

COMPLICAȚIILE PRECOCE ȘI TARDIVE ÎN TRANSPLANTUL HEPATIC.

Inesa TOACĂ - studenta anul V, facultatea Medicină 1, **Elina BERLIBA**¹ - dr. șt. med., conf. univ.,
Angela PELTEC¹ - dr. șt. med., conf. univ., **Adela ȚURCANU**¹ - dr. șt. med., conf. univ.,
Natalia TARAN³ - dr. șt. med., cercet. șt., **Grigorie IVANCOV**² - drd., ș/s chirurgie septică SCR,
Diana BUGA¹ - doctorand anul II, **Victor PÎRVU**² - rezident anul III

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie,

²Catedra de chirurgie nr. II,

³Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF "Nicolae Testemițanu"

Tel.: 079979943, ines.toaca@gmail.com

Rezumat. Transplantul hepatic este larg acceptat ca o modalitate terapeutică eficientă în ireversibilitatea afecțiunilor hepatice acute și cronice. Succesul transplantului de ficat a crescut considerabil în ultimele 2 decenii și mai multe progrese au fost făcute de la primul transplant de ficat uman. Această procedură a devenit o rutină, cu un rezultat excelent, atât cât privește calitatea, cât și durata supraviețuirii. Rezultatele transplantului hepatic s-au îmbunătățit datorită progreselor tehnicii intraoperatorii, o mai bună înțelegere a cursului prognosticului, a mai multor boli hepatice, noilor strategii împotriva infecțiilor virale, medicației imunosupresoare care vor preveni și alte disfuncții de grefă în viitor. Cu toate acestea complicațiile pe termen lung și scurt sunt frecvente și contribuie la o mortalitate și morbiditate semnificativă. Una dintre provocările majore cu care se confruntă comunitatea de transplant este creșterea complicațiilor metabolice, care afectează viața și supraviețuirea pe termen lung.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, imunosupresie, infecție, disfuncția grefei, complicații.

Summary. Early and late complications in liver transplantation.

Liver transplantation (LT) is widely accepted as an effective therapeutic modality for a variety of irreversible acute and chronic liver disease. The success of liver transplantation has increased steadily over the last two decades and several advances have been made since the first human liver transplant. This procedure has become routine with an excellent outcome in terms of both quality and length of survival. The results of liver transplantation have improved due to advances in perioperative technique, a better understanding of the course and prognosis of several liver disease, improved immunosuppressive therapy and more effective postoperative care. One of the major challenges facing the transplant community is the increasing metabolic complications that are now affecting quality of life and long-term survival. Thus, knowledge of complications that emerge during follow up period, early and accurate establishment of diagnosis, and prompt institution of appropriate interventions are essential for optimal patient and graft outcome.

Key-words: transplant, infections, immunosuppression.

Резюме. Ранние и поздние осложнения при пересадке печени.

Трансплантация печени широко признана в качестве эффективного терапевтического средства для лечения множества необратимых острых и хронических заболеваний печени. Успех трансплантации печени неуклонно возрастал в течение последних двух десятилетий, и с момента первой трансплантации печени человеку, был достигнут ряд успехов. Результаты трансплантации печени улучшились благодаря достижениям в пери операционной помощи. Одной из основных проблем, стоящих перед сообществом трансплантологии, является увеличение метаболических осложнений, которые в настоящее время влияют на качество жизни и долгосрочную выживаемость. Таким образом, знание об осложнениях, возникающих в течение периода наблюдения, раннего и точного установления диагноза и быстрого учреждения соответствующих вмешательств имеют важное значения для оптимального исхода пациента.

Ключевые слова: пересадка печени, иммуносупрессия, инфекция, дисфункция трансплантата, осложнения.

