

А.А. Иванов<sup>1</sup>, Т.В. Куличенко<sup>2</sup><sup>1</sup> Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Оценка диагностической значимости серологических маркеров герпесвирусных инфекций у детей: гипердиагностика или клинически значимые исследования? Ретроспективное исследование

## Контактная информация:

Артем Александрович Иванов, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9, корп. 1А, тел.: +7 (499) 236-47-96, e-mail: [IvanovAA32@zdrav.mos.ru](mailto:IvanovAA32@zdrav.mos.ru)

Статья поступила: 17.07.2022, принята к печати: 15.02.2022

52

**Обоснование.** В настоящее время в популяции в целом отмечается высокая инфицированность вирусами герпес-группы. В большинстве случаев заражение происходит бессимптомно, а вирус персистирует в организме человека на протяжении всей жизни. В отечественной педиатрии распространены избыточная диагностика герпесвирусных инфекций и преувеличение роли данных вирусов в генезе многих заболеваний у иммунокомпетентных людей. **Цель исследования** — оценить частоту и результативность серологического тестирования при предполагаемой ассоциации герпесвирусных инфекций с инфекционными и соматическими заболеваниями в многопрофильном стационаре.

**Методы.** В исследование были включены пациенты, госпитализированные в многопрофильный стационар г. Москвы, которым было назначено серологическое обследование на герпесвирусы. Лабораторное исследование проводилось методом иммуноферментного анализа с определением маркеров вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса. Результаты обследования проанализированы в зависимости от нозологии и их влияния на диагноз и терапевтическую тактику. **Результаты.** В течение 2 мес определение маркеров герпесвирусных инфекций было проведено 996 пациентам, находившимся на лечении в 17 различных отделениях стационара. Чаще всего исследование назначалось в отделениях инфекционного, педиатрического, гематологического профиля и охватывало более 140 различных нозологий. В структуре нозологий лидировали острая респираторная инфекция, реактивный артрит, тромбоцитопении, инфекционный мононуклеоз, острый тонзиллит, патология ЖКТ, острый бронхит, пневмонии. Положительные маркеры острой инфекции выявлены в 1,71% для HSV-1/HSV-2, в 4,89% — для EBV, в 3,81% — для CMV. При этом положительные результаты серологического тестирования в основном отмечались при течении инфекционных заболеваний — инфекционного мононуклеоза, тонзиллита или ОРВИ. В большинстве случаев исследования назначались на все три инфекции одновременно. **Заключение.** Распространенное тестирование на герпесвирусные инфекции является типичным проявлением гипердиагностики и зачастую малоинформативно. В большинстве случаев положительные маркеры наблюдаются при типичном течении герпесвирусных инфекций, для верификации которых достаточно лишь клинической картины.

**Ключевые слова:** исследование, доказательная медицина, педиатрия, инфекции, детские инфекции, герпесвирусные инфекции, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса, гипердиагностика, лабораторная диагностика

**Для цитирования:** Иванов А.А., Куличенко Т.В. Оценка диагностической значимости серологических маркеров герпесвирусных инфекций у детей: гипердиагностика или клинически значимые исследования? Ретроспективное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(1):52–58. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2519>

## ОБОСНОВАНИЕ

Герпесвирусные инфекции — это разнородная группа антропонозных инфекций, вызываемая ДНК-содержащими вирусами семейства *Herpesviridae* [1]. Согласно современной классификации, принято выделять 9 типов герпесвирусов, разделенных на 3 подсемейства [2].

Альфа-герпесвирусы — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1/HSV-2), вирус ветряной оспы (VZV) [2].

Бета-герпесвирусы — цитомегаловирус (CMV), вирусы герпеса 6-го типа (HHV-6A и HHV-6B), вирус герпеса 7-го типа (HHV-7) [2].

Гамма-герпесвирусы — вирус Эпштейна – Барр (EBV), вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (HHV-8) [2].

