(cc) BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-146-151

# ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ VARICELLA ZOSTER–ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА: КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ВИРУСА

Н.В. Матиевская[1], Е.О. Самойлович[2], Г.В. Семейко[2], О.В. Гвозделюк[1], А.С. Юшкевич[3]

*[1] Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

*[2] Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь*

*[3] Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь*

**Generalized Varicella Zoster infection in a patient with lymphogranulomatosis after bone marrow transplantation: clinical and laboratory characteristics and virus genotyping**

N.V. Matsiyeuskaya[1], E.O. Samoilovich[2], G.V. Semeyko[2], O.V. Gvozdelyuk[1], A.S. Yushkevich[3]

[1] Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

[2] Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

[3] Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

**Резюме**

*Представлено описание лабораторного подтвержденного клинического случая генерализованной Varicella Zoster-инфекции у пациентки с лимфогранулематозом после трансплантации костного мозга.*

*Обнаружение вируса Varicella Zoster в биологическом материале проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы «РеалБест ДНК VZV» производства Вектор-БЕСТ, Российская Федерация. Выделение вирусной ДНК из биологического материала выполняли с помощью набора «АртРНК MiniSpin» (АртБиоТех, Беларусь) или QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Германия).*

*Заболевание имело атипично тяжелое течение, представленное не только поражением кожных покровов и слизистых оболочек, но и развитием энцефалита, миокардита, пневмонии. Заболевание характеризовалось острым началом, с наличием выраженного интоксикационного синдрома, признаков панкреатита с появлением распространенной везикулезной сыпи на туловище и конечностях, склонной к слиянию, расположенной в том числе и на волосистой части головы, на стопах и ладонях. Заболевание осложнилось присоединением вторичной бактериальной инфекции, в связи с чем пациентка получала как противовирусное лечение, так и терапию антибиотиками широкого спектра.*

*Вирус отнесен к клэйду 3 (или генотипу E2 по старой классификации), тому же генотипу, что и вирусы, циркулировавшие в г. Минске. Этот случай является первым в Республике Беларусь описанным случаем генерализованной VZV-инфекции, подтвержденной лабораторно с использованием молекулярно-генетических методов.*

**Ключевые слова:** *Varicella Zoster, генотипирование, генерализованная форма, лимфогранулематоз, трансплантация косного мозга.*

**Abstract**

*A description of a laboratory confirmed clinical case of generalized Varicella Zoster infection in a patient with lymphogranulomatosis after bone marrow transplantation is presented.*

*Detection of the Varicella Zoster virus in biological material was carried out by real-time PCR using the RealBest DNA VZV test system manufactured by Vector-BEST, Russian Federation. Isolation of viral DNA from biological material was performed using the ArtRNA MiniSpin kit (ArtBioTech, Belarus) or QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Germany).*

*The disease had an atypically severe course with a multiorgan lesion, represented not only by lesions of the skin and mucous membranes, but also by the development of encephalitis, myocarditis, and pneumonia. The disease was characterized by an acute onset, with a pronounced intoxication syndrome, signs of pancreatitis with the appearance of a widespread vesicular rash on the trunk and extremities, prone to fusion, located, including on the scalp, on the feet and palms. The disease was complicated by a secondary bacterial infection, in connection with which the patient received both antiviral treatment and broad-spectrum antibiotic therapy.*

*The virus was assigned to clade 3 (or E2 genotype according to the old classification), the same genotype as the viruses circulating in Minsk. This case is the first described case of generalized VZV infection in the Republic of Belarus, confirmed by laboratory using molecular genetic methods.*

**Key words:** *Varicella Zoster, genotyping, generalized form, Hodgkin's disease, bone marrow transplantation.*

**Введение**

Вирус ветряной оспы, вирус *Varicella Zoster* (VZV) — ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Varicellovirus*, является высококонтагиозным патогеном, повсеместно распространен в мире. Первичная VZV-инфекция протекает в виде ветряной оспы. В странах умеренного климата ветряная оспа чаще всего встречается в детском или молодом возрасте. После первичной инфекции вирус переходит в стадию латенции, персистирует в нейронах чувствительных ганглиев. Реактивация латентной инфекции приводит к возникновению опоясывающего герпеса. VZV-инфекция у пациентов с иммуносупрессией является широко распространенной оппортунистической инфекцией. К группам риска по развитию тяжелых форм VZV-инфекции относятся пациенты с лейкемией, лимфомами, после трансплантации органов, костного мозга, стволовых клеток, со злокачественными опухолями, получающие иммуносупрессивную терапию стероидными гормонами или химиотерапию, с синдромом приобретенного иммунодефицита и др. Иммунокомпрометированные пациенты подвержены риску развития тяжелых форм VZV-инфекции, включая висцеральную форму, протекающую в виде пневмонии, гепатита, энцефалита, с развитием ДВС-синдрома. При этом характерно появление длительно сохраняющейся атипичной обильной распространенной сыпи, элементы которой могут присутствовать на ладонях и подошвах, а также могут быть геморрагическими [1, 2].