Introducere

Transplantul de ficat a devenit o terapie eficientă pentru pacienții cu afecțiuni hepatice acute și cronice în stadiul terminal. Ficatul este un organ care interacționează activ cu toate sistemele, astfel încât pacientul care primește o grefă se confruntă cu anumite schimbări fiziologice. În perioada post-operatorie precoce, ficatul este supus la o mare varietate de factori potențial dăunători: hipotensiunea, modificări hemodinamice, hipoxia, ischemia, hepatotoxicitatea medicamentoasă (fig.1). În rezumat, rezultatul post-operator al fiecărui pacient, variază foarte mult în funcție de starea preoperatorie a pacientului, de calitatea organului donat și de complexitatea chirurgiei.

Complicațiile precoce

Complicațiile precoce a transplantului hepatic includ: complicațiile tehnice post-operatorii, complicații medicale organice, disfuncția primară, rejet a grefei și infecția.

Complicații tehnice

Complicații arteriale, în special tromboza arterei hepatice (cu prevalența 1,5-25%). Această complicație este cauzată de un flux arterial insuficient, creșterea rezistenței sinusoidale, stenozele anastomotice și stărilor de hipercoagulare. Trombozele intervenite imediat post-operator provoacă ischemia și necroza grefei. În cazul apariției mai tardive se constată complicațiile biliare (bilioame intra hepatice și stenoze biliare), dar cu menținerea funcției grefei. Diagnosticul

se confirmă prin USG-Doppler, angiografia selectivă sau helicoidală prin IRM. Tratamentul constă în trombectomia arterială, în cazul imposibilității efectuării, se recomandă re-transplant urgent. În cazul trombozelor tardive, tratamentul este fixat pe complicațiile biliare. Tratamentul antibacterian, drenaj, by-pass, retransplantarea, pot fi alternative ca tratament. În general mai mult de 50-70% cazuri necesită re-transplant [1].

Tromboza venei porte (2-3%), legată cu tromboza portală pre-transplant, splenectomia, chirurgia hipertensiunii portale (HTP). În forma acută predomină simptomele insuficienței hepatice, precum în cea cronică semnele HTP. În cazul stenozei anastomozei venoase se recomandă dilatarea percutantă prin angiografie sau rezecția chirurgicală prin aplicarea grefei venoase. [2]

Complicații biliare. Fistula biliară poate apărea în primele luni după transplant, din cauza dehiscenței secundare a anastomozei provocată de erori tehnice sau ischemia tractului biliar [3]. Diminuarea formării volumului bilei și formarea biliomului evidențiat radiologic, creșterea sindromului de colestază cu leucocitoză indică prezența problemelor biliare. Tratamentul complicațiilor biliare include tratament antibacterian, papilotomie endoscopică, drenajul percutant al biliomului. Chirurgia se indică în cazul eşecului mini-invazive.

Obstrucția biliară apare în urma stenozei anastomotice, stenozei intrahepatice și litiazei coledociene [3]. Prezentarea clinică variază de la elevarea enzime-

lor de colestază pînă la semne de șoc septic provocat de colangita bacteriană.

Hemoragie imediat post-operatorie, reprezintă o complicație cu prevalența de 20%. Factorii ce sunt asociați cu aceasta complicație, coagulopatie preexistentă, hemoragii semnificativă intra-operatorie și funcția sintetică hepatică deteriorată [4]. Această complicație este diagnosticată în primele 24 ore post-operator și se manifestă prin hemoragie din drenaj abdominal, instabilitate hemodinamică, cu diminuarea indicilor hemoglobinei și a hematocritului. Recuperarea este necesară în 1-15%.

Complicațiile medicale precoce

Mortalitatea globală în perioada precoce post-transplant este de 5-10% [5]. Cele mai frecvente complicații medicale așteptate în perioada post-transplant sunt: instabilitatea hemodinamică, respiratorii, complicații renale și neurologice.

Complicații hemodinamice. Cea mai frecventă complicație este HTA, cauzată de medicație imunosupresivă, durerea intensă, hipervolemia secundară provocată de rehidratare excesivă. Tratamentul constă în inhibitorii canalelor Ca și diuretice. Alterările balanței electrolitice, Na, K, Ca, Mg, sunt provocate de reperfuzia hepatică și transportul propriu-zis [6]. Cauzează aritmia cardiacă, care trebuie să fie imediat abordată. Cea mai frecventă aritmie este bradicardia. Aritmia supraventriculară (fibrilație arterială) are efecte clinice mai importante dar apare mai rar. Cardiopatiile preexistente (istoricul de cardiopatie ischemică, valvulară, hipertensivă) după transplant au potențial de destabilizare.