Данные возбудители хоть и относятся к одному семейству *Herpesviridae*, но вызывают различные заболевания с разной клинической картиной. Вирусы герпеса 1-го и 2-го типов чаще всего вызывают лабиальный

и генитальный герпес, герпетический панариций, кератоконъюнктивит, а также являются частой причиной вирусного энцефалита [3, 4]. Вирус *Varicella zoster* является возбудителем ветряной оспы, опоясывающего лишая [5]. Вирус Эпштейна – Барр при первичном контакте может приводить к развитию инфекционного мононуклеоза, а также ассоциирован с рядом других патологий (лимфомой Ходжкина, лимфомой Беркитта, назофарингеальной карциномой и др.) [6]. Инфицирование цитомегаловирусом чаще протекает бессимптомно или с клиникой инфекционного мононуклеоза. При внутриутробном заражении вызывает врожденную цитомегаловирусную инфекцию. При инфицировании пациентов с иммунодефицитом приводит к развитию тяжелых CMV-ассоциированных заболеваний, не развивающихся у иммунокомпетентных людей [7]. Герпес 6-го типа является возбудителем внезапной экзантемы [8]. Герпес 7-го типа чаще ассоциирован с развитием внезапной экзантемы, фебрильных судорог и поражением ЦНС [9]. При инфицировании герпесвирусом 8-го типа наблюдается связь с развитием саркомы Капоши, болезнью Кастельмана, первичной эффузионной лимфомой [10, 11]. Чаще всего большинство из перечисленных выше заболеваний не развиваются у иммунокомпетентных людей, и после перенесенной первичной инфекции герпесвирусы находятся в организме в персистирующем состоянии [12]. Однако в последнее время появляются статьи, предполагающие связь герпесвирусных инфекций с рецидивирующими респираторными инфекциями, гастроинтестинальной патологией, лимфаденопатией [13, 14]. Учитывая, что рациональное и обоснованное назначение методов исследования является важным этапом становления доказательной медицины, необходимо понимать диагностическую ценность методов исследования различных инфекций и их реальную связь с соматическими заболеваниями. Вследствие чего необходимо проведение исследований, рассматри-

вающих низкую диагностическую ценность определения инфицирования герпесвирусами при заболеваниях как инфекционного, так и неинфекционного характера. Исходя из этого, нами проведено исследование с целью выяснения этиологической роли герпесвирусных инфекций у пациентов с различными инфекционными и соматическими заболеваниями для исключения гипердиагностики и полипрогмазии. В данной работе рассматривается диагностическая значимость серологической диагностики герпесвирусных инфекций.

### Цель исследования

Оценить частоту и реальную диагностическую ценность серологического тестирования при предполагаемой ассоциации герпесвирусных инфекций с инфекционными и соматическими заболеваниями в многопрофильном стационаре.

### МЕТОДЫ

На базе стационара проведено ретроспективное описательное исследование по оценке результатов серологического обследования методом иммуноферментного анализа (ИФА) на герпесвирусные инфекции с определением маркеров вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1/HSV-2), вируса Эпштейна – Барр (EBV) и цитомегаловируса (CMV) у пациентов детской многопрофильной больницы г. Москвы (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»). В исследование были включены все пациенты отделений различного профиля ( $n = 996$ ), которым в течение 2 календарных месяцев было назначено серологическое обследование на HSV, EBV, CMV. Полученные результаты были проанализированы в зависимости от нозологии, а также их влияния на диагноз и терапевтическую тактику.

Artem A. Ivanov<sup>1</sup>, Tatiana V. Kulichenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Assessing the Diagnostic Significance of Herpes Virus Infections' Serological Markers in Children: Overdiagnosis or Clinically Relevant Studies? Retrospective Study

