

Современные подходы к лечению цитомегаловирусной инфекции у онкогематологических больных

Д.Н. Балашов

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Дмитрий Николаевич Балашов bala8@yandex.ru

Проблема цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции является чрезвычайно серьезной и актуальной у иммунокомпрометированных пациентов. Препаратом, рутинно используемым для контроля ЦМВ-инфекции в данной когорте пациентов, является ганцикловир. К сожалению, такие проблемы, как миелотоксичность и развитие лекарственной резистентности, нередко ограничивают возможность его применения. Хорошей альтернативой является валганцикловир, эффективность которого подтверждена в клинических исследованиях.

Проблема контроля ЦМВ-инфекции не является решенной, даже несмотря на внедрение в практику высокоэффективных методов ранней диагностики и упреждающей терапии. Использование иммуноаблативных препаратов (таких как алектумумаб или антитимоцитарный глобулин), а также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от альтернативных доноров являются факторами высокого риска развития жизнеугрожающих висцеральных ЦМВ-ассоциированных осложнений. Новые методы контроля ЦМВ активно исследуются в настоящее время. В частности, одним из перспективных направлений является культивирование и клиническое использование ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, упреждающая терапия, токсичность, лекарственная резистентность, иммунокомпрометированные пациенты

Trends in the treatment of cytomegalovirus infection in oncohematological patients

D.N. Balashov

Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

Cytomegalovirus (CMV)-related complications remain an extremely serious and urgent problem in immunocompromised patients. Ganciclovir (GCV) is efficient for the treatment of CMV-infection, but myelotoxicity limits the possibilities of their application. In addition, prolonged or intermittent courses of antiviral drugs predispose to the development of CMV drug-resistant strains. Valganciclovir is a safe and effective alternative to intravenous GCV.

Despite the well-spread application of effective methods of early detection and pre-emptive treatment, the issue of the control of CMV-infection is not resolved. High intensive immunoablative therapy (alemtuzumab, ATG, etc.) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from alternative donors greatly increase the risk of life-threatening visceral CMV-infections in patients. Thereby, studies of new therapeutic approaches (for example, transfusion of CMV-specific T-cells) are actually in process.

Key words: cytomegalovirus (CMV)-infection, pre-emptive treatment, toxicity, drug-resistant strains, immunocompromised patients

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству β-герпесвирусов и известен также как вирус герпеса-5 (HHV-5). ЦМВ является самым крупным из известных вирусов, имеет диаметр вирионов, равный 120–150 нм, геном представлен двуспиральной ДНК. ЦМВ относительно термолабилен, инактивируется при температуре +56 °С, его оптимальный pH 7,2–8,0 [1]. Вирусная матрица представляет собой главный протеин pp65, который и является основной мишенью для генерации иммунного ответа.

ЦМВ чрезвычайно широко распространен в человеческой популяции, по различным данным к первому году жизни инфицируется каждый 5-й житель планеты, а в зрелом возрасте серопозитивность населения варьирует в пределах от 40 до 100 % [2].

У иммунокомпетентного хозяина после первичного инфицирования и формирования иммунного ответа ЦМВ пожизненно персистирует в виде латентной

инфекции. Естественным резервуаром вируса является строма солидных органов, однако есть данные, что гемопоэтические предшественники также могут выполнять эту функцию и передавать вирусный геном периферическим клеткам [3–5].

ЦМВ чаще других известных герпесвирусов является причиной тяжелых и даже жизнеугрожающих инфекций, однако последние встречаются только у пациентов с выраженными дефектами иммунной системы. К группам риска по развитию клинически значимых ЦМВ-инфекций относятся: недоношенные дети в периоде новорожденности, а также пациенты с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе онкогематологические больные и пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В контексте ТГСК проблема клинически значимой ЦМВ-инфекции стоит наиболее остро, а в некоторых случаях даже

выходит на ведущие позиции по частоте развития тяжелых поражений и смертности пациентов.

