

Судорожный синдром у детей: роль герпесвирусных инфекций

Л. В. ВАШУРА, М. С. САВЕНКОВА, Н. Н. ЗАВАДЕНКО, И. Е. КОЛУНОВ, Н. В. КАРАЖАС, Т. Н. РЫБАЛКИНА, М. Ю. КАЛУГИНА, А. В. БУЛЛИХ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Морозовская детская городская клиническая больница, ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России, Москва

Нередко в педиатрической практике судорожный синдром представляет большую опасность. Авторами было выделено 3 группы детей, у которых наиболее часто возникает судорожный синдром: «фебрильные» судороги, при нейроинфекциях и при эпилепсии. Дебют «фебрильных» судорог чаще возникает у мальчиков в возрасте до 1 года. Тогда как для судорог, возникающих при нейроинфекциях и эпилепсии, характерно их появление у детей в возрасте старше 3 лет. У 64,6% детей в этиологии преобладали герпесвирусы, особенно относящиеся к группе ЦМВ и ВГЧ6 типа. При поступлении ребенка в стационар с судорожным синдромом необходимо комплексное обследование, включающее не только стандартный набор, но и серологическое исследование крови (ИФА и ПЦР) для своевременной диагностики и реализации этиотропного лечения.

Ключевые слова: фебрильные судороги, герпесвирусы, обследование, лечение

Convulsive Disorder in Children: the Role of Herpes Virus Infections

L. V. Vashura, M. S. Savenkova, N. N. Zavadenko, I. E. Koltunov, N. V. Carazhas, T. N. Rybalkina, M. Yu. Kalugina, A. V. Bullih

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Morozov Children's Clinical Hospital, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow

Convulsive disorder frequently poses a great danger. The authors distinguish three groups of children who most often have convulsions. Those are «febrile» convulsions, convulsions that accompany neuroinfections and epilepsy. Male gender and age under 1 year are early predictors of «febrile» convulsions. Convulsions accompanying neuroinfections and epilepsy manifest later. In 64,6% of the children the main role belongs to herpesviruses, especially from the group of CMV and G6 type. When a child with convulsions is accepted to in-patient hospital, a complex comprehensive examination (ELISA and PCR) must be carried out to ensure timely diagnosis and treatment.

Keywords: febrile convulsions, herpes, examination, treatment

Контактная информация: Савенкова Марина Сергеевна — д.м.н., проф. каф. функциональной диагностики РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-13-20

УДК 616.9:578.825.11

История изучения судорог берет свое начало с древних времен. Гиппократ писал, что фебрильные судороги наиболее часто возникают у детей первых 7 лет жизни и гораздо реже — у детей более старшего возраста. Прошло несколько веков, а этиология судорог до настоящего времени изучена недостаточно.

Частота судорог в детской практике равна 2,2—3,5% случаев в популяции. В Европе и США 2—4% всех детей имеют, по меньшей мере, один эпизод фебрильных судорог до пятилетнего возраста, в Японии этот процент значительно выше и составляет 8,8% [1]. Более 60% из них приходится на первые 3 года жизни.

Так почему же возникают судороги у детей? В литературе обсуждаются различные состояния, при которых могут возникать судороги. Судороги, по сути, отражают лишь реакцию детского мозга на провоцирующий фактор [2]. Патогенетическим механизмом реализации любых судорог являются синхронные патологические электрические разряды центральных двигательных эфферентных нейронов коры большого мозга в области прецентральной лобной извилины [3]. Однако непосредственные причины возникновения этих синхронных разрядов в каждом конкретном случае могут быть разные.

В литературе выделены следующие возможные причины возникновения данной патологии: лихорадка, инфицирование вирусами, генетические факторы и перинатальная патология [1, 4—6].

У детей часто возникают судороги, связанные с лихорадкой. Практически каждый десятый ребенок страдает

судорожными припадками на фоне лихорадки. Клиническая практика показывает, что диагноз «фебрильные судороги» иногда трактуется слишком обобщенно, и врачи относят к фебрильным судорогам все случаи, сопровождающиеся высокой температурой. Нередко это приводит к тому, что не диагностируются вовремя опасные нейроинфекции, а также дается неточный прогноз судорог [7, 8]. Практически все герпетические вирусы являются нейротропными, могут вызывать тяжелые формы менингитов, энцефалитов, при которых 80% погибших нейронов не восстанавливаются. Результатом перенесенных тяжелых форм поражения ЦНС может быть исход в эпилепсию, ДЦП, гидроцефалию.

