. Крім того, низька антигенна доза у вигляді АДП-м-анатоксину також вводиться у віці від 9 до 14 років. Таким чином, діти цілком можуть бути захищені від SARS-CoV-2 завдяки перехресному поствакцинному протидифтерійному та протиправцевому імунітету.

Мета дослідження – з'ясувати особливості перебігу COVID-19 у дітей залежно від стану поствакцинного протиправцевого імунітету, оцінюючи у них рівень відповідного гуморального імунітету.

Матеріали і методи

Дослідження здійснено на базі КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнтів та етичні принципи наукових медичних досліджень за участю людини (2000 р.). Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського надано дозвіл на це дослідження (протокол № 61 від 13.11.2020 р.).

Обстежено 73 дитини віком від 6 до 18 років, серед яких 45 осіб були з клінічними проявами лабораторно підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції та 28 дітей без ознак COVID-захворювання. Оцінено клінічний перебіг захворювання та лабораторні показники (С-реактивний білок, ШОЕ, D-димер, лейкоцити). За ступенем тяжкості захворювання сформовано 2 групи: 17 дітей з легким перебігом COVID-19 склали першу групу, 28 пацієнтів із середньо-тяжким та тяжким ступенем – другу групу. Діти без будь-яких проявів інфекційних захворювань (28 осіб) склали контрольну групу. Критеріями легкого ступеня недуги були субфебрильне

підвищення температури тіла, діарейний синдром без ознак ексикозу, катаральний синдром без ураження нижніх дихальних шляхів, зміни смаку чи нюху. Критеріями середньої тяжкості були гіпертермія вище субфебрильної, прояви ексикозу, ознаки пневмонії без порушення показників сатурації. Пацієнти з тяжким ступенем лікувалися у відділенні інтенсивної терапії. У них були ознаки тяжкої дихальної недостатності, вони потребували додаткової подачі кисню. Всім дітям визначали рівні IgG проти правцевого токсину методом імуноферментного аналізу (Tetanus Elisa IgG, Vircell, Іспанія). Ця методика базується на визначенні індексу антитіл класу G до токсину правця шляхом співвідношення оптичної щільності певного зразка сироватки до відсіченого середнього значення оптичної щільності. Якщо індекс антитіл менше 9 – результат оцінюється як негативний (IgG до токсину правця немає), 9-11 – результат сумнівний, більше 11 – результат позитивний (IgG до токсину правця є).

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми «Stat Plus» (критерій Шапіро-Вілка, $\text{mean} \pm \text{SD}$ при правильному розподілі ознак; медіана, верхній та нижній квартилі при неправильному розподілі, критерій χ^2 , критерій Крускала-Уоліса).

Результати досліджень та їх обговорення

Середній вік спостережуваних дітей становив $(11,9 \pm 3,7)$ року, контрольної групи – $(11,5 \pm 3,7)$ року, дітей першої групи (з легким ступенем COVID-19) – $(12,9 \pm 3,4)$ року, пацієнтів другої групи (з тяжким і середньотяжким ступенем COVID-19) – $(11,6 \pm 4,1)$ року ($p=0,395$). Не було достовірної відмінності між статевим ($p=0,272$) складом у групах.

Стан поствакцинного імунітету проти правцевого токсину у пацієнтів контрольної групи та у дітей з проявами SARS-CoV-2-інфекції відображено у таблиці 1.

Таблиця 1

Наявність IgG проти правцевого токсину у дітей контрольної групи та у пацієнтів з проявами SARS-CoV-2-інфекції

Наявність IgG до правцевого токсину	Контроль-на група, n=28 (%)	Діти з проявами SARS-CoV-2-інфекції, n=45 (%)	Двосторонній точний критерій Фішера
Негативний результат	3,6	62,2	p<0,05
Позитивний результат	96,4	37,8	

Наявність специфічних антитіл до токсину правця виявлено у 96,4 % дітей контрольної групи (без проявів коронавірусної інфекції) та у 37,8 % пацієнтів з проявами COVID-19.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стан гуморального імунітету проти правцевого токсину у пацієнтів обох груп з проявами COVID-19 відображено у таблиці 2.

Таблиця 2

Наявність IgG проти правцевого токсину у дітей з проявами COVID-19

Наявність IgG до правцевого токсину	Перша група (легкий ступінь COVID-19), n=17 (%)	Друга група (середньотяжкий та тяжкий ступінь COVID-19), n=28 (%)	Двосторонній точний критерій Фішера
Негативний результат	23,5	85,7	p<0,05
Позитивний результат	76,5	14,3	

При порівнянні результатів на наявність специфічних IgG до правцевого токсину у дітей з проявами COVID-19 встановлено, що у другій групі хворих із середньотяжким і тяжким ступенем недуги у 85,7 % випадків не було специфічних антитіл, тоді як у дітей з легким ступенем хвороби лише у 23,5 % випадків специфічних антитіл не було.