Complicații respiratorii sunt cauzate de chirurgia abdominală ce cauzează reducerea capacității ventilatorii, diminuarea motilității diafragmei și prezența ascitei. Pleurezia reprezintă cea mai frecventă complicație post-transplant (100%). Factorii ce determină complicațiile respiratorii (edemul interstițial, edemul pulmonar acut, pleureziile) sunt hipoproteinemie preexistentă [7], perfuziile excesive de fluide intraoperator și dezvoltarea insuficienței renale. Oprirea precoce a ventilației mecanice reprezintă un marcher indirect a evoluției favorabile. Insuficiența primară, hemoragia, sindromul de stres respiratorie, problemele emboligene secundare chirurgiei pot temporiza oprirea ventilației mecanice. Atelectazia, pneumonia și hemotorax constituie complicații mai puțin frecvente ale transplantului hepatic.

Disfuncțiile renale în perioada precoce post-operatorie sunt asociate cu disfuncțiile renale precedente

intervenției, hemoragiile intraoperatorii, hipotensiunea arterială, folosirea medicației nefrotoxică, sepsisul, starea de șoc și disfuncția grefei. Manifestările clinice constau în modificări electrolitice, ascită, edeme, dereglarea echilibrului acido-bazic ce crește nivelul creatininei în primele zile post-operator [5]. În momentul obținerii perfuziei adecvate renale este necesară substituția intensivă cu soluții coloidale. Folosirea diureticelor, dopaminei, noradrenalinei este ajustată, inclusiv dializa.

Complicațiile neurologice. În urma intervenției chirurgicale și administrării medicației poate fi alterat statutul neurologic. Complicațiile potențiale includ: hemoragie intracraniană indusă de coagulopatie și hipotensiune, encefalopatie anoxică și ischemică, convulsii ca rezultat al efectelor ciclosporinei, tacrolimusului sau antibioticelor [8]. Toxicitatea medicamentelor sau a condițiilor preexistente precum alcoolul, diabetul zaharat pot provoca miopatii sau neuropareze. Cele mai frecvente complicații neurologice prezintă: dezorientare, cu episoade de agitație și confuzie ce sunt abordate mai frecvent conservativ.

Disfuncția grefei hepatice

Disfuncția grefei poate apărea în perioada imediat post-operatorie (disfuncția precoce) sau tardiv în perioada de monitorizare a pacientului (legată de rejet cronic sau recurența bolii, patologia biliară primară, colangita sclerozantă, consumul de alcool și boala autoimună hepatică).

Disfuncția precoce a grefei, poate fi provocată de: 1) calitatea grefei (disfuncția/malfuncția primară), sindrom colestatic nespecific, rejet; 2) complicații tehnice chirurgicale biliare sau vasculare (arteriale, tromboza arterei pulmonare și drenarea neadecvată a venelor suprahepatice); 3) hepatotoxicitatea provocată de medicamente (ciclosporina) sau infecții (CMV și bacterii) [9]. Insuficiența primară a grefei este definită ca situația clinică în care funcția hepatică neadecvată provoacă moartea pacientului sau necesitatea de re-transplant în primele 7 zile post-operator. Este una din cele mai serioase în perioada post-operatorie, și se caracterizează prin non funcția imediată a ficatului cu creșterea enzimelor hepatice, oprirea eliminării bilei, encefalopatie și coagulopatie. Incidența se estimează de 10%. Condiții predispozante sunt vârsta avansată, instabilitatea hemodinamică, donori suboptimali, timpul de ischemie rece, alterările de reperfuzie, eliberarea endotoxinelor intestinale, hepatotoxicitatea medicamentoasă. Diagnosticul poate fi suspectat din perioada intraoperatorie când se menține coagulopatia după reperfuzie, ASAT >5000 UI, crește timpul

protrombinei (<60 %) chiar sub influența administrării de plasmă. Modificări histologice atestă necroza ischemică a ficatului, prostoglandinele ar putea fi folosite în primele ore în contextul ameliorării microcirculației hepatice. În absența regresiei simptomelor timp de 24-48 ore este indicat re-transplantul.