Факторами, влияющими на риск развития и тяжесть течения вирусных инфекций у реципиентов ТГСК, являются особенности и интенсивность подготовительной миело/иммуоаблативной терапии, степень HLA-совместимости донора и реципиента, тип донора (неродственный, родственник, гаплоидентичный и т. д.), а также целый ряд проблем, отдаляющих сроки восстановления специфического иммунологического ответа, в числе которых особое место занимает реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и специфическая терапия, направленная на профилактику и лечение этого осложнения.

Актуальность ЦМВ-инфекции у пациентов после аутологичной ТГСК не является высокой [6–8]. Основным фактором риска при таком виде трансплантации является ЦМВ-серопозитивность пациента. Вероятность ЦМВ-виремии без клинических проявлений в этом случае может достигать 25 % [9], однако частота развития тяжелых висцеральных осложнений невелика и составляет не более 1,6 % [10].

Вероятность развития тяжелых ЦМВ-ассоциированных осложнений после аллогенной ТГСК существенно выше. К факторам, имеющим одно из ключевых значений при определении риска развития ЦМВ-инфекции, относят ЦМВ-серопозитивность пациента при ЦМВ-серонегативности донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). По данным Ljungman et al. [11], риск развития ЦМВ при такой комбинации «донор – реципиент» достигает 16 %.

Другим фактором риска, влияющим на вероятность развития или реактивации ЦМВ-инфекции после ТГСК, является тип донора ГСК. Трансплантация от неродственного или парциально совместимого донора, как правило, увеличивает риск развития ЦМВ-инфекции [11, 12]. Естественно, что риск определяет не сам по себе тип донора, а ассоциированные с данным фактором проблемы, такие как тяжесть РТПХ, длительность иммуносупрессивной терапии, сроки иммунореконституции и т. д. [13].

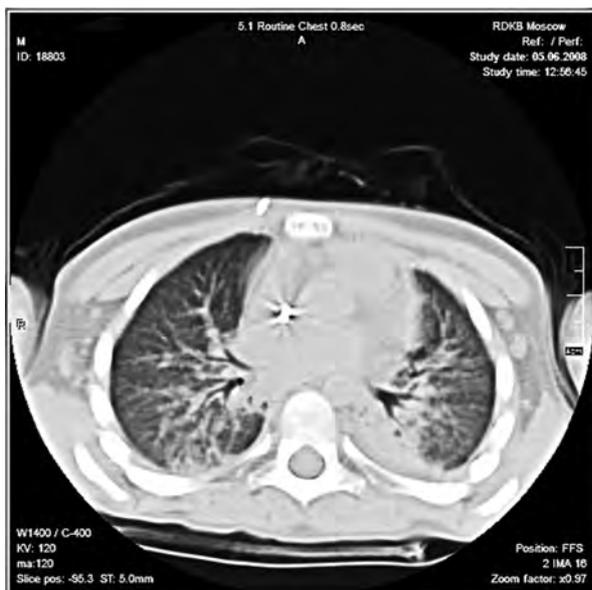
Одним из методов профилактики тяжелой РТПХ у пациентов после трансплантации от парциально совместимого донора является удаление Т-клеток из трансплантата, что может достигаться либо Т-клеточной деплецией, либо CD34⁺-позитивной селекцией продукта, достигаемыми с помощью иммуномагнитных методик. Естественно, что удаление Т-клеток, в числе которых содержатся ЦМВ-специфические цитотоксические клетки, может стать триггером развития или реактивации ЦМВ-инфекции. Кроме того, такой вариант ТГСК сопровождается чрезвычайно длительным периодом иммунологической реконституции, в том числе отсроченным восстановлением CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-клеток, что также компрометирует противовирусный потенциал реципиента ГСК [14].

Иммуносупрессивная терапия также представляет собой угрозу в отношении развития ЦМВ-инфекции и, безусловно, имеет значение не только у больных после ТГСК, но и в других когортах пациентов. Большое значение играют дозы иммуносупрессивных препаратов и продолжительность их использования [15]. Применение высоких доз кортикостероидов (> 1 мг/кг/сут), микофенолата мофетила, препаратов, направленных на эрадикацию Т-клеток (например, антитимоцитарного глобулина или алемтузумаба), расцениваются как факторы высокого риска развития ЦМВ-инфекции [16]. Интересными свойствами обладает микофенолата мофетил, который не только нарушает иммунологический ответ, но и оказывает непосредственный эффект собственно на ЦМВ-вирион, способствуя ускорению процесса репликации ЦМВ (процесс *ur*-регуляции) [17].

