

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Готье С.В., Мнацаканян Д.С.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, г. Москва

В статье представлен анализ данных научной литературы последних 20 лет о медикаментозной иммуносупрессии после ортотопической трансплантации печени у детей раннего возраста в свете особенностей иммунного ответа, фармакокинетики иммунодепрессантов у таких пациентов. Представлена современная концепция назначения различных протоколов иммуносупрессивной терапии ввиду развития осложнений (нефротоксичности, артериальной гипертензии, нейротоксичности, увеличения риска развития инфекционных осложнений, возникновения посттрансплантационных лимфопролиферативных нарушений, метаболических и косметических побочных эффектов) у детей после трансплантации печени. Рассмотрены различные возможности ранней отмены стероидов, минимизации применения ингибиторов кальциневрина в посттрансплантационном периоде у детей.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммунный ответ, ингибиторы кальциневрина.

MEDICAMENTAL IMMUNOSUPPRESSION IN EARLY AGE PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

Gautier S.V., Mnatsakanyan D.S.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The article presents analysis of scientific literature of the last 20 years about medicamental immunosuppression in early age pediatric liver recipients in view of immune response characteristics and immunosuppressive drugs pharmacokinetics in such patients. The modern concept of immunosuppressive therapy protocol choice in pediatric liver recipients depending on complications development (nephrotoxicity, arterial hypertension and neurotoxicity, the high risk of infectious complications, post-transplant proliferative disorders, metabolic and cosmetic side effects) is presented. Different opportunities of early steroid withdrawal, calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients are covered.

Key words: liver transplantation, immune response, calcineurin inhibitor.

Ортотопическая трансплантация печени у детей является единственным методом лечения терминальных стадий заболевания этого органа и позволяет дать возможность дальнейшему здоровому росту и развитию детского организма. В 1967 г. Томасу Старлзу удалось впервые провести успешную трансплантацию печени ребенку [2]. За период с 1967-го по 1980 г. уровень выживания детей после трансплантации печени составлял только 25–30% [9, 16]. Широко в клиническую практику операция была внедрена в 80-е годы прошлого столетия в связи с открытием надежного селективного иммуносупрессивного препарата «Циклоспорин А», что по-

зволило улучшить выживание пациентов [4, 8, 10]. С этого времени трансплантация печени уверенно завоевала прочные позиции в мире в качестве лечения пациентов, в том числе и детей, с неизлечимыми заболеваниями печени. В свете современного развития клинической трансплантологии в педиатрии основной акцент делается на уменьшение послеоперационных осложнений и улучшение качества жизни реципиентов, что наиболее тесным образом связано с динамичным развитием и изменениями в тактиках ведения иммуносупрессивной терапии. Выбор протокола иммуносупрессивной терапии зависит от различных факторов: вида донорского

Статья поступила в редакцию 22.06.12 г.

Контакты: Мнацаканян Давид Сосович, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии и трансплантации.
Тел. 8-985-230-22-05, e-mail: biomircera@gmail.com

органа, совпадения по группе крови, степени тканевой совместимости, качества трансплантата и исходного состояния реципиента. Говоря про иммуносупрессивную терапию у детей, нельзя не учитывать особенности иммунного ответа у детей. Отличием иммунной системы очень маленьких детей является незрелость Т- и В-лимфоцитов. Воздействие различных антигенов на первом году жизни вызывает первичный иммунный ответ, проявляющийся повышением синтеза антител класса IgM. Постепенно происходит переключение гуморальных реакций иммунного ответа на синтез антител класса IgG. К концу первого года жизни в крови имеется примерно 50–60% количества IgG и только около 30% IgA от средних значений у взрослых. К концу второго года жизни содержание IgM и IgG составляет уже около 80% значений взрослых, а IgA – около 40%. Содержание IgM достигает уровня такового у взрослых к 3–5 годам. Секреторные иммуноглобулины класса А и секреторный фрагмент Sc полностью отсутствуют у новорожденных и появляются после 3-го мес. жизни. Но на протяжении первых четырех лет жизни их концентрация в слюне, назальных секретах в 4–5 раз ниже, чем у взрослых. Это дает основание говорить о недостаточности в первые годы жизни системы местного иммунитета [1]. Считается, что супрессорная активность иммунной системы сохраняется по отношению к лимфоцитам матери на протяжении всего первого года жизни. Она является физиологичной и направлена на предупреждение тяжелой иммунокомплексной патологии, неизбежной при контакте новорожденного с огромным числом антигенов. Эта особенность детей до первого года жизни может иметь значение при выполнении им трансплантации части печени матери как от живого родственного донора [5]. Реакция отторжения остается одной из ведущих причин развития дисфункции трансплантата. Недооценка этого осложнения может привести к потере трансплантата, в то время как гипердиагностика с неоправданным увеличением доз иммуносупрессивной терапии способствует развитию тяжелых инфекционных процессов [2, 3]. В настоящее время в клинической практике компонентами стандартного протокола иммуносупрессии в педиатрии после трансплантации печени являются следующие типы препаратов: ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус); кортикостероиды, цитостатики (ингибиторы биосинтеза пуринов: микофеноловая кислота, мофетил микофенолат); гуманизированные моноклональные антитела – антагонисты рецепторов ИЛ-2) (даклизумаб, базиликсимаб)