В 10—20% случаев судороги у детей имеют эпилептическую природу. На первом году жизни судороги обусловлены такими причинами как родовая травма, гипоксия, внутрижелудочковое кровоизлияние [4]. По мнению специалиста в области перинатальной медицины J.Volpe, «судороги у новорожденных или неонатальные судороги — самое первое и наиболее значимое проявление дисфункции» [9]. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, из 400 детей с фебрильными судорогами, у 85,6% в качестве основной причины рассматривается ОРВИ [10].

В последние годы интерес ученых и практических врачей был прикован к менее изученному вирусу герпеса 6 типа (ВГЧ-6 типа), который рассматривается в качестве этиологического агента возникновения фебрильных судорог у детей. По данным зарубежных авторов, на долю судорог, обусловленных ВГЧ-6, приходится 20—40% [11,

12]. В исследовании Никольского М.А. и Радыш М.В. изучалась роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в генезе фебрильных судорог у российских пациентов. Было обследовано 29 пациентов в возрасте от 1 мес. до 7 лет, поступивших в стационар респираторных инфекций с фебрильными судорогами. Для исключения инфекций, вызванных данными вирусами, применяли метод полимеразной реакции (ПЦР) в крови по стандартной методике. В результате, в 41% случаев в обследуемой группе фебрильные судороги были сопряжены с ВГЧ-6 типа [13].

Впервые ВГЧ-6 был выделен в 1986 году из лимфоцитов периферической крови пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе инфицированных ВИЧ [14, 15]. Новый вирус был назван В-лимфотропным вирусом человека и инфицировал только В-лимфоциты *in vitro*. Позднее был описан более широкий спектр клеточного тропизма, преимущественно к Т-клеткам, вследствие чего вирус переименовали в HHV-6 [13, 16, 17]. По данным российских авторов (ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), очень высокий процент (83,3%) серопозитивных по ВГЧ-6, диагностируют среди детей 1-го года жизни, что возможно обусловлено анамнестическими антителами (материнскими) и обнаружением маркеров свежего инфицирования. Можно предположить, что нарастание числа серопозитивных лиц с 8-летнего возраста связано с увеличением частоты контактов, способствующих распространению ВГЧ-6 [18, 19]. Антитела к HHV-6 отсутствуют в острой фазе болезни и начинают определяться в большинстве случаев на 6–8-й день от начала заболевания. IgM-антитела выделяются на 5-й день лихорадки и обнаруживаются в течение 2–3 нед. IgG-антитела появляются на 7-й день, достигая максимума через 2–3 нед, и персистируют длительное время [17, 20, 21]. Неврологическими осложнениями HHV-6, кроме фебрильных судорог, являются нейроинфекции (менингит, энцефалит), возможно развитие эпилепсии [13]. Причинами фебрильных судорог может быть как прямое повреждающее действие на ЦНС, так и опосредованное за счет активации интерлейкина-8 в ликворе [13]. Вместе с тем, в проведенных исследованиях по выявлению ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости у детей, определение ДНК этих вирусов в ликворе было очень низким, либо количество ВГЧ-6 было крайне малым [13].

Принимая во внимание значительное распространение герпетических вирусов, **целью** настоящей работы являлась оценка их роли в генезе судорожного синдрома и определение ранних предикторов его возникновения у детей.

Материалы и методы исследования

Для определения актуальности изучаемой проблемы нами был проведен ретроспективный анализ 761 истории болезни детей, поступивших за период с 2008 по 2010 год в инфекционно-боксованное отделение №19 МДГКБ. Результаты представлены на рисунке 1, видно, что за период 2008–2010 гг. большинство детей поступало в стационар с диагнозом «фебрильные судороги».