Согласно современной классификации, выделяют 7 утвержденных клэйдов вируса *Varicella Zoster*, обозначаемых арабскими цифрами 1—6 и 9, и 2 предварительных, обозначаемых римскими цифрами VII и VIII, которые имеют преимущественно региональное распространение [3, 4]. Известно, что различные генетические варианты вируса *Varicella Zoster* привержены к определенному географическому распространению. Так, вирусы, относящиеся к клэйду 1 и 3 (генотипы E1 и E2 по старой классификации) имеют наиболее широкое распространение в Европе, к клэйду 2 (генотип J) — в Японии и странах Азии, к клэйдам 4, 5, 6 и 9 (генотипы M1—M4) — в странах Африки и Центральной и Южной Америки [5, 6].

Представлено описание лабораторно верифицированного клинического случая тяжелой генерализованной формы *Varicella Zoster*-инфекции на основании анализа медицинской документации пациентки Г., 1986 года рождения, госпитализированной в областной инфекционный стационар.

В целях этиологической диагностики материал везикул был исследован на присутствие РНК энтеровирусов, вируса *Varicella Zoster,* ДНК цитомегаловируса.

Обнаружение вируса *Varicella Zoster* в биологическом материале проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы «РеалБест ДНК VZV» производства Вектор-БЕСТ, Российская Федерация. Выделение вирусной ДНК из биологического материала выполняли с помощью набора «АртРНК MiniSpin» (АртБиоТех, Беларусь) или QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Германия).

С целью последующего секвенирования и генотипирования вируса выполняли амплификацию 3 фрагментов генома (ORF21, ORF22, ORF50) методом обычной или гнездовой ПЦР в зависимости от исходного количества вирусной ДНК в пробе с использованием описанных в литературе праймеров [7].

**Клинический случай**

Пациентка Г., 1986 года рождения, поступила в приемное отделение инфекционной больницы 13.01.2021 г. с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр; тошноту, вздутие живота, боли в животе в эпигастральной области, отсутствие стула в течение 4 суток, першение в горле; наличие множественных элементов папуло-везикулезной сыпи на коже лица, волосистой части головы, шеи, грудной клетки, живота, спины, верхних конечностей, на коже ладоней, нижних конечностей, стоп; повышенную потливость; выраженную общую слабость.

*Анамнез жизни:* лимфома Ходжкина (2014 г.); трансплантация стволовых кроветворных клеток костного мозга (01.09.2020 г.). Ветряную оспу перенесла в детстве. В ноябре 2020 г. перенесла COVID-19, острый пиелонефрит.

*Анамнез заболевания.* Считает себя больной с 08.01.2021 г., когда впервые появились боли в эпигастрии, тошнота, рвота, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Обращалась в больницу, осмотрена хирургом, острая хирургическая патология исключена, назначено гастропротективное амбулаторное лечение (омепразол, гефал). С 09.01.2021 г. по 10.01.2021 г. беспокоили те же жалобы, выполняла рекомендации. С 11.01.2021 г. появилась пятнисто-папулезная сыпь одновременно на туловище и конечностях, был отмечен приступ судорог с кратковременной потерей сознания на фоне фебрильной температуры тела. Было выполнено обследование: компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК) и головного мозга, МРТ головного мозга. По данным КТ ОГК — двусторонняя интерстициальная пневмония с высокой степенью вероятности вирусной этиологии, степень тяжести КТ1. КТ головного мозга: участки нерезко выраженного понижения плотности

паренхимы мозга в передних и медиальных отделах височной области и в островковой доле. МРТ головного мозга: в обоих полушариях головного мозга определяются диффузно расположенные равновеликие участки повышенной гидратации, расположенные преимущественно кортикально-субкортикально в большей степени в теменных долях. Заключение: МР-картина диффузных изменений головного мозга, вероятно, воспалительного характера (менингоэнцефалит?). Учитывая полиорганность поражения, наличие выраженного абдоминального болевого синдрома, судорожного синдрома, интерстициальной пневмонии, обильной сыпи, пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение многопрофильного стационара с диагнозом: «Острый панкреатит. Судорожный синдром от 11.01.2021 г. Экзантема, этиология уточняется. Лимфома Ходжкина, период ремиссии. Тромбоцитопения. Иммунодефицитное состояние. Нарушение электролитного обмена. Системный тромбоз мелких сосудов головного мозга? COVID-19, двусторонняя интерстициальная пневмония в стадии реконвалесценции».