Открытие ЦсА – ингибитора активации и пролиферации Т-лимфоцитов было первым крупным событием в области фармакологии трансплантации. На ранних этапах применения циклоsporина у детей

выяснилась необходимость назначения более высоких доз по сравнению со взрослыми, чтобы достичь терапевтических уровней концентрации циклоsporина. По мере увеличения возраста снижается как клиренс циклоsporина, так и объем его распределения. Разработка микроэмульсии циклоsporина (неорала) стала эффективным способом повышения фармакокинетических показателей циклоsporина. Конверсия с оригинального препарата циклоsporина на неорал в пропорции 1:1 у детей после трансплантации печени со стабильной функцией трансплантата приводит к значительному увеличению суммарной экспозиции циклоsporина. Значительно лучшая биодоступность неорала была доказана и на ранних сроках после трансплантации печени у детей. У детей с выраженным синдромом мальабсорбции жиров быстрее достигается терапевтическая концентрация циклоsporина при меньших дозах микроэмульсии циклоsporина [14, 15]. Поэтому лучшая биодоступность неорала должна учитываться при конверсии на данную форму препарата у детей без признаков мальабсорбции. Такролимус (ранее известный как FK-506) – иммуносупрессант, полициклический макролид, продуцируемый *Streptomyces tsukubaensis*. Фармакокинетика такролимуса у детей характеризуется рядом общих свойств с циклоsporином. Такролимус, как и циклоsporин, подвергается первичной метаболизации в печени с помощью системы цитохрома P450A3. Различия между дозами такролимуса, вводимого внутривенно, для детей и взрослых не столь велики, но все же отмечено, что требуется двукратное увеличение внутривенной дозы такролимуса у детей в сравнении со взрослыми. Одним из объяснений таких различий в фармакокинетике такролимуса у детей и взрослых является нарушение кишечной абсорбции препарата у детей. В противоположность циклоsporину, такролимус отличается относительно высоким клиренсом, который, в свою очередь, зависит от объема безлипопротеиновой фракции плазмы. У детей период полужизни такролимуса в два раза короче по сравнению со взрослыми, скорость клиренса препарата в 2–4 раза выше, объем распределения в 1,8 раза выше в раннем посттрансплантационном периоде [6]. При назначении такролимуса внутрь некоторым детям требуется более длительный период для накопления препарата, у других, наоборот, быстро достигается необходимый терапевтический уровень. Различия скорости опорожнения желудка или неспособность такролимуса растворяться в желудочном содержимом могут объяснять вариабельность фармакокинетических показателей у детей. Абсорбция такролимуса в отличие от циклоsporина не зависит от присутствия желчи в просвете кишечника, поэтому дренирование желчных протоков не оказывает влияния на уровень концентрации та-

кролимуса в крови. При внедрении такролимуса в клиническую практику наблюдалась похожая ситуация, что и с циклоспорином: было обнаружено, что для детей, особенно до 5 лет, необходимы намного большие дозы такролимуса (вплоть до 5-кратных), чем для взрослых, для достижения целевой терапевтической концентрации препарата в крови. Так, в одном отчете сообщается, что средняя доза такролимуса для детей составила 0,46 мг/кг/день по сравнению с дозой для взрослых 0,13 мг/кг/день. Интересные результаты получены при исследовании детей – реципиентов части печени от живого родственного донора: обнаружено, что фармакокинетика такролимуса зависит от возрастных характеристик донора, а не реципиента. Известно, что детям, получившим детские трансплантаты, требуется 2–5-кратное увеличение взрослой дозы такролимуса для достижения тех же терапевтических уровней. В то же время у детей – реципиентов части печени от взрослых предполагается необходимость меньшего увеличения дозы [13].