**Background.** Nowadays, population generally has high contamination with herpes virus infections. Infection commonly is asymptomatic, and the virus persists in the human body over a lifetime. Excessive diagnosis of herpes virus infections as well as overestimation of their role in the genesis of various diseases in immunocompetent people are common in Russian pediatrics. **Objective.** The aim of the study is to assess the frequency and efficacy of serological testing in the suspected correlation of herpes virus infections and infectious and somatic diseases in a multidisciplinary hospital. **Methods.** The study included patients hospitalized in the multidisciplinary hospital in Moscow, who were assigned serological examination for herpes viruses. The laboratory study was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay with the revealing the markers of herpes simplex virus type 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus. The results of the examination were analyzed according to the nosology and their role in diagnosis and management. **Results.** The identification of herpes virus infections' markers was performed for 996 patients undergoing medical treatment in 17 different hospital departments within 2 months. Most commonly the examination was prescribed in infectious disease, pediatric, and hematological departments and covered more than 140 different nosologies. Acute respiratory infection, reactive arthritis, thrombocytopenia, infectious mononucleosis, acute tonsillitis, gastrointestinal pathology, acute bronchitis, and pneumonia were the most common nosologies. Positive markers of acute infection were revealed in 1.71% of cases for HSV-1/HSV-2, in 4.89% — for EBV, in 3.81% — for CMV. Moreover, positive results of serological examination were mostly noted in the cases of infectious diseases: infectious mononucleosis, tonsillitis, or acute respiratory infections. Tests were assigned for all three infections at the same time in most cases. **Conclusion.** Widespread examination for herpes virus infections is the typical variant of overdiagnosis and it is usually less informative. Generally positive markers are observed in typical course of herpes virus infections when clinical picture is enough for diagnosis verification.

**Keywords:** study, evidence-based medicine, pediatrics, infections, paediatric infections, herpes virus infections, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, overdiagnosis, laboratory diagnosis

**For citation:** Ivanov Artem A., Kulichenko Tatiana V. Assessing the Diagnostic Significance of Herpes Virus Infections' Serological Markers in Children: Overdiagnosis or Clinically Relevant Studies? Retrospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(1):52–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2519>

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование серии госпитальных случаев с изучением диагностической ценности серологических маркеров вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса.

### Условия проведения исследования

Исследование проводилось в многопрофильном стационаре г. Москвы путем ретроспективного анализа истории болезней госпитализированных пациентов в течение 2 календарных месяцев. Исследование крови пациентов методом ИФА проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории стационара.

### Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в отделения различного профиля (инфекционное, педиатрическое, гематологии, ревматологии, офтальмологии, отоларингологии, неврологии, кардиологии, онкогематологии, онкологии, реанимации, неонатологии, нефрологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, челюстно-лицевой хирургии), которым был проведен ИФА на определение иммуноглобулинов класса М и G к антигенам HSV-1/HSV-2, EBV, CMV. Пациенты, госпитализированные в паллиативное отделение и отделение трансплантации костного мозга в исследование не включались.

### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основным критерием соответствия является назначение и проведение серологического исследования сыворотки крови на определение серологических маркеров (иммуноглобулинов класса М и G) HSV-1/HSV-2, EBV, CMV. Пациенты без назначенных исследований анализу не подлежали.

### Целевые показатели исследования Основной показатель исследования

В проведенном исследовании стояла задача оценить количество и процент положительных маркеров герпес-вирусных инфекций у пациентов клиники. В связи с чем оценивался результат ИФА-диагностики на герпесвирусные инфекции: HSV-1/HSV-2 — IgM и IgG; EBV — IgM VCA (viral capsid antigen), IgG VCA, IgG EA (early antigen), IgG EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen); CMV — IgM и IgG как «положительно», «сомнительно», «отрицательно». В независимости от результата ИФА-диагностики происходил анализ истории болезни.

К положительным маркерам отнесены положительные титры IgM к антигенам HSV-1/HSV-2, IgM к антигену CMV, IgM к VCA EBV. Положительные титры IgG EA не учитывались нами как критерий острой инфекции, так как, по результатам современных исследований, данный антиген не имеет диагностического значения (отмечается низкая корреляция с первичной инфекцией) и может быть положительным у здоровых людей [15–17].

### Дополнительные показатели исследования

К дополнительным показателям исследования отнесены следующие характеристики: пол, варианты клинических диагнозов, оценка количества назначаемых маркеров. Нас интересовало, происходит ли исследование шаблонно (вне зависимости от клинической картины назначения исследований всех трех типов вирусов) или таргетно, под конкретно предполагаемую этиологию заболевания. Также к дополнительным показателям мы

отнесли влияние выявления положительных маркеров острого процесса (IgM) на изменение клинического диагноза и дальнейшей терапевтической тактики ведения пациента.

### Методы измерения целевых показателей

Целевые показатели (основные и дополнительные) получены из медицинской документации (форма 003/у, электронная история болезни).