Rejet. Rejetul poate fi clasificat în hiperacut, acut și cronic. Rejetul *hiperacut* apare de la minute până la ore și este mediat de anticorpi și complement, fiind ireversibil. Rejetul *acut* este celular - imediat, apare de la zile la luni și este reversibil prin aplicarea medicației imunosupresorilor. Rejetul cronic apare în general pe o perioadă de luni, poate fi ireversibil sub influența terapiei și poate fi sursa pierderii a grefei. Episoade de rejet acut pot și asimptomatice cu prezența asteniei, și disconfortul în etaj abdominal superior. Este diagnosticat prin creșterea nivelului transaminazelor. Pentru diagnostic este necesară biopsia hepatică. Tratamentul este direcționat pentru creșterea dozelor imunosupresorilor. Episoadele repetate de rejet acut pot indica necesitatea introducerii unui imunosupresor suplimentar.

Infecția. Mai mult de jumătate din pacienții transplantați prezintă cel puțin o complicație infecțioasă. Infecția reprezintă jumătate din cauzele de deces ale recipientilor. Sursele de infecție pot fi: a) donatorul și hemotransfuzia (infecții virale: CMV, Epstein-Barr virus, Hepatita virală B, Hepatita virală C; b) reactivarea infecțiilor preexistente c) invazia microorganismelor exogene sau de flora endogenă [10]. Necesitatea intervenției chirurgicale repetate, reducerea mecanismelor de apărare, așa precum distrugerea barierelor de protecție muco-cutanate, expunerea excesivă la microorganisme patogene, în urma spitalizării prelungite, diminuarea răspunsului imun, stării precare pretransplant (citopenie, comorbidități, malnutriție), imunosupresie medicamentoasă reprezintă factori predispozanți pentru complicațiile infecțioase. În primele luni, infecțiile au origine nozocomială și sunt localizate în abdomen, ficat, tractul biliar incluzând infecțiile superficiale și adânci ale plăgii chirurgicale (plaga chirurgicală, abces intra-extrahepatic, peritonita, colangita). Abcesele intrahepatice sunt asociate cu zone de ischemie hepatică, secundare trombozei, stenozei arterei hepatice. Abcesul intrahepatic este produs de infecția din colecția de sânge din hematoame sau bilioame secundare fistulei biliare. Colangita apare în urma stenozei și obstrucției (microlitiază sau liatiază) ductului biliar. Spitalizarea prelungită duce frecvent la infecția nosocomială (pneumonia, bacteremia și infecția urinară). Infecția este asociată procedurilor invazive (pneumonia - legată de intubarea prelungită, re-intubarea, infecția urinară, cateterizarea

vezicii urinare, bacteriemia, cateterizarea intravasculară). Perioada intermediară (2-6 luni) este caracterizată prin imunosupresie marcată, infecție bacteriană oportunistă (*Mycobacteria*, *Nocardia* și *Listeria*) care este mai puțin frecventă decât cea virală (CMV, EB și adenovirusi), infecție fungică (*Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Aperegyllus*, *Cryptococcus*) și paraziții. Infecția cu citomegalovirus 23,85% este asociată cu creșterea mortalității post-transplant și pierderea grefei. După 6 luni, numărul infecțiilor scade, rămâne afectat numai tractul respirator, cauza principală fiind *Pneumococcus* și *Hemophilus influenza*.

În cazul febrei sau bacteriemiei se indică radiografia cutiei toracice pentru excluderea pneumoniei, Doppler vaselor abdominale, CT pentru evaluarea colecțiilor intrabdominale. Colangiografia endoscopică IRM prin tubul transhepatic Kehr se indica în cazul fistulelor sau stenozei biliare [11]. Toate colecțiile interabdominale sunt aspirate cu examen bacteriologic a fluidului.