Результаты первого проспективного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего применение такролимуса и циклоспорина, были опубликованы в 1995 г. [16]. В этом открытом мультицентровом исследовании 50 реципиентов-детей после трансплантации печени не было выявлено значимой разницы в однолетнем выживании трансплантатов и пациентов, получавших циклоспорин и такролимус, однако выживаемость трансплантатов без возникновения отторжения была выше у пациентов, получавших такролимус (рис.).

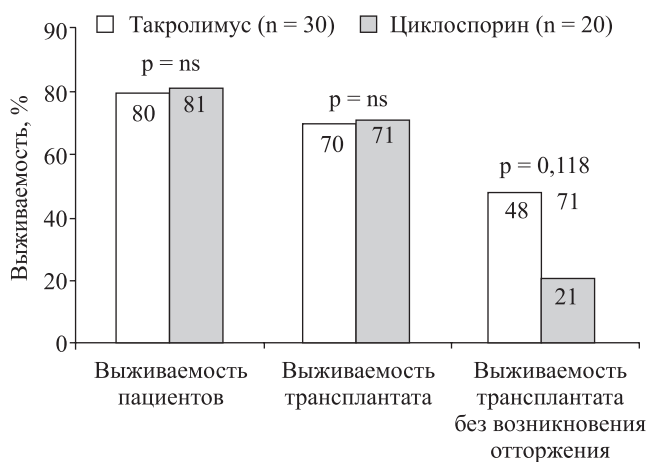


Рис. Годовое открытое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование в США: сравнение такролимуса и циклоспорина

Сao, Cox et al. (LLUMC, California, 1999) проводили исследование, включавшее 218 детей после ортотопической трансплантации печени, среди которых 58,7% (128/218) – дети до 2 лет. Всем детям

проводилась индукционная терапия антителами и поддерживающая иммуносупрессивная терапия циклоспорином и глюкокортикостероидами или такролимусом и глюкокортикостероидами. При сравнении групп было выявлено, что частота острого отторжения (по результатам биопсии) в группе, получавшей циклоспорин (n = 147), составила 62,6% (92/147), а в группе, получавшей такролимус (n = 71) – 50,9% (36/71) частота хронического отторжения – 10,9% на фоне терапии циклоспорином (16 из 147) и один случай на фоне терапии такролимусом. 29 пациентов были переведены с циклоспорина на такролимус для купирования криза отторжения, и еще 28 детям была выполнена конверсия с циклоспорина на такролимус по другим причинам. Необходимо указать, что данные по частоте отторжения основываются на результатах биопсии, клинически острое отторжение развивается у меньшего числа пациентов, но в данном исследовании важным является подтверждение более частого развития острого отторжения на фоне терапии циклоспорином. Через один год после трансплантации глюкокортикостероиды были отменены у 27,2% (40/147) пациентов, находящихся на терапии циклоспорином, и 57,7% (41/71) пациентов, находящихся на терапии такролимусом. Частота посттрансплантационных лимфолифферативных заболеваний (PTLD), ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, составила 2% (2/90) в группе детей, получавших в качестве стартовой иммуносупрессивной терапии циклоспорин, 7% (5/71) – в группе детей, получавших такролимус, и 12% (7/57) – у детей, переведенных с циклоспорина на такролимус. В своем анализе данных 2291 ребенка раннего возраста после трансплантации печени (регистр SPLIT) Shepherd с коллегами проводили анализ развития смертельных исходов ввиду отторжения и инфекционных осложнений двух наиболее частых и тяжелых событий в трансплантации органов [18].

Таким образом, результаты множества исследований, длительных наблюдений и анализа общего состояния детей после пересадки печени в раннем и последующем посттрансплантационном периоде показали, что прием такролимуса является более эффективным в предотвращении развития острого и хронического отторжения и более безопасным при длительном применении, нежели использование циклоспорина А. Глюкокортикоиды (ГК) при трансплантации органов используются уже более 45 лет и по сей день являются препаратом выбора в лечении отторжения трансплантата. Однако применение ГК у детей после трансплантации печени ограничивается возникновением ряда возможных осложнений: замедление роста, артериальная гипертензия, панкреатиты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, плохое заживление ран,

психопатологические состояния как в раннем, так и более отдаленном сроке после аллотрансплантации.