Клинические проявления ЦМВ-инфекции достаточно разнообразны. Наиболее часто встречаются интерстициальная пневмония (рисунок) и поражение гастроинтестинального тракта [16]. По данным Meuers et al. [17], частота развития поражения гастроинтестинального тракта после ТГСК составляет 8–30 %. Несмотря на то, что ЦМВ-пневмония регистрируется несколько реже, смертность от этого осложнения чрезвычайно высока и достигает 30–52 % [18], а по данным отдельных клинических центров – 100 % [19]. К более редким осложнениям относят ЦМВ-ассоциированные гепатиты, ретиниты, энцефалиты, геморрагические циститы, эндотелиальное поражение, тромботическую микроангиопатию [20, 21].

ЦМВ-инфекция у пациентов после ТГСК может стать также причиной развития недостаточности трансплантата и, как следствие, причиной бактериальных и грибковых суперинфекций. По данным Nguyen et al. [22], у 54 % пациентов с ЦМВ-пневмонией, возникшей на поздних сроках после ТГСК, имели место те или иные конкурентные инфекции, причем летальность в этой группе составляла 100 %. ЦМВ-ассоциированная недостаточность трансплантата протекает в виде гипоплазии или тяжелой панцитопении, что нередко связывают с поражением ГСК и с повреждением клеток микроокружения [23].

Если пациентов после ТГСК относят к когорте больных сверхвысокого риска развития ЦМВ-инфекции, то аналогичные проблемы у нетрансплантационных больных нередко уходят на 2-й план и данной проблеме часто не уделяется достаточного внимания. Однако, в соответствии с опубликованными результатами исследования, проведенного в MD Anderson Cancer Center (Хьюстон, США), тяжелые висцеральные ЦМВ-инфекции, в первую очередь, пневмонии, были зарегистрированы у 2,9 % из 2136 онкогематологических пациентов, которым проводилась терапия в рамках программного лечения без использования ТГСК [24]. Причем наибольшая частота развития ЦМВ-заболевания (16 %) зарегистрирована в группе



Компьютерная томография органов грудной клетки. ЦМВ-пневмония у пациента с синдромом Краббе–Бенке после алло-ТГСК (собственное наблюдение)

пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), компрометирующим фактором развития ЦМВ у которых являлось применение алемтузумаба. Частота реактивации инфекции после терапии данным препаратом достигает по некоторым данным 30 % [25].

Среди пациентов, которым не проводилась ТГСК, реактивация ЦМВ чаще встречается при миеломной болезни, ХЛЛ, остром лимфобластном лейкозе и различных лимфомах (13,6 %), в то время как при миелоидных лейкозах данный показатель не превышает 3,9 % [26]. Таким образом, проблема ЦМВ-инфекций актуальна и у пациентов, не получающих ТГСК, но имеющих такие факторы риска, как серопозитивность пациента и проведение иммуноаблативной терапии, в том числе с применением алемтузумаба [27].

Современные алгоритмы контроля ЦМВ неоднократно претерпевали изменения. Важной мерой профилактики первичного инфицирования ЦМВ-серонегативного пациента является использование препаратов крови, полученных от ЦМВ-серонегативных доноров. При отсутствии возможности подбора донора по ЦМВ-серологическому статусу важным требованием является применение для компонентов крови современных лейкоцитарных фильтров IV поколения. Риск инфицирования как в первом, так и во втором случае не превышает 3 % [28].

Применение препаратов гипериммунных ЦМВ-иммуноглобулинов по данным большинства исследований, изучавших эффективность ЦМВ-специфических внутривенных иммуноглобулинов для профилактики инфекции, не приводит к уменьшению частоты развития ЦМВ-инфекции и улучшению выживаемости пациентов [29–32].

Существует целый ряд исследований, посвященных оценке эффективности медикаментозной профи-

лактики ЦМВ-инфекции у пациентов после ТГСК. В частности, в исследованиях Ljungman et al. [21] было продемонстрировано, что использование ацикловира и валацикловира может быть эффективным, однако при применении 2-го препарата были зарегистрированы некоторые преимущества.