În cazul etiologiei bacteriene este recomandat tratamentul empiric, alegerea căruia este bazată pe tipul infecției. În momentul diagnosticării floreimicrobiologic se ajustează tratamentul. Interacțiunea medicamentoasă are loc cu agenții antimicrobieni care utilizează sistemul citocromic hepatic P450-3A, principala cale metabolică a cyclosporinei și tacrolimusului, astfel majorând concentrația serică a medicației imunopresoare și neuro-nefrotoxicitatea. Agenții antimicrobieni care induc P450-3A, diminuează concentrația serică a medicației imunopresoare, provocând riscul de rejet.

Profilaxia infecțiilor bacteriene include următoarea strategie: a) decontaminarea intestinală selectivă; b) administrarea antibioticelor sistemice peri-operative; c) profilaxia cu antibiotic înaintea explorării invazive a tractului biliar; d) spălarea mâinilor cu metode de antiseptice în toate procedurile invazive. Tratamentul infecției cu cytomegalovirus se efectuează la pacienții din grupul cu risc înalt, până la apariția simptomelor (donor+/recipient-, episoade de rejet, tratament cu steroidine, insuficiența renală și insuficiența hepatică). Tratamentul se efectuează cu Ganciclovir 3mg/dl sau Valganciclovir 900 mg/dl timp de 100 zile.

Complicațiile tardive

Complicațiile tardive sunt legate de tratamentul imunosupresiv. Cele mai fervente complicații sunt: insuficiența renală cronică, HTA sistemică, DZ, dislipidemia, obezitatea, complicații neurologice și osoase, dezvoltarea malignizațiilor *de novo*.

Rejet cronic. Rejetul cronic este diagnosticat după 6 luni post-transplant. Semnele clinice și bi-

ochimice a colestazei sunt simptomele predominante a acestui tip de rejet. Diagnosticul necesită confirmarea biopsiei hepatice, unde se evidențiază ductopenia și angiopatia obliterativă. În stadiile incipiente poate fi asemănător rejetului acut cu prezența infiltrării dense a tractului portal și endotelitei ductului biliar. Prezența infiltrației macrofagilor ramurilor arteriale susține diagnosticul. Tratamentul este similar cu cel a rejetului acut în cazul bilirubine $>171\mu\text{mol/L}$.

Insuficiența renală. Insuficiența renală cronică post-transplant este strâns legată de administrarea inhibitorilor calcineurinei (CNI - ciclosporin și tacrolimus). Insuficiența renală semnificativă este definită prin nivelul creatininei $>39,33\mu\text{mol/L}$ sau rata filtrării glomerulare $<50\text{ ml/min}$. Nefrotoxicitatea cronică al CNI, include distrucția vasculară (arteriopatie, atrofia tubulară și fibroza interstițială). Vârsta avansată a recipientului, infecția cu CMV post-transplant. Necesitatea de dializă în perioada imediată post-operatorie și re-transplant, sunt factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale în primul an post-transplant [12]. Tratamentul disfuncției cronice renale induse de CNI nu este bine definit. La pacienți cu disfuncția renală minimală, reducerea dozei CNI, poate fi suficientă pentru normalizarea funcției renale sau tratamentul imunosupresiv se modifică în favoarea agenților fără toxicitatea renală (azatioprin, mycofenolat mofetil, sirolimus). O altă strategie, în special la pacienții cu leziuni grave, este retragerea medicamentului CNI și înlocuirea cu un alt imunosupresor non-nefrotoxic.

Hipertensiune arterială. Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai frecvente complicații post-transplant hepatic (50-70%) în primele luni post-transplant, dar scade în urma reducerii dozei imunosupresoarelor. Protocoalele bazate pe tacrolimus, mai rar provoacă hipertensiune arterială [13]. Cauza HTA provocată de agenții imunosupresivi implică, vasoconstricția arteriolelor aferente, ce provoacă modificarea filtrației glomerulare și excreția sodiului. Tratamentul HTA, include dieta hiposodată, scăderea ponderală, reducerea dozelor CNI și excluderea steroizilor în primele 6 luni post-transplant. Medicația de prima linie, sunt antagoniștii de Calciu (vasodilatatoare), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și diureticilor de ansă.