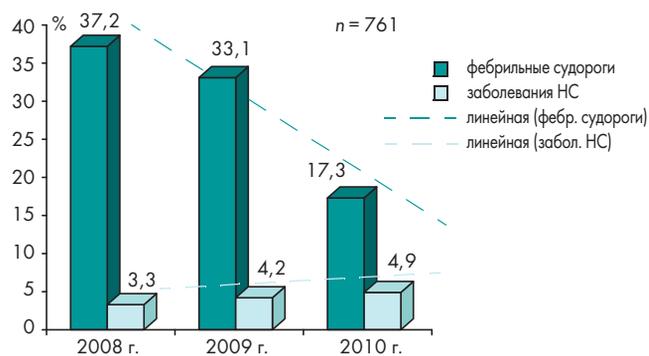


Рисунок 1. Соотношение судорог «фебрильных» и при заболеваниях нервной системы (НС) (%)

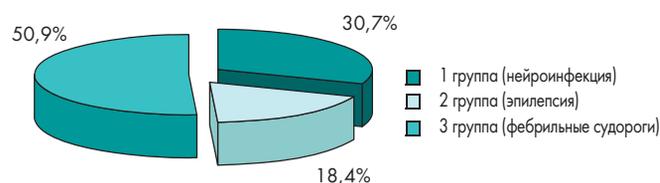


Рисунок 2. Структура судорожного синдрома у детей (n = 114)

роги». Вместе с тем, детей, поступивших с судорогами, дебютирующими на фоне ОРВИ, в 2,1 раза стало меньше. В то же время, пациентов, поступивших с судорогами на фоне заболеваний нервной системы, стало в 1,5 раза больше. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости проведения более углубленного анализа изучения причин и этиологии данного состояния.

За период с января 2012 года по сентябрь 2013 года было обследовано 114 пациентов в возрасте от 6 мес. до 15 лет, поступивших в Морозовскую ДГКБ в инфекционно-боксованное отделение с жалобами на развившиеся судороги. По характеру причин возникновения судорог было выделено 3 группы больных (рис. 2):

- 1 группа — нейроинфекции — 35 (30,7%);
- 2 группа — эпилепсия — 21 (18,4%);
- 3 группа — «фебрильные» судороги — 58 (50,9%) детей.

Методы обследования больных включали: сбор анамнеза, осмотр педиатра и невролога, клинический анализ крови, электроэнцефалограмму, при необходимости проведение компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга. При подозрении на нейроинфекцию проводилась люмбальная пункция. Для уточнения характера инфекционного процесса — серологическое исследование крови методом ИФА (учитывались значения положительных титров IgM и IgG, превышающие референсные в 2 и более раз), также методом полимеразной цепной реакции крови по стандартной методике в МДГКБ (зав. лабораторией — Буллик А.В.) и ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (зав. лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций — д.б.н., профессор Каражас Н.В.). Статистическая обработка проводилась с помощью программ Ex-

Таблица 1. Частота выявления герпесвирусов у детей с судорожным синдромом

Методы диагностики	Выявлен хотя бы один из вирусов, (n, %)	CMV, (n, %)	HSV, (n, %)	EBV, (n, %)	HHV6, (n, %)
ИФА (n = 97)	63 (64,9)	59 (60,8)	41 (42)	26 (26,8)	9 (9,27)
ПЦР (n = 50)	28 (56)	6 (12)	5 (10)	5 (10)	18 (36)

Таблица 2. Частота обнаружения IgM и IgG антител у детей с судорожным синдромом (по группам)

Группы больных	CMV IgM	CMV IgG	HSV IgM	HSV IgG	EBV IgM	EBV IgG	HHV6 IgG
	n, %	n, %	n, %	n, %	n, %	n, %	n, %
1 группа (n = 35)	2 (5,71)	24 (68,6)	4 (11,4)	20 (57,1)	3 (8,57)	13 (37,1)	17 (48,6)
2 группа (n = 20)	0 (0)	10 (50)	1 (5)	6 (30)	3 (15)	9 (45)	9 (45)
3 группа (n = 42)	1 (2,4)	25 (59,5)	1 (2,4)	15 (35,7)	1 (2,4)	4 (9,5)	28 (66,6)

el и пакета прикладных программ STATISTICA. Значимость различий количественных признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента, по параметрическому методу (t-критерию Стьюдента для зависимых групп). Для сопоставления групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

На рисунке 3 представлено распределение пациентов с судорожным синдромом в зависимости от пола и основного заболевания. Как видно из рисунка, судороги с фебрильной провокацией чаще встречались у мальчиков, тогда как судороги с другими нозологиями — у девочек.