В ранних исследованиях сообщается о безопасности отмены глюкокортикостероидов и положительном влиянии отмены на динамику роста. Такролимус в отличие от циклоспорина обладает стероидомиметирующим эффектом, что связано с особенностями его внутриклеточного механизма действия. В результате такролимус существенно снижает потребность в кортикостероидах и на этапе поддерживающей иммуносупрессии может применяться в сочетании с минимальными дозами кортикостероидов. Стероидомиметирующее действие такролимуса частично объясняет эффективность бесстероидных режимов иммуносупрессии, основанных на такролимусе. Более того, в комбинированной терапии с микофенолатами такролимус повышает концентрацию микофеноловой кислоты в плазме крови примерно на 1/3, что увеличивает общий иммуносупрессивный эффект данной комбинации и позволяет назначать более низкие дозы микофенолатов [19].

В центральном пилотном исследовании, посвященном развитию бесстероидных иммуносупрессивных протоколов у детей после трансплантации печени, проводился сравнительный анализ пациентов ($n = 20$), получавших базиликсимаб и такролимус, с контрольной группой ($n = 20$), принимавшей такролимус и стероиды [17]. По данным исследования, в течение года после трансплантации у пациентов, получавших иммуносупрессивный протокол без использования гормонов, реже отмечалось развитие кризов отторжения по сравнению с контрольной группой (25% vs 50% соответственно, $p = 0,05$). Также средний рост был выше у детей, получавших базиликсимаб и такролимус, в сравнении с группой пациентов, принимавших гормоны.

Vo Thi Diem et al. [20] проводили анализ 109 реципиентов (возраст 4,8 мес. – 4,5 года), наблюдавшихся по меньшей мере в течение 12 мес., у которых была полная отмена гормональной терапии. Пациенты были распределены по трем группам, согласно применявшимся ингибиторам кальциневрина: циклоспорин А (25 пациентов), микроэмульсии циклоспорина (25 пациентов) и такролимус (59 пациентов). Полная отмена гормональной терапии проводилась в три этапа (постепенное снижение до заместительной терапии в 0,25 мг/кг/день с дальнейшей полной отменой). По результатам обследования было выявлено: в течение наблюдения не было случаев хронического отторжения, гибели реципиента или трансплантата; отмечалась тенденция к более низкому уровню дозировок препаратов – ингибиторов кальциневрина; отход от гормональной терапии легче наблюдался у пациентов,

получавших такролимус, в сравнении с группами пациентов, получавших циклоспорин или неорал; физический рост и развитие, уровень клубочковой фильтрации и показатели уровня холестерина достоверно были значительно лучше у пациентов, получавших такролимус. Это ретроспективное исследование противоречит более ранним питсбургским наблюдениям, в которых было показано, что около 22% детей, которым были отменены гормоны при терапии такролимусом, впоследствии нуждались в возврате гормональной терапии ввиду развития острого отторжения или почечной дисфункции.

Reding et al. [17] в своем исследовании, посвященном посттрансплантационному ведению детей без гормональной терапии, обследовали около 20 детей, получавших после трансплантации печени только индукцию базиликсимабом и последующую монотерапию такролимусом. Согласно данным авторов, в течение года наблюдения не было случаев гибели трансплантата и пациентов, отсутствие острых кризов отторжения составляло 75% в группе пациентов, не получавших стероиды, и 50% в контрольной группе. У детей, не получавших гормональную терапию, отмечалась достоверно более низкая частота возникновения артериальной гипертензии и более высокий уровень физического роста и развития в течение первого года после трансплантации.

Данные результаты ведения пациентов без применения кортикостероидов и с использованием в качестве индукции ингибиторов интерлейкина-2, являются весьма оптимистичными, но в настоящий момент недостаточными и требующими дальнейшего исследования. Широкое использование ингибиторов кальциневрина, циклоспорина и такролимуса в течение последних 25 лет у детей после трансплантации печени ярким образом улучшило показатели выживаемости трансплантатов и пациентов, значительно уменьшив частоту развития острого и хронического отторжения. Однако длительное применение этих препаратов влечет к развитию нефротоксичности и других возможных осложнений, таких как системная артериальная гипертензия, нейротоксичность, увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, метаболические и косметические побочные эффекты также остаются актуальными в настоящее время. В связи с этим возможными представляются три тактики ведения терапии: уменьшение дозировки CNI, постепенный уход и полный отказ от использования ингибиторов кальциневрина. Это становится возможным за счет добавления к иммуносупрессивным протоколам препаратов, не являющихся ингибиторами кальциневрина, таких как микофенолаты или сиролимус, и использование моноклональных антител. В на-

стоящее время применяются мифетил микофенолат (селл-септ) и натриевая соль микофеноловой кислоты (майфортик). Несмотря на то что данные препараты довольно часто используются у детей после трансплантации, количество исследований, посвященных фармакокинетике основного компонента микофеноловой кислоты у детей, невелико.