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Статистические методы

Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел, также для абсолютных значений рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ) без поправки на непрерывность с использованием онлайн-калькулятора (<http://vassarstats.net>). Сравнительного статистического анализа не проводилось.

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза не проводилась. При поступлении в стационар законным представителем пациента подписывается информированное добровольное согласие на использование результатов обследования в научных целях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

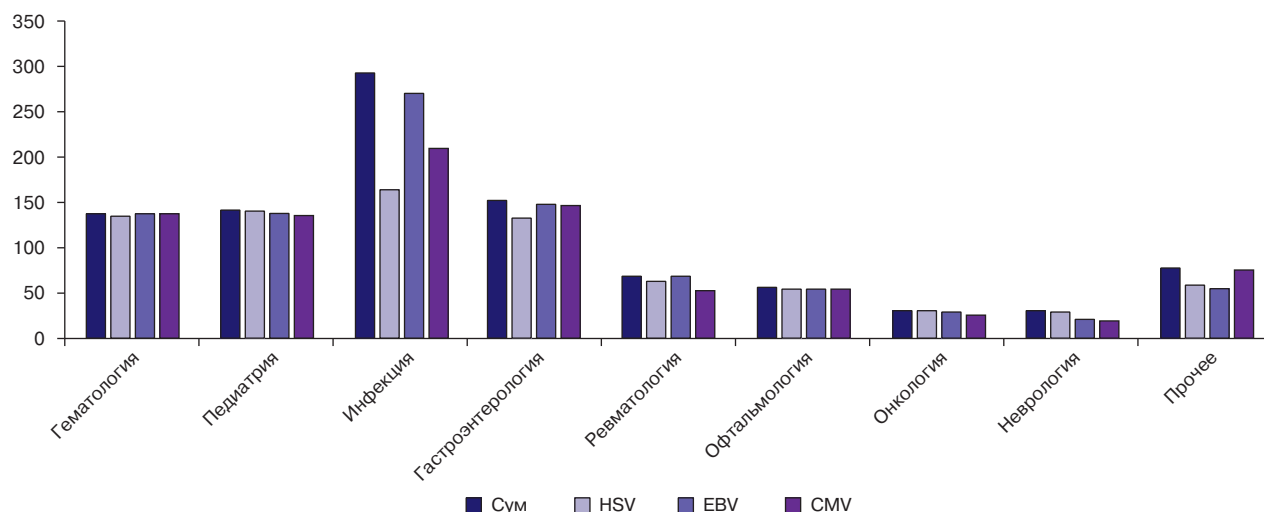
Выборка формировалась из пациентов, госпитализированных в стационар в течение 2 мес с учетом критериев соответствия.

### Характеристики выборки (групп) исследования

В течение 2 календарных месяцев в выборку, учитывая критерии соответствия, включены 996 пациентов (примерно 10% от общего количества госпитализированных в стационар). Из них пациентов мужского пола — 519 (52,1%), женского пола — 477 (47,9%). Исследование на определение антител к HSV-1/HSV-2 было назначено 814 (81,7%) пациентам, к EBV — 940 (94, 4%) пациентам, к CMV — 866 (86,9%) пациентам. Определение маркеров проводилось при 140 нозологиях и охватывало 17 отделений стационара, включая 3 хирургических отделения. Чаще всего назначение исследований на герпесвирусы происходило в инфекционных отделениях, педиатрическом отделении, а также в отделении гематологии и гастроэнтерологии (рис. 1).