На рисунке 4 приведено распределение пациентов по возрасту в каждой нозологической подгруппе. Судороги с фебрильной провокацией (группа 3) встречались чаще у детей (мальчиков) в раннем возрасте (медиана составила 1 год). Судороги, развившиеся при эпилепсии (группа 2) и нейроинфекциях (группа 1), диагностировали у детей более старшего возраста (после 3-х лет). Полученные

данные позволяют уже на догоспитальном и начальном госпитальном этапе сориентировать врача в отношении этиологии и причин судорожного синдрома, в особенности, когда они возникают у мальчиков первого года жизни. Примечательно, что фебрильные судороги у наших пациентов возникали преимущественно в зимнее время (с декабря по апрель), тогда как при нейроинфекции они не имели выраженной сезонности.

Таким образом, можно констатировать, что сезон года нельзя рассматривать в качестве раннего прогностического показателя, тогда как пол и возраст ребенка имеют значение для дифференциальной диагностики данного состояния на догоспитальном этапе.

Всем пациентам при поступлении в стационар с диагнозом «судорожный синдром» был исследован клинический анализ крови. Высокие уровни лейкоцитов отмечались у пациентов с «фебрильными судорогами» и у пациентов с нейроинфекцией. По данным статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни), было определено

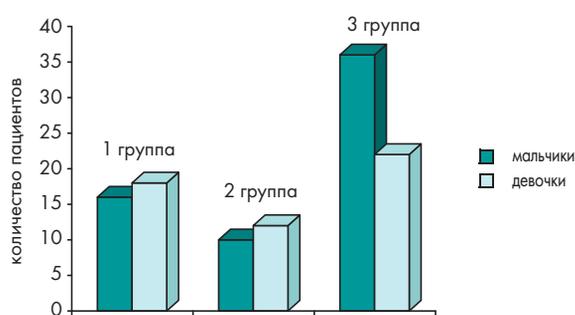


Рисунок 3. Распределение пациентов с судорожным синдромом в зависимости от пола и основного заболевания (n = 114)

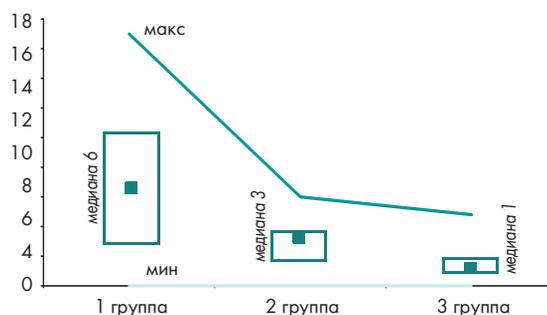


Рисунок 4. Распределение пациентов по возрасту в каждой нозологической подгруппе

Таблица 3. Частота выявления ДНК вирусов герпеса методом ПЦР в крови (n = 48)

Группы больных	CMV	HSV	EBV	HHV6
	n, %	n, %	n, %	n, %
1 группа (n = 24)	5 (20,8)	3 (12,5)	1 (4,1)	7 (29,2)
2 группа (n = 11)	1 (9)	1 (9)	3 (27,2)	4 (36,3)
3 группа (n = 13)	0 (0)	1 (7,6)	1 (7,6)	7 (53,8)

отсутствие достоверной разницы в уровнях лейкоцитов у пациентов с нейроинфекцией и пациентов с фебрильными судорогами (между распределениями показателей лейкоцитов указанных подгрупп $p > 0,05$). При нейроинфекции медиана уровня лейкоцитов равна $9,8 \times 10^9$, при фебрильных судорогах медиана распределения оказалась выше (14×10^9). Полученные данные свидетельствуют о том, что показатель уровня лейкоцитов при поступлении ребенка с судорожным синдромом в стационар не является достоверным и основополагающим критерием для оценки тяжести состояния ребенка и не определяет прогноз течения заболевания.