Результаты исследования спинномозговой жидкости от 12.01.2021 г.: цвет — бесцветный, прозрачный, количество клеток $2{,}4\times10^6$/л, белок 0,39 г/л, глюкоза 3,1 ммоль/л. После исключения острой хирургической патологии, острого периода COVID-19 (RNA SARS Cov-2 методом ПЦР отрицательная от 13.01.2021 г.) 13.01.2021 г. пациентка была переведена в областной инфекционный стационар.

После поступления в инфекционную больницу у нее сохранялись симптомы выраженной интоксикации — лихорадка до 38,9°С, тошнота, вздутие и боли в эпигастральной области живота, отсутствие аппетита. В течении первых 3 суток (13—15.01.2021 г.) продолжали появляться новые пятнисто-папулезные элементы сыпи на туловище и конечностях, нарастала общая слабость, беспокоила интенсивная головная боль. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалась гипотония, тахикардия на минимальную физическую нагрузку. Отмечено увеличение размеров печени, селезенки. С 15.01.2021 г. новых элементов сыпи не было, на месте прежних появились пустулы с серозно-гнойным содержимым, корочки.

По результатам УЗИ брюшной полости выявлено увеличение размеров печени, наличие диффузных изменений в печени и в поджелудочной железе, хронического холецистита. Отмечен асцит (выпот в брюшной полости в умеренном количестве), выпот в плевральной полости с обеих сторон (справа 12 мм, слева — 10 мм).

УЗИ сердца: ЭхоКГ-признаки расширения камеры ЛЖ и ЛП незначительной гипертрофии миокарда ЛЖ, гипокинез МЖП. ФВ — 49%. МР 1ст. ТР 1 ст. ЛА 1 ст.

ЭКГ: миграция водителя ритма, выраженная брадикардия. Частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС). Неполная блокада ПНПГ. Синдром ранней реполяризации желудочков, удлинение интервала QT.

Кардиологом был выставлен диагноз: «Миокардит средней степени тяжести. НІ. Недостаточность МК II-III. ЖЭС. Синусовая брадикардия».

Иммунограмма пациентки. За 2 месяца до настоящего заболевания пациентке была выполнена иммунограмма крови, по результатам которой выявлен выраженный дисбаланс, избыточная активация иммунной системы, наличие Т-клеточного и В-клеточного иммунодефицита: лейкоциты — $4{,}19\times10^9$/л, лимфоциты — 60,1%. CD3+Т-лимфоциты — 93,1% (N: 58—85% ), абс. — 2,34 кл/мкл (N: 0,6—2,3); CD19+ В-лимфоциты — 0,2% (N: 6—23%), абс. — 0,05 кл/мкл (N: 0,11—0,53), CD3+ CD4+Т-хелперы — 16,7% (N: 30—61%), CD3+ Anti HLA-DR+ — активированные Т-лимфоциты — 69,8% (N: 3—15%), CD3+ CD8+ цитотоксические Т-тимфоциты (ЦТЛ) — 71,4% (N: 11—38%), CD8+ Anti HLA-DR+ — активированные ЦТЛ — 60,5%, CD3+ CD16+/CD56+ -Т-натуральные киллеры (NK) — 5,2% (N: 0—5%), CD3-CD16+/CD56+- NK — 5,3% (N: 5—25%), отношение CD4/CD8 — 0,23 (N: 0,6—2,3). В исследуемой популяции лимфоцитов периферической крови имеет место увеличение содержания общих Т-лимфоцитов, преимущественно за счет цитотоксических Т-лимфоцитов, выраженное снижение Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, В-лимфоцитов.