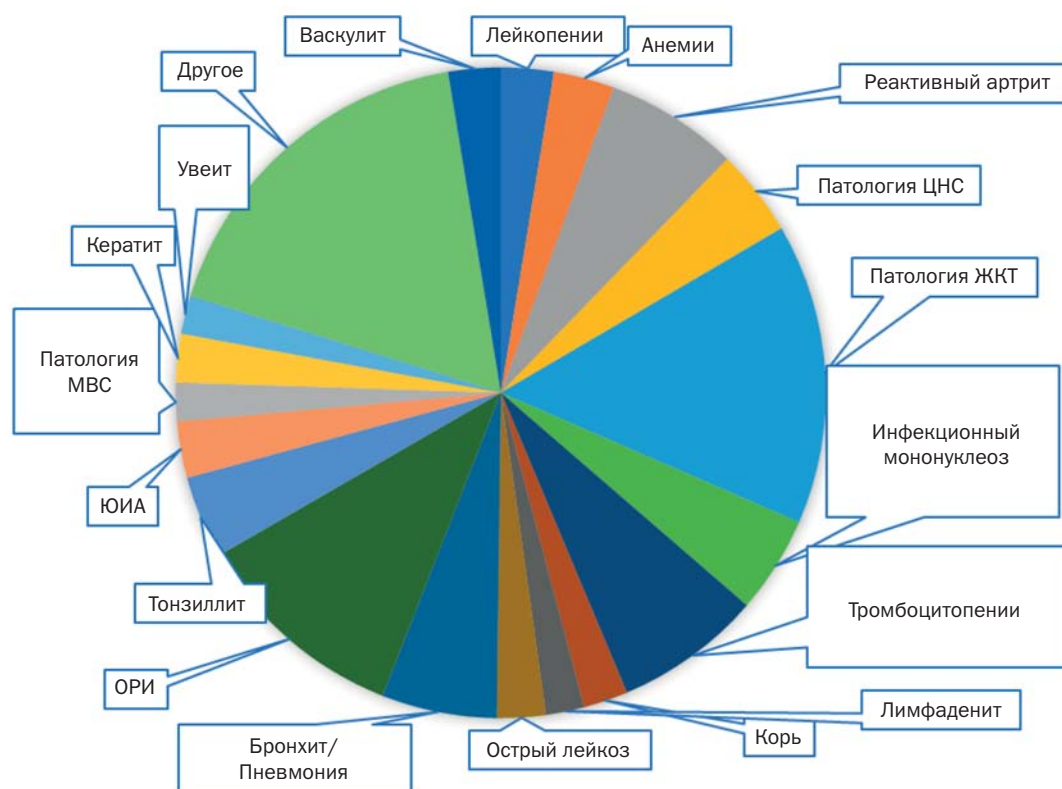
### Основные результаты исследования

При анализе назначений ИФА-исследований на герпес-вирусные инфекции к самым частым нозологиям относятся острая респираторная инфекция (ОРИ) — 107 (10,74%), реактивный артрит, артропатия — 66 (6,63%), тромбоцитопении — 73 (7,33%), инфекционный мононуклеоз — 48 (4,82%), острый тонзиллит — 41 (4,12%), патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 149 (14,96%), анемии — 30 (3,01%), острый бронхит и пневмония — 57 (5,72%), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — 28 (2,81%), лейкопении — 26 (2,61%), патология центральной нервной системы (ЦНС) — 43 (4,32%), васкулиты — 26 (2,61%), острый лейкоз — 24 (2,41%), кератит — 24 (2,41%), корь — 22 (2,21%), острый лимфаденит — 19 (1,91%), патология мочевыделительной системы (МБС) — 19 (1,91%), увеит — 19 (1,91%) (рис. 2).

**Рис. 1.** Количество назначаемых ИФА-исследований по отделениям стационара (n = 996)**Fig. 1.** Number of ELISA studies by hospital departments (n = 996)

**Примечание.** Прочее — отделения реанимации, нефрологии, пульмонологии, отоларингологии, эндокринологии, кардиологии, челюстно-лицевой хирургии, неонатологии. Сум — суммарное количество пациентов, которым назначали исследование на герпесвирусы; HSV — герпесвирус; EBV — вирус Эпштейна – Барр; CMV — цитомегаловирус.

**Note.** Others — intensive care unit, nephrology, pulmonology, otolaryngology, endocrinology, cardiology, oral and maxillofacial surgery, neonatology departments. Sum (Сум) — summarized number of patients assigned to herpes virus examination; HSV — herpesvirus; EBV — Epstein-Barr virus; CMV — cytomegalovirus.

**Рис. 2.** Диагнозы, при которых исследовали ИФА-маркеры герпесвирусных инфекций**Fig. 2.** Diagnoses that lead to examination of herpes virus infections ELISA markers

**Примечание.** МВС — мочевыделительная система; ОРИ — острая респираторная инфекция; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

**Note.** US (MBC) — urinary system; ARI (ОРИ) — acute respiratory infection; GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract; CNS (ЦНС) — central nervous system; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis.