Marion et al. [7] применяли ММФ для уменьшения воздействия ингибиторов кальциневрина у 14 детей-реципиентов после трансплантации печени со стабильной функцией трансплантата и уровнем клубочковой фильтрации (GFR) < 80 мл/мин/1,73 м². Дозировка приема ингибиторов кальциневрина в дальнейшем снижалась для достижения концентрации препаратов в крови 25% от исходного уровня. Значения уровня клубочковой фильтрации оценивались после 6 и 12 мес., и среднее значение GFR было выше исходных показателей и составляло 52–69 и 73 мл/мин/1,73 м² после 6 и 12 мес. соответственно ($p < 0,001$). Побочные эффекты от применения микофенолатов включали в себя уменьшение количества лейкоцитов у двух детей и боли в спине у одного ребенка. После 24 мес. с момента начала приема микофенолатов все 14 детей находились в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата.

Уменьшение дозировок ингибиторов кальциневрина успешно достигается за счет уменьшения иммунной реактивности реципиента во время трансплантации (индукция) и в посттрансплантационном периоде у пациентов с признаками СNI токсичности. Иммуносупрессия в течение индукции и в раннем посттрансплантационном периоде играет ключевую роль в выживаемости трансплантата. В конце 80-х годов включение поли- и моноклональных антител в протоколы индукционной иммуносупрессивной терапии у детей после ОТП было остановлено из-за полученных результатов исследования препарата муромонаба-CD3 (ОКТ3), показавших отсутствие положительных долговременных эффектов. Позднее интерес к данной группе иммуносупрессантов возродился после появления химерных гуманизированных моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2, базиликсимаба и даклизумаба, которые обладают длительным периодом полужизни, не стимулируют выработку антиидиотипических антител и не сопровождаются синдромом высвобождения цитокинов. В настоящее время в иммуносупрессивных протоколах применяется только базиликсимаб.

Ganschow et al. [11] описывали долгосрочные результаты применения базиликсимаба в качестве индукции у детей после трансплантации печени в течение 22–46 мес. В исследуемой группе наблюдались 54 ребенка, которым двукратно вводился базиликсимаб при последующей терапии цикло-

спорином и преднизолоном, в контрольной группе пациенты получали циклоспорин и преднизолон. Выживаемость пациентов составляла 53/54 в исследуемой группе и 51/54 в контрольной. Частота развития острого отторжения трансплантата составляла 16,4% в исследуемой группе в сравнении с 53,7% в контрольной ($p < 0,001$). Стероидрезистентное отторжение развивалось у 4 пациентов в исследуемой группе против 6 пациентов в контрольной. При этом не было выявлено значимой разницы в частоте возникновения хронического отторжения и развития посттрансплантационных лимфопролиферативных нарушений (PTLD).

В исследовании в Брюсселе 50 реципиентов-детей в последующем послеоперационном периоде получали иммуносупрессивную терапию такролимусом и базиликсимабом без применения гормонов. Контрольную группу составили 34 ребенка, которые в посттрансплантационном периоде получали традиционный иммуносупрессивный протокол на основе такролимуса и стероидов. Контрольная и опытная группа сравнивались по таким критериям, как выживаемость пациентов и трансплантата, частота развития отторжения, инфекционные осложнения и рост. Трехлетняя выживаемость пациентов и трансплантатов в группе пациентов, получавших такролимус и базиликсимаб, составляла 96 и 94% против 91 и 88% в контрольной группе ($p = 0,380$ и $p = 0,370$ соответственно). Частота выживаемости трансплантата без возникновения отторжения в опытной группе составила 72 и 41% в контрольной группе ($p = 0,007$).

Таким образом, иммунопрофилактика базиликсимабом совместно с отказом от применения кортикостероидов видится довольно успешной в длительной перспективе [12]. Хотя эти наблюдения и показывают эффективность применения базиликсимаба в качестве индукции, для дальнейшего подтверждения необходимы рандомизированные контрольные исследования.