В лабораторных анализах у пациентки имели место умеренно выраженная анемия (Hb — 93—100 г/л), тромбоцитопения ($90—115\times10^9$/л), нормо- и лейкопения ($2—4{,}5\times10^9$/л), с нейтрофильным сдвигом влево (палочкоядерные — 20—8%, сегментоядерные —70—67%), увеличенная СОЭ (16—18 мм/ч). На момент поступления в инфекционную больницу отмечались выраженные воспалительные изменения в крови — увеличение показателей СРБ (176—40 мг/л), прокальцитонина (1,44 нг/мл), ферритина (до 2771 мкг/л), ЛДГ (до 1115 Ед/л), лактата (4,11—1,87). Выявлено наличие цитолитического и холестатического биохимических синдромов (АСТ — 124 Ед/л, АЛТ — 145 Ед/л) коагулопатии, увеличение уровня тропонина (98 мг/л), амилазы крови (304 Ед/л) и диастазы мочи (7230—3385 U/l).

Исследование крови методом ПЦР на ДНК цитомегаловируса, ВПГ I/II, РНК энтеровирусов были отрицательными, однако 18.01.2021 г. в соскобе из везикул на коже была выявлена ДНК VZV, что позволило верифицировать этиологию заболевания.

*Диагноз заключительный: Основной:* Генерализованная форма *Varicella Zoster*-инфекции, тяже-

лое течение. Распространенное поражение кожи и слизистых. Энцефалит, судорожный синдром. Миокардит средней степени тяжести. НІ., недостаточность митрального клапана II—III, частые желудочковые экстрасистолы, синусовая брадикардия.

Осложнения. Внегоспитальная двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония, средней степени тяжести. ОРДС легкой степени. ДН1.

*Заболевание протекало на фоне сопутствующей гематологической патологии:* Лимфогранулематоз. 4В стадия. Трансплантация костного мозга от 01.09.2020 г. Состояние после курса терапии моноклональными антителами от 23.12.2020 г. Тромбоцитопения. Анемия средней степени тяжести, смешаной этиологии состояние после гемокоррекции от 17.01.2021 г. Иммунодефицитное состояние. Орофарингиальный кандидоз.

За время нахождения в стационаре пациентка получала комплексную противовирусную, антибактериальную, патогенетическую и симптоматическую терапию: вальтрекс, меропенем, ванкомицин, омепразол, квамател, гордокс, флуконазол, аллеркапс, фолиевая кислота, урсокапс, гефал, пробиолонг, метоклопрамид, панкреатин, вамин, инфузионная терапия. С заместительной целью выполнена трансфузия альбумина, эритроцитарной массы.

На фоне проводимого лечения отмечена положительная клинико-лабораторная динамика, 21.01.2021 г. переведена из отделения реанимации в общее отделение инфекционной больницы, 08.02.2021 г. (26 койко-дней) выписана из стационара с клиническим выздоровлением.

Результаты генотипирования вируса *Varicella Zoster,* обнаруженного в содержимом везикул. Для генотипирования вируса была выбрана стратегия идентификации 7 точечных мутаций, локализующихся в 3 генах. С этой целью были секвенированы небольшие (400—500 п.о.) фрагменты генов, кодирующих белки: оболочечный протеин UL37 (ORF21), большой оболочечный протеин (ORF22), поверхностный гликопротеин M (ORF50). На основании анализа значимых позиций генома было установлено, что выявленный вирус *Varicella Zoster* относится к клэйду 3 (или генотипу E2 по старой классификации [8]), тому же клэйду, что и изученные нами ранее с использованием молекулярных методов вирусы от пациентов из г. Минска с различными клиническими формами инфекции (первичным инфицированием вирусом *Varicella Zoster*, ветряной оспой новорожденного, опоясывающим лишаем) [9].

**Обсуждение**

Представлен случай генерализованной тяжелой формы *Varicella Zoster*-инфекции, подтвержденной выделением ДНК вируса из соскобов везикул. Заболевание имело атипично тяжелое течение с полиорганным характером поражения, представленное не только поражением кожных покровов и слизистых оболочек, но и развитием энцефалита, миокардита, пневмонии. Несмотря на то, что пациентка перенесла первичную инфекцию *Varicella Zoster* в виде ветряной оспы в детском возрасте (из данных анамнеза), повторная инфекция имела атипично тяжелое течение. Заболевание характеризовалось острым началом, с наличием выраженного интоксикационного синдрома, признаков панкреатита с появлением распространенной везикулезной сыпи на туловище и конечностях, склонной к слиянию, расположенной в том числе и на волосистой части головы, на стопах и ладонях. Заболевание осложнилось присоединением вторичной бактериальной инфекции, в связи с чем пациентка получала как противовирусное лечение, так и терапию антибиотиками широкого спектра.