При этом положительные маркеры острого инфекционного процесса исследуемых инфекций наблюдались лишь в незначительной доле случаев: HSV-1/HSV-2 — 14 (абсолютная доля 0,02, или 1,72%;  $n = 814$ , 95% ДИ 0,01–0,03), EBV — 46 (абсолютная доля 0,05, или 4,89%;  $n = 940$ , 95% ДИ 0,04–0,06), CMV — 33 (абсолютная доля 0,04, или 3,81%;  $n = 866$ , 95% ДИ 0,03–0,05). При детализации положительных результатов серологического тестирования по отношению к самым часто встречаемым нозологиям самый высокий процент случаев наличия положительных маркеров острой инфекции отмечался у пациентов с предполагаемым инфекционным мононуклеозом (34; 70,8%;  $n = 48$ ). В остальных случаях процент выявленных положительных маркеров был на невысоком уровне (10–12%), за исключением диагнозов «пневмония» и «острый бронхит» (27,6 и 14,3% соответственно), что можно объяснить ограниченностью выборки или вероятной случайной находкой. Подробные данные представлены в табл. 1. Во всех случаях, где были определены положительные маркеры герпесвирусных инфекций, проводился анализ заключительного диагноза с целью оценки клинического влияния выявленных положительных серологических маркеров на терапевтическую тактику. Изменение заключительного диагноза происходило в менее половины случаев при выявленных положительных маркерах острого процесса EBV (20, 43,5%) и в 1/3 случаев для серологических маркеров HSV-1/HSV-2 (5, 35,7%), CMV (9, 27,3%).

### Дополнительные результаты исследования

Важно, чтобы каждое лабораторное исследование имело объективные основания для его назначения. Именно сокращение числа диагностических процедур, ценность которых не подкреплена клиническими исследованиями, — задача современной доказательной медицины. Нам необходимо было оценить, как назначаются анализы на определение маркеров герпесвирусных инфекций: шаблонно или под конкретную клиническую картину заболевания. По результатам оценки выявлено, что в 74% происходило назначение серологических маркеров сразу на 3 типа герпесов (HSV-1/HSV-2, EBV, CMV), в 17,9% одновременно исследовались 2 типа в разных комбинациях и только в 8,1% случаев осуществлялась прицельная диагностика конкретной герпесвирусной инфекции. Данные представлены в табл. 2.

Назначение противовирусного лечения на стационарном этапе проведено менее чем в половине случаев (HSV-1/HSV-2 — 42,6%, EBV — 32,6%, CMV — 27,3%), в том числе у 3,3% ( $n = 33$ ) — при отсутствии выявленных IgM.

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

ИФА-исследование на герпесвирусные инфекции назначается при различных клинических состояниях. В проведенном исследовании данные назначения охватывают 140 нозологий, а их диагностическая ценность вызы-

**Таблица 1.** Частота выявления положительных маркеров герпесвирусных инфекций по часто встречаемым нозологиям

**Table 1.** Incidence of positive herpes virus infections' markers be frequent nosologies

| Диагноз                      | N общ. | N полож. | Детализация |     |     | % полож. |
|------------------------------|--------|----------|-------------|-----|-----|----------|
|                              |        |          | HSV 1/2     | EBV | CMV |          |
| ОРИ                          | 107    | 13       | 1           | 7   | 5   | 12,2%    |
| Реактивный артрит/артропатия | 66     | 7        | 2           | 2   | 3   | 10,6%    |
| Тромбоцитопении              | 73     | 0        | 0           | 0   | 0   | 0        |
| Инфекционный мононуклеоз     | 48     | 34       | 2           | 24  | 8   | 70,8%    |
| Острый тонзиллит             | 41     | 6        | 0           | 5   | 1   | 14,6%    |
| Гастрит/гастродуоденит       | 40     | 1        | 1           | 0   | 0   | 2,5%     |
| ФН ЖКТ                       | 39     | 1        | 0           | 1   | 0   | 2,5%     |
| Анемии                       | 30     | 0        | 0           | 0   | 0   | 0        |
| Пневмонии                    | 29     | 8        | 1           | 2   | 5   | 27,6%    |
| Острый бронхит               | 28     | 4        | 0           | 1   | 3   | 14,3%    |
| ЮИА                          | 28     | 0        | 0           | 0   | 0   | 0        |
| Лейкопении                   | 26     | 0        | 0           | 0   | 0   | 0        |
| Патология ЦНС                | 26     | 0        | 0           | 0   | 0   | 0        |
| Васкулиты                    | 26     | 3        | 0           | 2   | 1   | 7,7%     |
| ИТП                          | 24     | 0        | 0           | 0   | 0   | 0        |
| Острый лейкоз                | 24     | 0        | 0           | 0   | 0   | 0        |
| Корь                         | 22     | 1        | 0           | 1   | 0   | 4,5%     |
| Колит                        | 22     | 1        | 1           | 0   | 0   | 4,5%     |