Dislipidemia. În perioada post-transplant, până la 66% din recipienți dezvoltă dislipidemia, care poate fi abordată nutrițional/farmacologic. Dieta, predispoziția genetică, diabetul zaharat *de novo*, disfuncția renală post-transplant, și tratamentul imunosupresiv sunt cauzele hiperlipidemiei. În particular, steroizii joacă un rol semnificativ în dezvoltarea hiperlipi-

demiei, prin secreția crescută hepatică a VLDL, și conversiei a LDL. Hipercolesterolemie și hipertrigliceridemia, este la fel indusă de administrarea CNI. Sirolimus are efecte adverse cu dezvoltarea hiperlipidemiei. Tratamentul include regim alimentar, reducerea masei ponderale, controlul diabetului zaharat și HTA, cu oprirea fumatului, consumului de alcool. Tratamentul farmacologic include statine [14]. Prevalența obezității în primul an după transplant atinge 40%. Obezitatea pre-transplant, stilul de viață sedentar post-transplant, creșterea volumului de alimente ingerate sunt factori ce duc la obezitate. Oprirea administrării steroizilor în primele 6 luni după transplant, scade riscul dezvoltării obezității. Tratamentul inițial include modificări nutriționale și introducerea progresivă a exercițiilor fizice.

Diabetul Zaharat. În perioada post-transplant, frecvența diabetului zaharat este înaltă, fiind explicată prin folosirea dozelor înalte de CNI și steroizilor. Administrarea de lungă durată a steroizilor predispune la instalarea rezistenței la insulină. Tacrolimusul poate cauza alterarea sintezei și secreției insulinei [15]. Vârsta înaintată a recipientului, istoricul familial de diabet, obezitatea și numărul epizoadelor de rejet sunt factorii de risc care induc la apariția diabetului zaharat. Recipienții transplantului hepatic cu ciroza etilică și ciroza secundară infecției cronice hepatice tip C, frecvent dezvoltă diabet zaharat, pre-transplant.

Complicații osoase. Fractura atraumatică este prezentă până la 40% din pacienții transplantați, și până la 60%, la cei transplantați pentru patologia colestatică. Cea mai frecventă localizare a fracturilor este coloana vertebrală și coastele. Modificările hormonale asociate cu patogeniza patologiei hepatice, imobilizarea îndelungată, tratamentul imunosupresiv, în special cu steroizi, reprezintă factori cauzali ai complicațiilor osoase. Medicația imunosupresivă stabilizează în osteoporoza post-transplant, poate direct suprima funcția osteoblastelor, inhibă absorbția intestinală a calciului și stimula secreția lui de către rinichi (calciu, vitamina D, calcitonina, bifosfonații).

Complicațiile neurologice. Complicațiile neurologice sunt rezultatul neurotoxicității administrării CNI. Tremurul este cel mai frecvent simptom, care se remite după reducerea dozei CNI. Cefaleea, parestezia sau insomnia, sunt complicațiile care provoacă frecvent dizabilitatea. Cefaleea cronică poate fi ameliorată prin reducerea dozei de CNI [16]. Antidepressanții triciclici, betablocanții, antagoniștii calciului, ameliorează complicațiile neurologice.