Причина такого атипично тяжелого течения заболевания у молодой пациентки связана с наличием фоновой патологии — лимфогранулематоза, 4В стадии, а также получением иммуносупрессивной терапии незадолго до развития заболевания: трансплантация костного мозга — за 3,5 месяца до заболевания и курса терапии моноклональными антителами за 1,5 месяца до заболевания, перенесенной накануне COVID-19.

Наличие тяжелой иммуносупрессии у пациентки доказано результатами иммунограммы, выполненной за 2 месяца до развития заболевания и подтверждающей наличие выраженного Т- и В-клеточного иммунодефицита, что и явилось причиной реактивации латентной *Varicella Zoster* — вирусной инфекции и манифестации ее в такой атипично тяжелой форме.

Обнаружение ДНК вируса *Varicella Zoster* в содержимом везикул подтвердило диагноз ветряной оспы. Выполненное секвенирование 3 участков генома выявленного вируса *Varicella Zoster* (ORF21, ORF22, ORF50) показало, что он относится к клэйду 3.

По данным литературы, в ретроспективном анализе, включавшем 100 взрослых пациентов, реактивация VZV после аллогенной трансплантации костного мозга развивалась у 41% пациентов в среднем через 227 дней (диапазон 45—346 дней). При этом у 20% пациентов реактивации VZV происходила в первые 100 дней, в 88% — в течение первых 24 месяцев после трансплантации костного мозга. Диссеминированное поражение кожи наблюдалось у 17% пациентов, включенных в исследование [2].

Ретроспективный анализ 192 случаев VZV-инфекции был выполнен у пациентов после транс-

плантации аллогенных периферических стволовых клеток. У 42 пациентов (22%) развились VZV-инфекция: в 37 случаях — локализованная инфекция, в 5 — диссеминированная. Фактором высокого риска VZV-инфекции был диагноз лимфопролиферативного заболевания (LPD) до трансплантации: хронический лимфоцитарный лейкоз, болезнь Ходжкина или неходжкинская лимфома (P = 0,021, 52,5% в группе LPD по сравнению с 32,6% в группе без LPD)[1, 2].

Несмотря на наличие противовирусных препаратов, в настоящее время рекомендуется проводить вакцинацию для профилактики VZV-инфекции у пациентов с трансплантацией. Существуют 2 лицензированные вакцины от *Varicella Zoster*, одна из которых представляет собой живую аттенуированную вакцину, а другая — субъединичную вакцину. Обе вакцины продемонстрировали многообещающую безопасность и эффективность у пациентов после трансплантации. Необходимо отметить, что субъединичную вакцину предпочтительнее вводить после трансплантации, поскольку эта вакцина, в отличие от аттенуированной, не содержит живого, хоть и резко ослабленного вируса, и соответственно, не может вызвать заболевание. Но необходимы более масштабные исследования безопасности и иммуногенности обеих вакцин среди пациентов, которым проводилась трансплантация [1].

**Заключение**

Представлен случай тяжелой генерализованной инфекции, вызванной вирусом *Varicella Zoster*, которая развилась у пациентки молодого возраста с лимфомой Ходжкина, трансплантацией стволовых кроветворных клеток костного мозга и терапии моноклональными антителами, после недавно перенесенной COVID-19. С использованием ПЦР амплифицирован вирус *Varicella Zoster* из содержимого везикул и выполнено генотипирование вируса на основании идентификации точечных мутаций, локализующихся в 3 областях генома. Вирус отнесен к клэйду 3 (или генотипу E2 по старой классификации), тому же генотипу, что и вирусы, циркулировавшие в г. Минске. Этот случай является первым в Республике Беларусь описанным случаем генерализованной VZV-инфекции, подтвержденной лабораторно с использованием молекулярно-генетических методов.

Иммуносупрессивные пациенты после трансплантации относятся к группе риска по реактивации VZV-инфекции, которая может протекать в тяжелой форме. В настоящее время наиболее перспективным методом профилактики рецидивов VZV-инфекции является вакцинация пациентов после трансплантации костного мозга и стволовых клеток, что позволяет избежать возникновения или значительно облегчить течение острого периода заболевания.

**Литература**

1. L. Wang, E. A. M. Verschuuren, C. C. Van Leer-Buter et al. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature Front Immunol. 2018; 9: 1632. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01632

2. Y. Koc, K.B. Miller, D.P. Schenkein et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. 2006 6(1):44-9. Doi: 10.1016/s1083-8791(00)70051-6.