Активная профилактика с использованием ганцикловира у пациентов после ТГСК обычно не проводится в связи с миелотоксичностью препарата в отношении трансплантата и более поздней специфической противовирусной реконституции в посттрансплантационный период.

Наиболее адекватным и хорошо зарекомендовавшим себя подходом к контролю ЦМВ-инфекции у пациентов после ТГСК является упреждающая терапия, основанная на рутинном использовании полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для раннего выявления ЦМВ-виремии с ее количественной оценкой и начала специфической вирусостатической терапии до появления признаков висцеральной инфекции. Точно так же, как и у пациентов трансплантационных центров, многие клинические центры рекомендуют использовать принципы упреждающей терапии ЦМВ у больных, получавших алемтузумаб [33–35]. Однако есть данные и об эффективности медикаментозной профилактики, в частности валганцикловиrom, у пациентов с ХЛЛ после курса алемтузумаба [25].

Не так давно единственным вирусостатиком, рутинно используемым в контексте упреждающей терапии и лечения ЦМВ-инфекции, являлся ганцикловир. К сожалению, одним из ведущих побочных эффектов данного препарата является его миелотоксичность и, как следствие, нейтропения и увеличение частоты развития тяжелых бактериальных и грибковых инфек-

ций [36]. Снижение уровня нейтрофилов ниже 1000/мкл на фоне применения ганцикловира, по данным некоторых публикаций, регистрируется у 41–58 % больных [37, 38]. Альтернативой ганцикловиру является фоскарнет, имеющий другой токсический профиль (нефротоксичность и электролитные нарушения), часто лимитирующий возможность его использования [39].

Одной из серьезных проблем, связанных с длительным и частым использованием ганцикловира, является развитие лекарственной резистентности, которая связана с появлением у пациента либо мутации в гене вирусной киназы (*UL97*), отвечающей за фосфорилирование и активацию ганцикловира, либо мутации в гене вирусной полимеразы (*UL54*), отвечающей за ингибирование ганцикловиrom ДНК-полимеразы ЦМВ, либо мутаций в обоих генах одновременно. Есть данные, что частота развития такой ситуации достигает 10 % [40]. Кроме того, известно, что появление мутации в гене *UL54* может вызывать резистентность не только к ганцикловиру, но и к фоскарнету [40].

В настоящее время достаточно активную позицию в решении вопроса профилактики и лечения ЦМВ занимает препарат валганцикловир, который представляет собой пероральную форму L-валилового эфира (про-препарат) ганцикловира. Его биодоступность чрезвычайно высока и составляет приблизительно 60 % при сравнении с внутривенной формой ганцикловира, и более чем в 10 раз выше, чем биодоступность у пероральной формы ганцикловира [40]. Токсический профиль валганцикловира схож с ганцикловиrom, однако уровень тромбоцитов, как правило, не снижается, а частота тяжелых валганцикловир-индуцированных нейтропений при упреждающей терапии после ТГСК по некоторым данным ниже, чем при использовании ганцикловира [41, 42].

Несмотря на то, что валганцикловир является пропрепаратом ганцикловира, есть интересные сведения об отличительных особенностях этих 2 препаратов. В частности, T. Alice et al. [40] провели сравнительное исследование ганцикловира и валганцикловира в отношении потенциала развития мутаций в генах *UL97* и *UL54*, приводящих к резистентности ЦМВ к проводимой терапии, в результате чего доказательств о развитии резистентности к валганцикловиру получено не было, в отличие от пациентов, получавших ганцикловир, где частота появления мутаций составила 7,7 %.

Результаты исследований валганцикловира у пациентов после ТГСК выглядят многообещающе [42–45]. По данным P.L. van der Heiden et al. [41], частота элиминации вируса при упреждающей терапии ганцикловиrom в дозе 10 мг/кг/сут составила 76 %, а при применении валганцикловира в дозе 1800 мг/сут – 80 %, при схожем профиле побочных эффектов. В исследовании E. Ayala et al. [42] был проведен анализ био-

доступности валганцикловира в зависимости от наличия или отсутствия признаков острой РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты свидетельствовали, что биодоступность валганцикловира снижалась на 15 %, однако различий в токсичности или частоте развития ЦМВ-инфекций при сравнении с группой пациентов без РТПХ получено не было.