Tumori maligne. Tumori *de novo* apar la

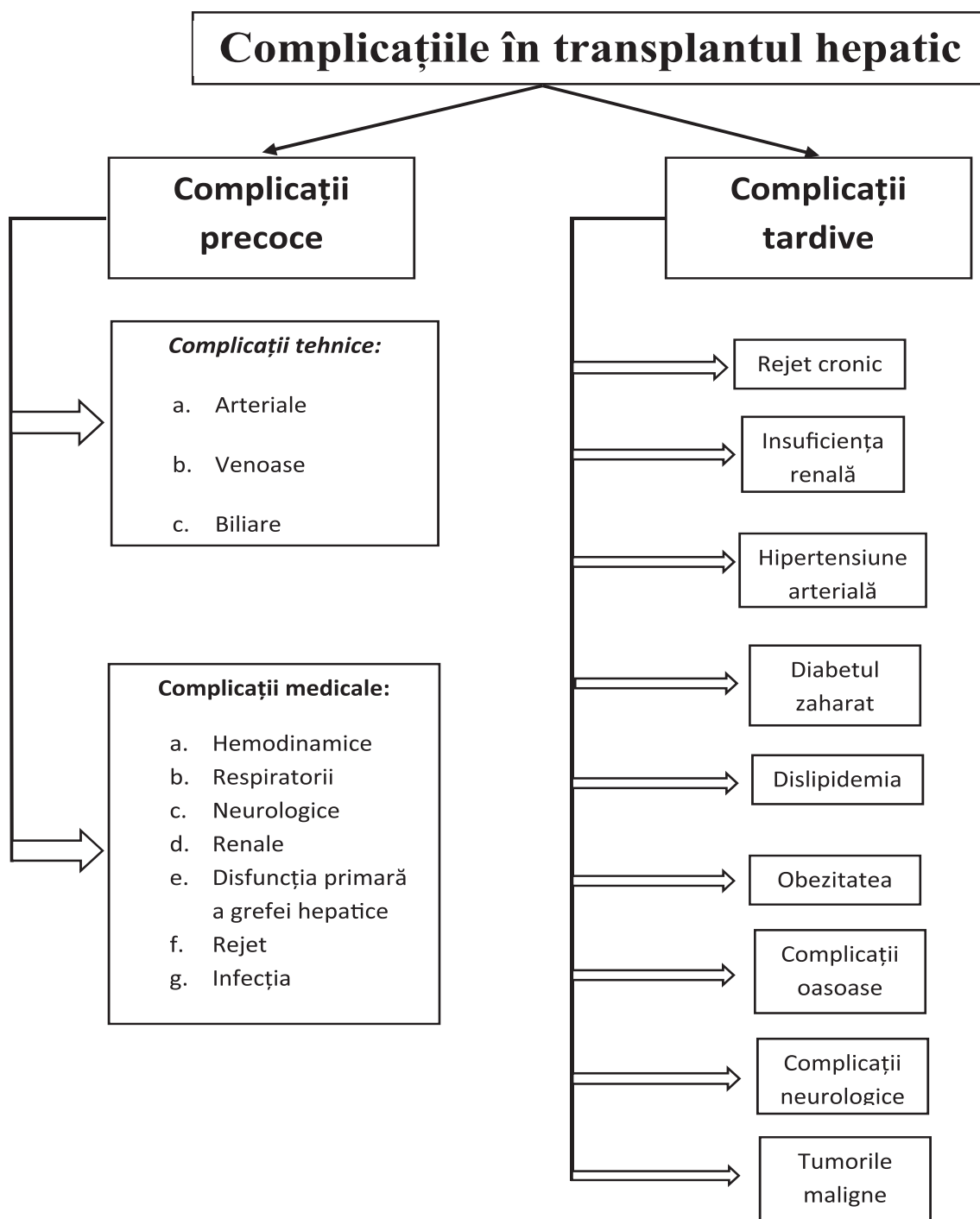


Fig.1. Complicațiile în transplantul hepatic

15% dintre recipienții transplantului de organe solide. Durata și intensitatea imunosupresiei, tipul transplantului și patologia care a necesitat transplantul sunt factori asociați cu apariția tumorilor. Tumorile maligne pot apărea în orice timp după transplant hepatic [17]. Sarcoma Kaposi apare după patologii limfoproliferative, este cea mai precoce patologie malignă ce poate fi dezvoltată. Pacienții transplantați pentru ciroză alcoolică au prezentat mai frecvent cancerul orofaringian, dar cei cu ciroza hepatică virală tip C, sindroamele limfoproliferative. Istoria tumorilor

maligne a pacienților transplantați tinde să fie diferită de cea a populației sănătoase, apare la o vârstă mai tânără, tinde să fie mai avansată în momentul stabilirii diagnosticului, cu evoluție mai agresivă, determinând mortalitate înaltă, direct legată de tumoare. Factorii de risc care induc dezvoltarea tumorii includ: consumul de alcool, hepatita virală tip C, imunosupresorii, cu creșterea incidenței neoplasmelor hematologice și neoplasmelor organelor interne.