Оцінено клініко-лабораторні показники (тривалість гіпертермічного синдрому, тривалість лікування, рівень С-реактивного білка, ШОЕ, D-димеру та кількості лейкоцитів) у двох груп дітей з проявами коронавірусної хвороби, які опосередковано свідчать про її ступінь тяжкості.

Основні характеристики клініко-лабораторних змін у пацієнтів першої (з легким ступенем COVID-19) та другої (із середньотяжким і тяжким ступенем COVID-19) груп спостереження представлені у таблиці 3.

У більшості хворих на COVID-19 підвищувалась температура тіла: у дітей з легким ступенем переважав субфебрилітет, у дітей другої групи – понад 38 °С. Субфебрильна температура тіла встановлена у 88,2 % дітей з легким ступенем COVID-19 та у 3,7 % дітей другої групи (p<0,05). Водночас гіпертермія понад 38 °С спостерігалася у 92,6 % осіб із середньотяжким та тяжким ступенем, у дітей першої групи температура тіла не піднімалась вище 38 °С (p<0,05). Середня тривалість гіпертермічного синдрому у двох групах спостереження становила 5,5 [2,0; 8,5] днів (p<0,05). Середня тривалість лікування всіх пацієнтів з COVID-19 була 9,1 [7, 11] доби (p<0,01).

У 17,7 % дітей з легким ступенем COVID-19 підвищувався рівень СРБ, у пацієнтів із середньотяжким та тяжким ступенем – у 67,9 % осіб (p=0,035). У дітей другої групи (середньотяжкий та тяжкий ступінь недуги) були достовірно вищі показники СРБ.

Спостерігали залежність величини ШОЕ від ступеня тяжкості хвороби: зі збільшенням тяжкості збільшується кількість пацієнтів з вищим рівнем ШОЕ. Тільки в 11,8 % дітей першої групи були високі показники ШОЕ, тоді як у 59,3 % пацієнтів другої групи (p=0,017).

У дітей із середньотяжким і тяжким ступенем (друга група спостереження) захворювання показник D-димеру був у 5,7 разу вищий, ніж у першій групі (p=0,020). У пацієнтів першої групи рівень D-димеру коливався в межах референтних значень, при цьому у 35,7 % осіб другої групи відзначали підвищений рівень цього показника.

У представників другої групи кількість лейкоцитів була в 1,9 разу вищою, ніж у пацієнтів першої групи. Лейкопенія менше 4,0 Г/л була діагностована у 40 % пацієнтів з легким ступенем недуги та у 60 % осіб із середньотяжким та тяжким ступенем. Лейкоцитоз вище 9 Г/л спостерігався у 6,7 % дітей першої групи та у 93,3 %

Таблиця 3

Основні клініко-лабораторні характеристики дітей з ознаками COVID-19.

Клініко-лабораторна характеристика	Група		p
	перша	друга	
Кількість пацієнтів	17	28	
Тривалість гіпертермічного синдрому, доби	2,0 [1,0, 4,0]	7,0 [4,5, 9,5]	0,006
Тривалість лікування, дні	6,3 [4,6, 7,4]	10,9 [7,04, 13,0]	0,044
С-реактивний білок, мг/л	3,9 [2,7, 4,8]	5,9 [4,1, 15,4]	0,002
ШОЕ, мм/год	6,0 [3,0, 9,0]	12,0 [5,5, 17,5]	0,006
D-димер, мг/л	48,0 [90,0, 254,0]	275,0 [147,6, 641,0]	0,020
Кількість лейкоцитів	4,5 [4,1, 6,7]	8,8 [5,5, 12,6]	0,003

малюків другої групи. Кількість лейкоцитів у межах 4,0-9,0 Г/л була у 54,2 % випадків у першій групі та у 45,8 % випадків у другій групі ($p=0,01$).

Співвідношення кількості лейкоцитів, ШОЕ, D-димеру, СРБ та тривалості лікування на фоні наявності (відсутності) специфічних IgG проти правцевого токсину показано у таблиці 4.