У больных, которым не проводилась ТГСК, применение валганцикловира также может быть обоснованным и эффективным. По результатам исследования S. O'Brien et al. [25], изучавших возможности различных режимов профилактики ЦМВ у больных ХЛЛ после терапии алемтузумабом, частота реактивации инфекции в группе, получавшей валганцикловир, составила 0 % (0 из 20 пациентов), а в группе валакцикловира – 35 % (7 из 20 пациентов).

Одной из весьма интересных и прогрессивных стратегий контроля ЦМВ-инфекции в группах риска является разработка и внедрение в практику методов искусственного моделирования ЦМВ-специфического иммунитета. Не так давно начаты исследования эффективности вакцинации от ЦМВ донора ГСК, когда в качестве вакцин используют препараты, содержащие ослабленные вирусы, рекомбинантные вирусы и наиболее часто встречающиеся ЦМВ-протеины. Ведутся активные работы в отношении развития технологии культивирования и последующих трансфузий ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов [46, 47].

До появления и внедрения в практику активного мониторинга реактивации ЦМВ и актуальных сегодня принципов профилактики и упреждающей терапии данная инфекция довольно часто являлась причиной тяжелых органных дисфункций и высокой смертности в группах пациентов высокого риска. Исследования, направленные на оптимизацию алгоритмов контроля ЦМВ-инфекции, позволили некоторое время назад приблизить проблему ЦМВ к решению. Тем не менее появление новых высокоинтенсивных протоколов лечения онкогематологических заболеваний, подразумевающих активное применение препаратов с выраженными иммуноаблативными свойствами, в том числе в контексте ТГСК, а также широкое использование трансплантаций от «альтернативных» доноров, вновь способствовало увеличению серьезности проблемы контроля ЦМВ. Использование сегодня современных методов диагностики и активных в отношении ЦМВ вирусостатических препаратов, таких как ганцикловир, фоскарнет и валганцикловир, является достаточно эффективным, однако по-прежнему не снимает актуальность данного осложнения, что является веским аргументом для продолжения исследований, направленных на отработку новых подходов и альтернативных принципов контроля ЦМВ-инфекции в группах риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avery R.K., Bolwell B.J., Yen-Lieberman B. et al. Use of leflunomide in an allogeneic bone marrow transplant recipient with refractory cytomegalovirus infection. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:1071–5.
2. Stocchi R., Ward K.N., Fanin R., Baccarani M., Apperley J.F. Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematol* 1998;84:71–9.
3. Taylor-Wiedeman J., Sissons J.G., Borysiewicz L.K., Sinclair J.H. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 1991;72:2059–64.
4. Soderberg-Naucler C., Fish K.N., Nelson J.A. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997;91:119–26.
5. Michelson S. Interaction of human CMV with monocytes/macrophages: a love-hate relationship. *Pathol Biol Paris* 1997;45:146–58.
6. Meyers J.D., Flournoy N., Thomas E.D. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 1986;153:478–88.
7. Reusser P., Fisher L.D., Buckner C.D. et al. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. *Blood* 1990;75:1888–94.
8. Ljungman P., Biron P., Bosi A. et al. Cytomegalovirus interstitial pneumonia in autologous bone marrow transplant recipients. Infectious Disease Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13(2):209–12.
9. Konoplev S., Champlin R.E., Giralt S. et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:877–81.
10. Osarogiagbon R.U., Defor T.E., Weisdorf M.A. et al. CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:280–8.
11. Ljungman P., Aschan J., Lewensohn-Fuchs I. et al. Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1330–4.
12. Takenaka R., Gongo H., Tanimoto K. et al. Increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infections and CMV-associated disease after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:241–8.
13. Reusser P., Riddell S., Meyers J., Greenberg P.D. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood* 1991;78:1373–80.
14. Small T.N., Papadopoulos E.B., Boulad F. et al. Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood* 1999;93:467–80.
15. Rubin R.H. Clinical approach to infection in the compromised host. In: *Infection in the Organ Transplant Recipient*; Rubin R.H., Young L.S. (eds.). New York, NY, Kluwer Academic Press, 2002. Pp. 573–679.
16. Boeckh M., Nichols W.G., Papanicolaou G. et al. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:543–58.
17. Meyers J.D., Ljungman P., Fisher L.D. Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *J Infect Dis* 1990;162:373–80.
18. Ljungman P., Engelhard D., Link H. et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 1992;14:831–5.
19. Yanada M., Yamamoto K., Emi N. et al. Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with preemptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:801–7.
20. Takatsuka H., Wakae T., Mori A. et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:475–9.
21. Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of CMV infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094–7.
22. Nguyen Q., Champlin R., Giralt S. et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999;28:618–23.
23. Randolph-Habecker J., Iwata M., Torok-Storb B. Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J Clin Virol* 2002;25 (Suppl 2):S51–6.
24. Nguyen Q., Estey E., Raad I. et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001;32:539–45.
25. O'Brien S., Ravandi F., Riehl T. et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving. *Blood* 2008;111(4):1816–9.
26. Han X.Y. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol* 2007;45:1126–32.
27. Ljungman P., de la Camara R., Cordonnier C. et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:227–40.
28. Bowden R.A., Slichter S.J., Sayers M. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplantation. *Blood* 1995;86:3598–603.
29. Bass E.B., Powe N.R., Goodman S.N. et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:273–82.
30. Guglielmo B.J., Wong-Beringer A., Linker C.A. Immune globulin therapy in allogeneic bone marrow transplant: a critical review. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:499–510.
31. Messori A., Rampazzo R., Scroccaro G., Martini N. Efficacy of hyperimmune anti-cytomegalovirus immunoglobulins for the prevention of cytomegalovirus infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:163–7.
32. Zikos P., Van Lint M.T., Lamparelli T. et al. A randomized trial of high dose polyvalent intravenous immunoglobulin (HDIG) vs. cytomegalovirus (CMV) hyperimmune IgG in allogeneic hemopoietic stem cell transplants (HSCT). *Haematologica* 1998;83:132–7.
33. Keating M.J., Flinn I., Jain V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554–61.
34. Rai K.R., Freter C.E., Mercier R.J. et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leucemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002;20:3891–7.
35. Osterborg A., Dyer M.J., Bunjes D. et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia: European study group of CAMPATH-1H Treatment in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1997;15:1567–74.
36. Boeckh M., Zaia J.A., Jung D. et al. A study of the pharmacokinetics, antiviral activity, and tolerability of oral ganciclovir for CMV prophylaxis in marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:13–9.