Bibliografie

1. Zheng R.Q., Mao R., Ren J. et al. *Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of hepatic artery stenosis after liver transplantation: potential role in changing the clinical algorithm*. Liver Transpl. 2010, 16, p. 729–35.
2. Piardi T., Lhuair M., Bruno O. et al. *Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015*. World J Hepatol. 2016, 8, p. 36–57.
3. Gaman G., Gelley F., Doros A., Zadori G., Gorog D., Fehervari I. et al. *Biliary complications after orthotopic liver transplantation: the Hungarian experience*. Transpl Proc. 2013, 45, p. 3695–3697.
4. Cleland S., Corredor C., Ye J.J. et al. *Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management*. World J Transplant. 2016, 6, p. 291–305.
5. Gad E.H., Alsebaey A., Lotfy M., Eltabbakh M., Sherif A.A. *Complications and mortality after adult to adult living donor liver transplantation: a retrospective cohort study*. Ann Med Surg (Lond). 2015, 4, p. 162–171.
6. Rossler F., Sapisochin G., Song G., Lin Y.H., Simpson M.A., Hasegawa K. et al. *Defining benchmarks for major liver surgery: a multicenter analysis of 5202 living liver donors*. Ann Surg. 2016, 264, p. 492–500.
7. Zeyneloglu P. *Respiratory complications after solid-organ transplantation*. Exp Clin Transplant. 2015, 13, p. 115–25.
8. Girometti R., Como G., Bazzocchi M. et al. *Post-operative imaging in liver transplantation: state-of-the-art and future perspectives*. World J Gastroenterol. 2014, 20, p. 6180–200.
9. Khan S., Silva M.A., Tan Y.M. et al. *Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extracorporeal veno-venous bypass*.
10. Volk M.L., Hernandez J.C., Lok A.S., Marrero J.A. *Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation*. Liver Transpl. 2007, 13, p. 1515–1520.
11. Memeo R., Ciacio O., Pittau G. et al. *Systematic computer tomographic scans 7 days after liver transplantation surgery can lower rates of repeat-transplantation due to arterial complications*. Transplant Proc. 2014, 46, p. 3536–42.
12. Parikh A., Washburn K.W., Matsuoka L., Pandit U., Kim J.E., Almeda J. et al. *A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era*. Liver Transpl. 2015, 21, p. 1160–1168.
13. Straatman J., Cuesta M.A., de Lange-de Klerk E.S., van der Peet D.L. *Long-term survival after complications following major abdominal surgery*. J Gastrointest Surg. 2016, 20, p. 1034–1041.
14. Mejia G.A., Olarte-Parra C., Pedraza A., Rivera J.B., Benavides C.A. *Biliary complications after liver transplantation: incidence, risk factors and impact on patient and graft survival*. Transpl Proc. 2016, 48, p. 665–668.
15. Li C., Lu Q., Luo J., Zhang Z. *Independent risk factors for massive ascites after living donor liver transplantation in adults*. Transpl Proc. 2014, 46, p. 883–887.
16. Memeo R., Ciacio O., Pittau G. et al. *Systematic computer tomographic scans 7 days after liver transplantation surgery can lower rates of repeat-transplantation due to arterial complications*. Transplant Proc. 2014, 46, p. 3536–42.
17. Berenguer M., Prieto M., Bustamante M., Carrasco D., LopezAndujar R., Mir J., Berenguer J. *Incidence of de novo neoplasms after liver transplantation*. Med Clin Barc. 111, p. 481–4.