Таблиця 4

Співвідношення гострофазових показників на фоні наявності (відсутності) специфічних IgG проти правцевого токсину

IgG до правцевого токсину	Кількість лейкоцитів, Г/л	ШОЕ, мм/год	D-димер, нг/мл	СРБ, мг/л
Немає	8,5 [5,6, 12,6]	10,0 [5,0, 17,3]	182,5 [87,0, 363,0]	5,4 [3,5, 14,8]
Є	5,7 [4,8, 7,3]	4,0 [3,0, 7,0]	78,6 [53,0, 110,0]	3,2 [2,1, 4,2]
Критерій Манна-Уїтні	$p<0,05$	$p<0,05$	$p=0,001$	$p<0,05$

У дітей з проявами коронавірусної інфекції на фоні відсутності специфічних IgG до правцевого токсину достовірно відзначається збільшення кількості лейкоцитів, зростання показників ШОЕ, D-димеру та СРБ, що свідчить про тяжкий ступінь недуги.

Висновок

У групі дітей із проявами COVID-19 спостерігався статистично достовірно вищий відсоток негативного тесту на наявність IgG проти правцевого токсину, порівняно з контрольною групою, що вказує на нижчий рівень гуморального протиправцевого імунітету у цій групі. У дітей з легким ступенем хвороби відзначали

достовірно більший відсоток позитивного тесту на наявність протиправцевих IgG (що свідчить про вищий рівень відповідного гуморального імунітету), порівняно з групою дітей із середньотяжким і тяжким ступенем недуги. На фоні відсутності специфічних IgG до правцевого токсину відзначається зростання рівня прозапальних маркерів (кількості лейкоцитів, ШОЕ, СРБ) і D-димеру, тривалості гіпертермічного синдрому та тривалості лікування, що також свідчить про тяжкий ступінь COVID-19, тобто на фоні нижчого рівня гуморального імунітету проти правцевого токсину зростає ступінь тяжкості коронавірусної хвороби.

Література

1. Ministry of Health of Ukraine. (2020). *Current information about COVID-19 and vaccination against it (for patients and doctors)*. <https://moz.gov.ua/koronavirus-2019-ncov> [in Ukrainian].
2. Monereo-Sánchez, J., Luykx, J. J., Pinzón-Espinosa, J., Richard, G., Motazedi, E., Westlye, L. T., ... & van der Meer, D. (2021). Vaccination history for diphtheria and tetanus is associated with less severe COVID-19. *medRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.09.21257809>
3. Monereo-Sanchez, J., Luykx, J. J., Pinzon-Espinosa, J., Richard, G., Motazedi, E., Westlye, L. T., ... & van der Meer, D. (2021). Diphtheria and tetanus vaccination history is associated with lower odds of COVID-19 hospitalization. *Frontiers in Immunology*, 3934. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.749264>.
4. Rickett, C.D., Maschhoff, K.J., & Sukumar, S.R. (2021). Does tetanus vaccination contribute to reduced severity of the COVID-19 infection? *Medical Hypotheses*, 146, 110395. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110395.
5. Ietto, G. (2020). SARS-CoV-2: Reasons of epidemiology of severe ill disease cases and therapeutic approach using trivalent vaccine (tetanus, diphtheria and Bordetella pertussis). *Medical Hypotheses*, 141, 109779. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109779.
6. Yamada, T., Wakabayashi, M., Yamaji, T., Chopra, N., Mikami, T., Miyashita, H., & Miyashita, S. (2020). Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 509, 235-243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.008>
7. Shareef, R.H., Zwain, Z.D., & Mahbuba, W.A. (2021). Superiority of lymphocyte ratio over total leukocyte count in detecting the severity of COVID-19 pneumonia. *Heliyon*, 7(11), e08412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08412>
8. Palladino, M. (2021). Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochemia Medica*, 31 (3), 0-0. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.030501>
9. Lippi, G., & Favaloro, E.J. (2020). D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 120 (05), 876-878. DOI: 10.1055/s-0040-1709650
10. Oran, D. P., & Topol, E. J. (2021). The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 174 (5), 655-662. DOI: 10.7326/M20-6976

FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19 IN CHILDREN DEPENDING ON HUMORAL IMMUNITY AGAINST TETANUS

O. I. Panchenko, H. A. Pavlyshyn

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim of the study was to find out the peculiarities of the course of COVID-19 in children depending on the state of post-vaccination immunity against tetanus toxin, assessing their level of humoral immunity against tetanus.