37. Goodrich J.M., Bowden R.A., Fisher L. et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993;118:173–8.
38. Winston D.J., Ho W.G., Bartoni K. et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993;118:179–84.
39. Reusser P., Einsele H., Lee J. et al. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1159–64.
40. Alice T., Busca A., Locatelli F. et al. Valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection post-allogenic stem cell transplantation: implications for the emergence of drug-resistant cytomegalovirus. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(3):600–8.
41. van der Heiden P.L., Kalpoe J.S., Barge R.M. et al. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:693–8.
42. Ayala E., Greene J., Sandin R. et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:851–6.
43. Busca A., de Fabritiis P., Ghisetti V. et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2007;9:102–7.
44. Candoni A., Simeone E., Tiribelli M. et al. What is the optimal dosage of valganciclovir as preemptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:207–8.
45. Takenaka K., Eto T., Nagafuji K. et al. Fukuoka Blood and Marrow Transplant Group (FBMTG). Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol* 2009;89:231–7.
46. Peggs K.S., Verfuert S., Mackinnon S. Induction of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses using dendritic cells pulsed with CMV antigen: a novel culture system free of live CMV virions. *Blood* 2001;97:994–1000.
47. Zaia J.A., Sissons J.G., Riddell S. et al. Status of cytomegalovirus prevention and treatment in 2000. *Hematology (Am Soc Hematol EducProgram)* 2000;2000:339–55.