Наибольший интерес в настоящее время представляет роль вирусов в детерминации судорог. Нами был изучен вирусологический профиль у 97 из 114 пациентов, поступивших в стационар с направляющим диагнозом «судорожный синдром», при этом герпесвирусы были выявлены у 64,9% детей методом ИФА и у 56% — ПЦР (табл. 1).

Как следует из данных, представленных в таблице 1, герпесвирусы были выявлены более чем у половины обследованных больных, поступивших с диагнозом «судорожный синдром». По результатам серологического обследования крови диагностически значимые титры антител преобладали при CMV инфекции (60,8%), тогда как с помощью ПЦР чаще выявляли ДНК HHV6 (36%).

В таблице 2 представлена частота обнаружения IgM и IgG антител у детей с судорожным синдромом по группам. Преобладающей в 1 и 2 группах была цитомегаловирусная инфекция, тогда как в 3 группе — HHV6. Острых форм было значительно меньше, несмотря на то, что дети поступали в остром периоде болезни.

Преобладание антител к вирусам по группам при серологическом обследовании крови (в убывающем порядке) выглядит следующим образом:

- 1 группа: CMV > HSV > HHV6 > EBV;
- 2 группа: CMV > EBV > HSV > HHV6;
- 3 группа: HHV6 > CMV > HSV > EBV

Очевидно, герпетические инфекции, протекая под маской ОРЗ, бронхитов [22] нередко длительно и нераспознано, могут приводить к формированию персистирующих форм, развитию вторичного иммунодефицита. Иммунокомпрометированные дети часто не вырабатывают IgM в острой форме заболевания, а увеличение IgG в 4 и

более раз свидетельствует об остроте заболевания [23]. По полученным серологическим данным, в возникновении эпилепсии (2 группа) большее значение имеет персистенция цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекций. Однако при нейроинфекциях чаще выявлялись острые формы герпесвирусной инфекции. У детей 3 группы с «фебрильными судорогами преобладала HHV6 и CMV-инфекция.

Поскольку нередко в клинической практике врачи ориентируются на данные ПЦР, нами также было проведено исследование ПЦР крови на вирусы CMV, HSV, EBV и HHV6 у больных по группам для определения диагностической значимости метода (табл. 3).

Из данных таблицы 3 видно, что при возникновении судорожного синдрома часто диагностируется в ПЦР вирус герпеса 6 типа — от 29,2% (в 1 группе) — до 53,8% (в 3 группе). Для детей 1 группы с судорожным синдромом при нейроинфекциях, помимо HHV6 типа, значение имеют также CMV и HSV. У детей 2 группы с эпилепсией — HHV6, EBV; для 3 группы с «фебрильными судорогами ведущим оказался HHV6.

Обнаружение ДНК герпесвирусов (в крови) (в убывающем порядке) распределилось по группам так:

- 1 группа: HHV6 > CMV > HSV;
- 2 группа: HHV6 > EBV;
- 3 группа: HHV6

Необходимо отметить, что для диагностики герпетических инфекций необходим комплексный подход с оценкой результатов данных и серологии и ПЦР.

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что под направляющим диагнозом «судорожный синдром» у детей скрываются не только «фебрильные» судороги, но и дебют эпилепсии и нейроинфекции, причем их возникновение не зависит от времени года.

2. Нами выделены ранние дифференциально-диагностические признаки судорог на догоспитальном этапе: у детей (мальчиков) первого жизни чаще возникают «фебрильные» судороги, тогда как дебют эпилепсии и нейроинфекций приходится на возраст старше 1 года.

3. По данным статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни) не было выявлено достоверной разницы в

уровнях лейкоцитов у пациентов всех трех групп. Следовательно, показатель уровня лейкоцитов при поступлении ребенка с судорожным синдромом в стационар не может служить достоверным критерием для дифференциальной диагностики.

4. Для выявления этиологических факторов, участвующих в генезе возникновения судорожного синдрома, рекомендуется комплексное обследование (серология крови — ИФА и ПЦР-диагностика).

5. У подавляющего большинства детей (64,6%), поступивших в стационар, было выявлено инфицирование герпесвирусами, в том числе и в репликативной фазе, что подтверждает их роль в развитии судорожного синдрома. Одними из основных являются вирусы CMV и HHV6.

6. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения значения герпесвирусов в генезе судорожного синдрома у детей и ориентируют практического врача на назначение своевременной этиотропной антигерпетической терапии.