Таким образом, по данным современной литературы, посвященной трансплантации печени у детей, можно сказать, что трансплантация печени является эффективным радикальным способом лечения у детей с заболеваниями, ведущими к развитию острой и хронической печеночной недостаточности. Широкое использование ингибиторов кальциневрина, циклоспорина и такролимуса улучшило показатели выживаемости трансплантатов и пациентов, значительно уменьшив частоту развития острого и хронического отторжения. Однако длительное применение этих препаратов влечет к развитию нефротоксичности и другим возможным осложнениям (системная артериальная гипертензия, нейротоксичность, увеличение риска развития инфекционных осложнений, возникновение посттрансплан-

тационных лимфопролиферативных нарушений), метаболические и косметические побочные эффекты также остаются актуальными в настоящее время.

В свете современного развития клинической трансплантологии в педиатрии основной акцент делается на уменьшение послеоперационных осложнений и улучшение качества жизни детей-реципиентов, что наиболее тесным образом связано с динамичным развитием и изменениями в тактиках ведения иммуносупрессивной терапии. Несмотря на большой прогресс в области детской трансплантологии, многие вопросы остаются не до конца изученными и требуют дальнейших исследований. Актуальными остаются вопросы, посвященные оптимизации течения раннего послеоперационного периода у детей, в свете назначения иммуносупрессивных препаратов в зависимости от этиологии цирроза печени, наличия сопутствующих заболеваний, степени родства и HLA-совместимости и других факторов в посттрансплантационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Галактионов В.Г.* Механизмы иммунитета в графической форме. М.: Медицина, 2000.
2. *Готье С.В.* Ортопическая трансплантация печени в лечении ее диффузных и очаговых заболеваний: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. 346 с.
3. *Готье С.В., Баранов А.А., Каганов Б.С.* Трансплантация печени у детей: состояние проблемы // Российский педиатрический журнал. 2003. № 1. С. 39–44.
4. *Готье С.В., Поццов В.Н., Пчельников В.В.* и др. Анестезиологическое обеспечение родственной трансплантации печени у детей в возрасте до 2 лет // Материалы III международной конференции «Проблема безопасности в анестезиологии». 2009. С. 11.
5. *Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000.
6. *Agarwal A., Pescovitz M.D.* Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation // *Semin Pediatr Surg.* 2006 Aug. Vol. 15 (3). P. 142–152.
7. *Aw M.M., Samaroo B., Baker A.J. et al.* Calcineurin-inhibitor related nephrotoxicity–reversibility in paediatric liver transplant recipients // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. P. 746–749.
8. *Belghiti J., Panis Y., Sauvanet A. et al.* A new technique of side to side cava anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena cava occlusion // *Surgery, Gynecology and Obstetrics.* 1992. Vol. 175. P. 270–272.
9. *Bismuth H., Farges O., Samuel D. et al.* Past, present and future in liver transplantation immunosuppression // *Transplantation Proceedings.* 1992. Vol. 24 (4). P. 85–87.
10. *Calne R.Y., White D.J., Evans D.B. et al.* Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation // *British Medical Journal.* 1981. Vol. 282. P. 934–936.
11. *Ganschow R., Grabhorn E., Schulz A. et al.* Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* 2005. Vol. 9. P. 741–745.
12. *Gras J.M., Gerkens S., Beguin C. et al.* Steroid-free, tacrolimus- basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: Clinical and pharmacoeconomic study in 50 children // *Liver Transpl.* 2008. Vol. 14. P. 469–477.
13. *Magliocca J.F., Knechtle S.J.* The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation // *Transpl Int.* 2006. Vol. 19. P. 705–714.
14. *McDiarmid S.V.* Special considerations for Pediatric Immunosuppression after liver transplantation // *Transplantation of liver / [edited by] R.W. Busuttill, G.B. Klintmalm.* 2nd ed. 2005. P. 1235–1263.
15. *McDiarmid S.V., Anand R., Lindblad A.S.* SPLIT Research Group: Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada // *Pediatr. Transpl.* 2004. Vol. 8. P. 284–294.
16. *McDiarmid S.V., Busuttill R.W., Ascher N.L. et al.* FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial // *Transplantation.* 1995. Vol. 59. P. 530–536.
17. *Reding R., Gras J., Sokal E. et al.* Steroid free liver transplantation in children // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 2068–2070.
18. *Shepherd R.W., Turmelle Y., Nadler M. et al.* Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. P. 396–403.
19. *Turmelle Y.P., Nadler M.L., Anderson C.D. et al.* Towards minimizing immunosuppression in pediatric liver transplant recipients // *Pediatr. Transplantation.* 2009. Vol. 13. P. 553–559.
20. *Vo Thi Diem H., Sokal E., Janssen M. et al.* Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation: a long term follow-up study in 109 recipients // *Transplantation.* 2003. Vol. 75 (10). P. 1664–1670.