*Примечание.* HSV — герпесвирус; EBV — вирус Эпштейна – Барр; CMV — цитомегаловирус; ОРИ — острая респираторная инфекция; ФН ЖКТ — функциональное нарушение желудочно-кишечного тракта; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; ЦНС — центральная нервная система; ИТП — иммунная тромбоцитопеническая пурпура.

*Note.* HSV — herpesvirus; EBV — Epstein-Barr virus; CMV — cytomegalovirus; ARI (ОРИ) — acute respiratory infection; FGID (ФН ЖКТ) — functional gastrointestinal disorders; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; CNS (ЦНС) — central nervous system; ITP (ИТП) — immune thrombocytopenic purpura.

**Таблица 2.** Распределение по комбинациям исследуемых инфекций**Table 2.** Distribution by combination of the study infections

| HSV    | EBV   | CMV  | HSV/EBV | HSV/CMV | EBV/CMV | HSV/EBV/CMV |
|--------|-------|------|---------|---------|---------|-------------|
| 24     | 45    | 12   | 49      | 19      | 110     | 737         |
| 2,41%  | 4,52% | 1,2% | 4,92%   | 1,91%   | 11,04%  | 74%         |
| n = 81 |       |      | n = 178 |         |         | n = 737     |
| 8,1%   |       |      | 17,9%   |         |         | 74%         |

Примечание. HSV — герпесвирус; EBV — вирус Эпштейна – Барр; CMV — цитомегаловирус.

Note. HSV — herpesvirus; EBV — Epstein-Barr virus; CMV — cytomegalovirus.

вает сомнения. Лабораторные маркеры острой инфекции не превышали 5% для всех исследуемых вирусов. При многих нозологиях, на которые часто назначались ИФА-исследования, получали единичные случаи наличия маркеров острой инфекции или отсутствие таковых. Исключение составляют случаи подозрения на инфекционный мононуклеоз, где отмечается выраженное преобладание положительных маркеров острой герпетической инфекции. Однако при инфекционном мононуклеозе, диагнозе, который в большинстве случаев можно выставить только на основании клинической картины, определение маркеров EBV- и CMV-инфекции имеет вторичное значение.

#### Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относится небольшая выборка по некоторым нозологиям, что может приводить к искажению полученных результатов.