3. J. Breuer, C. Grose, P. Norberg et al. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008. J. Gen. Virol. 2010; 91:821-828. doi: 10.1099/vir.0.017814-0.

4. J.G. Virol, N.J. Jensen, P. Rivailler et al. Revisiting the genotyping scheme for varicella-zoster viruses based on the whole-genome comparisons. 2017 98(6): 1434-1438. Doi: 10.1099/jgv.0.000772

5. V.N. Loparev, E. N. Rubtcova, V. Bostik et al. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes 2009 383:216-225. Doi: 10.1016/j.virol.2008.10.026

6. J. Schmidt-Chanasit, A. Suuerbrei. Evolution and worldwide distribution of varicella-zoster virus clades. 2011 11:1-10. Doi:10.1016/j.meegid.2010.08.014

7. J. C. Virol, I. Gonzalez, P. Pérez-Romero et al. Varicella-zoster virus circulating in Spain over two decades. 2019 110: 17-21. Doi: 10.1016/j.jcv.2018.11.008

8. V.N. Loparev, J. Virol, E. N. Rubtcova, et al. Identification of five major and two minor genotypes of Varicella-Zoster virus strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand. 2007 81(23): 12758-12765. Doi: 10.1128/JVI.01145-07

9. Семейко, Г.В. Молекулярно-генетическая характеристика вирусов Varicella-Zoster, циркулировавших в г. Минске в 2015—2020 гг. / Г.В. Семейко [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. М-во здравоохр. Респ. Беларусь. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. В.А. Горбунова. — Минск: СтройМедиаПроект, 2020. — С. 13, 167—171.

**References**

1. L. Wang, E. A. M. Verschuuren, C. C. Van Leer-Buter et al. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature Front Immunol. 2018; 9: 1632. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01632

2. Y. Koc, K.B. Miller, D.P. Schenkein et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. 2006 6(1):44-9. Doi: 10.1016/s1083-8791(00)70051-6.

3. J. Breuer, C. Grose, P. Norberg et al. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008. J. Gen. Virol. 2010; 91:821-828. doi: 10.1099/vir.0.017814-0.

4. J.G. Virol, N.J. Jensen, P. Rivailler et al. Revisiting the genotyping scheme for varicella-zoster viruses based on the whole-genome comparisons. 2017 98(6): 1434-1438. Doi: 10.1099/jgv.0.000772

5. V.N. Loparev, E. N. Rubtcova, V. Bostik et al. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes 2009 383:216-225. Doi: 10.1016/j.virol.2008.10.026

6. J. Schmidt-Chanasit, A. Suuerbrei. Evolution and worldwide distribution of varicella-zoster virus clades. 2011 11:1-10. Doi:10.1016/j.meegid.2010.08.014

7. J. C. Virol, I. Gonzalez, P. Pérez-Romero et al. Varicella-zoster virus circulating in Spain over two decades. 2019 110: 17-21. Doi: 10.1016/j.jcv.2018.11.008

8. V.N. Loparev, J. Virol, E. N. Rubtcova, et al. Identification of five major and two minor genotypes of Varicella-Zoster virus strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand. 2007 81(23): 12758-12765. Doi: 10.1128/JVI.01145-07

9. G.V. Semeiko, T.S. Guzovskaia, A.M. Dronina, E.O. Samoilovich. Molekuliarno-geneticheskaia kharakteristika virusov Varicella-Zoster tsirkulirovavs hikh v g Minske v 2015-2020 gg Sovremennye problemy infektsionnoi patologii cheloveka sb nauch tr M-vo zdravookhr Resp Belarus RNPTS epidemiologii i mikrobiologii pod red V.A. Gorbunova Minsk StroiMediaProekt 2020 13:167-171

*Авторский коллектив:*

*Матиевская Наталья Васильевна* — заведующий кафедрой инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +375-17-62-67-53, e-mail: natamati@mail.ru

*Самойлович Елена Олеговна* — заведующий лабораторией вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, д.м.н., профессор; тел.: +375-17-320-88-99; e-mail: esamoilovich@gmail.com

*Семейко Галина Валерьевна* — ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии; тел.: +375-17-320-88-99; e-mail: g-semeiko@yandex.ru

*Гвозделюк Ольга Владимировна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета; тел.: +375-17-62-67-51; e-mail: novitskaya_olya@mail.ru;

*Юшкевич Андрей Станиславович* — врач-инфекционист Гродненской областной инфекционной клинической больницы; тел.: 8(0152)55-25-02, e-mail: grokb@mail.ru