Materials and methods. 73 children aged 6 to 18 were examined, among them 45 had clinical manifestations of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and 28 children had no signs of COVID-19. The clinical course of the disease and laboratory indicators (C-reactive protein, ESR, D-dimer, hemoglobin level, the count of WBC and platelets) were evaluated. According to the severity of the course of the disease, 2 groups were formed: 17 children with a mild course of COVID-19 made up the first group, 28 patients with a medium-severe and severe course of the disease – the second group. Children without any manifestations of infectious diseases (28 people) made up the control group. The presence of specific immunoglobulins G against tetanus was determined in all children by immunoenzymatic method (Tetanus Elisa IgG, Vircell). This technique is based on the determination of the index of class G antibodies to tetanus toxin by the ratio of the optical density of a certain serum sample to the cut-off average value of the optical density. If the antibody index is less than 9, the result is considered negative (immunoglobulin G to tetanus toxin is absent), 9 to 11 is doubtful, more than 11 is a positive result (class G antibodies to labor toxin are present). The result was estimated as negative (the specific antibodies were absent) and as positive (the specific antibodies were present). Statistical analysis was carried out with the help of the program "Stat Plus" (Shapiro-Wilk tests, meanSD in the case of correct distribution of the trait, median, upper and lower quartiles in case of incorrect distribution, χ^2 test, Kruskal-Wallis test).

Results and discussion. The level of humoral immunity against tetanus toxin was significantly different in the comparison groups. In the control group (children without signs of the Coronavirus disease), 96.4 % of cases had a positive result for the presence of specific immunoglobulins G to tetanus toxin, while 37.8 % of children with symptoms of COVID-19 had the positive result. When comparing two groups of patients with COVID-19, in the first group (children with a mild course of infection), the positive result for the presence of

specific immunoglobulins G to tetanus toxin was 76.5 %, in the second group (children with a moderate and severe course of the disease) – in 14.3 % of the patients. Clinical and laboratory features of mild course of COVID-19 in children (observation group I) are significantly shorter duration of hyperthermic syndrome, significantly lower levels of pro-inflammatory markers (ESR, CRP, leukocyte count), D-dimer and duration of treatment, in observation group II (children with moderate and severe course of COVID-19) are significantly higher than the above indicators..

Conclusions. In the group of children with manifestations of COVID-19, a significantly higher percentage of negative results of the test for the presence of IgG against tetanus toxin was observed compared to the control group, indicating a lower level of humoral immunity against tetanus in this group of patients. In children with a mild course of the disease, a significantly higher percentage of positive results of the test for the presence of IgG against tetanus toxin (which indicates a higher level of humoral immunity against this pathogen) was noted compared to the group of children with a moderate and severe course of the disease. Against the background of the absence of specific immunoglobulins G to tetanus toxin, there is an increase in the level of pro-inflammatory markers (number of leukocytes, ESR, CRP) and D-dimer, duration of hyperthermic syndrome and duration of treatment, which also indicates a more severe course of the disease caused by COVID-19, that is, on the background of a lower level of humoral immunity against tetanus, there is an increase in the severity of the disease caused by COVID-19.

Key words: children; COVID-19; antitetanus humoral immunity.

Відомості про авторів:

Панченко Ольга Іванівна – аспірантка кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: panchenko_oi@tdmu.edu.ua

ORCID ID – 0000-0001-6160-3823

Павлишин Галина Андріївна – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: pavlishin@tdmu.edu.ua

ORCID ID – 0000-0003-4106-2235,

Information about the authors:

Panchenko O. I. – PhD fellow, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Pediatrics No. 2; e-mail: panchenko_oi@tdmu.edu.ua

ORCID ID – 0000-0001-6160-3823

Pavlyshyn H. A. – MD, Professor; I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Head of the Department of Pediatrics No. 2; e-mail: pavlishin@tdmu.edu.ua
ORCID ID – 0000-0003-4106-2235

Конфлікт інтересів: немає.
The authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 2.11.2022 р.



У ВИДАВНИЦТВІ ТНМУ «УКРМЕДКНИГА» ВИЙШЛА НОВА КНИГА!

Емерджентні інфекції : навч. посіб. / [М. А. Андрейчин, В. Д. Москалюк, М. М. Корда та ін.] ; за ред. М. А. Андрейчина і В. Д. Москалюка. – Тернопіль : ТНМУ, 2022. – 296 с.

У навчальному посібнику наведено сучасні уявлення про походження і причини виникнення емерджентних інфекцій та описано найбільш актуальні з них (каліфорнійський грип, геморагічна гарячка Ебола, COVID-19, віспа мавп та ін.). Відомості про кожну інфекцію містять основні дані про історію її відкриття, актуальність, етіологію, епідеміологію, патогенез, клінічні прояви, діагностику, диференційну діагностику, лікування і профілактику, а також подано тестові питання для самоконтролю отриманих знань.

Для студентів медичних університетів, інтернів, а також епідеміологів, інфекціоністів і сімейних лікарів.

З питань замовлення книги звертайтеся у відділ реклами і збуту ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського за телефоном (0352) 52-80-09.