#### Интерпретация результатов исследования

Основной задачей исследования было формирование понимания частоты назначений серологической диагностики герпесвирусных инфекций и ее диагностической ценности. В проведенной работе продемонстрировано, что при настолько большом охвате нозологий количество положительных маркеров герпесвирусных инфекций крайне мало и в большинстве случаев наблюдается при острых этиологически связанных заболеваниях, вызываемых вирусами из группы герпесов. Что касается отдаленных последствий, которые могут быть вызваны инфицированием герпесвирусами, то серологическая диагностика не имеет существенного диагностического значения, так как при исследовании данных маркеров достоверно нельзя судить о времени инфицирования, что затрудняет выстраивание причинно-следственных связей между текущим заболеванием и предполагаемым этиологическим фактором. Отдельно стоит отметить шаблонность назначений исследований указанного вида, приводящую к проведению ненужных диагностических манипуляций и удорожанию стоимости лечения: в 74% случаев происходит определение серологических маркеров сразу на 3 типа герпесвирусов (вызывают заболевания с различной клинической картиной). Данные проявления гипердиагностики ведут не только к экономическому, физическому и моральному ущербу, но и к назначению, часто на длительное время, препаратов с недоказанной эффективностью.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отечественной клинической практике зачастую распространен поиск различных герпесвирусных инфекций, который охватывает необоснованно широкий спектр нозологий. Массовое назначение серологической диагностики при различных заболеваниях не является оправданным, так как в большинстве случаев не имеет диагностической ценности. Обнаружение же положительных маркеров герпесвирусных инфекций свидетельствует о перенесенной инфекции (установить давность по ИФА-диагностике не представляется возможным) либо о течении типичного специфического инфекционного процесса, для диагностики которого вполне достаточно клинической симптоматики. Выявленные результаты свидетельствуют о существующей гипердиагностике данной группы инфекций, а также об отсутствии представлений о том, что HSV 1-го и 2-го типов, EBV- и CMV-инфекции крайне редко являются причиной соматических заболеваний у иммунокомпетентных людей. Также отмечается шаблонность назначения лабораторных исследований. Необходимо помнить, что избыточная диагностика приводит к увеличению стоимости обследования, полипрагмазии и в ряде случаев — к причинению необоснованной боли детям. Результаты данного исследования в дальнейшей клинической практике позволят специалистам рационально подходить к назначению исследований на герпесвирусные инфекции, формировать рациональный план обследования и оптимизировать лечение.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**А.А. Иванов**

<https://orcid.org/0000-0002-6137-6138>

**Т.В. Куличенко**

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Part I. Introduction: definition and classification of the human herpesviruses. Roizman B, ed. In: Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47375>. Accessed on February 03, 2023.
2. ICTV. Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses. The 9th Report of the ICTV (2011). In: *International Committee on Taxonomy of Viruses*. Available online: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/dsna-viruses-2011/w/dsna\\_viruses/91/herpesviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsna-viruses-2011/w/dsna_viruses/91/herpesviridae). Accessed on February 03, 2023.
3. American Academy of Pediatrics. Herpes Simplex. In: *Red Book: 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases*. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. pp. 432–445.
4. Alsweed A, Alsuhibani M, Casanova JL, Al-Hajjar S. Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2018;5(2):35–38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2018.05.004>
5. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014;89(25):265–288. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-8925-265-288>. Accessed on February 03, 2023.
6. Ali AS, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, Jones IM. Epstein-Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. *Open Virol J*. 2015;9:7–28. doi: <https://doi.org/10.2174/1874357901509010007>
7. Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus Infections. *Pediatr Rev*. 2007;28(3):92–100. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.28-3-92>
8. Flamand L, Komaroff AL, Arbuckle JH, et al. Review, part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *J Med Virol*. 2010;82(9):1560–1568. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.21839>
9. Tremblay C. Human herpesvirus 7 infection. In: *UpToDate*. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-7-infection>. Accessed on February 03, 2023.
10. Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human Herpesvirus 8-Related Castleman Disease in the Absence of HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):833–842. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cis1009>
11. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*. 2002;99(7):2331–2336. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V99.7.2331>
12. Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник / пер. с англ. проф. Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — С. 134–136. [Spickett G. *Oxford Handbook of Clinical immunology and allergy*. prof. Il'ina NI, transl. from Eng. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. pp. 134–136. (In Russ).]
13. Волюнец Г.В., Беляев Д.Л., Филатов Ф.П. и др. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей // *Детские инфекции*. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 16–22. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-16-22> [Volynets GV, Belyaev DL, Filatov FP, et al. Inflammatory bowel disease and chronic active herpesvirus infections in children. *Children Infections*. 2015;14(2):16–22. (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-16-22>]
14. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями // *Детские инфекции*. — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 17–21. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21> [Lysenkova MYu, Karazhas NV, Melekhina EV, et al. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. *Children Infections*. 2018;17(2):17–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>]
15. Gärtner BC, Hess RD, Bandt D, et al. Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(1):78–82. doi: <https://doi.org/10.1128/cdli.10.1.78-82.2003>
16. Lennette ET. Epstein-Barr virus (EBV). In: *Diagnostic procedures for viral, rickettsial, and chlamydial infections*. Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, ed. 7th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 1995. pp. 299–312.
17. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics for the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3381–3387. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.42.8.3381-3387.2004>

## НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ

М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.

**В** Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.