Литература:

1. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: руководство для врачей. — «Медицина», 1999. — С. 169—195.
2. Медведев М.И. Проблемы диагностики и терапии судорожных состояний в раннем детском возрасте и пути их решения // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — №3. — С. 149—158.
3. Кардашадзе Г.А., Шелковский В.И., Маслова О.И., Студеникин В.М. Первые судороги у ребенка: какова вероятность эпилепсии? // Детский доктор. — 2000. — №5. — С. 34—37.
4. Притыко А.Г., Савенкова М.С. Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций у детей с заболеваниями нервной системы: Методические рекомендации. — Москва, 2012.
5. Корнеев А.В., Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Лечащий Врач. — 1998. — № 3.
6. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Синдром хронической усталости // РМЖ. — 1997. — Т. 5, № 12.
7. Студеникин В.М., Шелковский В.И. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопросы практической педиатрии. — 2010:5.— С. 66—74.
8. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Фебрильные приступы // Русский журнал детской неврологии. — 2010. — № 5.
9. Volpe J. Neurology of Newborn. 8 Ed. Saunders, Philadelphia, 2008: 1094 p.
10. Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю., Вильниц А.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности фебрильных судорог при инфекционных заболеваниях у детей // Инфекц. Болезни. — 2007. — №5 (4): 45—50.
11. Murakami K. A study of the relationship between initial febrile seizures and human herpes virus 6, 7 infections // No To Hattatsu. — 2004. — 36 (3): 248—252.
12. Ward K.N., Andrews N.J., Verity C.M. et al. Human herpesvirus-6 and 7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland // Arch. Dis. Child. — 2005. — 90 (6): 619—623.
13. Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей // Вопросы диагностики и педиатрии. — 2012. — Т. 4, №4. — С. 46—48.
14. Мурзич А.В., Голубев М.А. Герпетическая инфекция // Южно-Российский медицинский журнал. — 1998. — № 3.
15. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клиническая фармакология и терапия. — 1998. — Т. 7.
16. Львов Н.Д., Мельниченко А.В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов — новые патогены семейства Herpesviridae // Вопросы вирусологии. — 1999. — Т. 44, № 3.
17. Перминова Н.Г., Тимофеев И.В., Палецкая Т.Ф., Максютов А.З., Кожина Е.М. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса // Вестник РАМН. — 1998. — № 4. — С. 21—24.
18. Мелёхина Е.В., Чугунова О.Л., Каражас Н.В. Клинические формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей старше одного года / Тезисы: Педиатрия и детская хирургия // Данные ФГБУ «НИИЭМ им Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. — 2012.— Т. 3.
19. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. — СПб.: Лань, 1999.
20. Панченко Л.А., Кириченко И.И., Ходак Л.А. Возбудители герпес вирусных инфекций и наиболее важные клинические проявления у человека // Провизор. — 1999.
21. Абдулаев А.К. Клинико-функциональное значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2011. — 29 с.
22. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: Метод. Рекомендации / Правительство Москвы, Департамент здравоохранения. — М.: Спецкнига, 2012. — 128 с.

Врожденный токсоплазмоз: клиническое течение и резидуальные исходы

Л. Ю. БАРЫЧЕВА, М. В. ГОЛУБЕВА, М. А. КАБУЛОВА, И. В. КОСТОРНАЯ

Ставропольский государственный медицинский университет

Обследовано 69 детей раннего возраста с клинически манифестными формами врожденного токсоплазмоза (ВТ), диагностированными в Ставропольском крае с 1992 по 2012 гг. Клиническое течение ВТ характеризовалось преобладанием тяжелых форм заболевания, высокой летальностью (39,1%), преимущественным поражением ЦНС (100%) и неблагоприятным неврологическим прогнозом. У выживших детей в исходе ВТ формировались инвалидизирующие исходы перенесенного процесса в виде гидроцефалии (71,4%), микроцефалии (9,5%), ДЦП (52,4%), эписиндрома (16,7%), олигофрении (19,0%), полной или частичной слепоты (28,6%).

Ключевые слова: врожденный токсоплазмоз, клинические проявления, морфологическая характеристика, резидуальные исходы