

Powikłania żółciowe po ortotopowym przeszczepieniu wątroby u dorosłych

Biliary complications after orthotopic liver transplantation in adults

Anna Stańczyk, Robert Król, Jacek Ziąja, Jacek Pawlicki, Lech Cierpka

Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Department of General, Vascular and Transplantation Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

Streszczenie

Przeszczepianie wątroby stało się obecnie leczeniem z wyboru w przypadku schyłkowej niewydolności wątroby.

Wraz z ciągłym rozwojem transplantologii i immunologii wyniki przeszczepiania wątroby ulegają stopniowej poprawie. Obecnie średnie 5-letnie przeżycie po ortotopowym przeszczepieniu wątroby (OLT) biorców kształtuje się na poziomie 72–77% w zależności od stopnia niewydolności wątroby.

Z procedurą transplantacji wątroby nierozzerwalnie wiąże się obecność powikłań, które w 80% występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po OLT. Do najczęściej spotykanych należą powikłania dotyczące dróg żółciowych. Najważniejsze i najszerzej opisywane to: wycieki żółci, zwężenia — zarówno w miejscu, jak i poza miejscem zespolenia dróg żółciowych, złogi w drogach żółciowych, dysfunkcja zwieracza Oddiego oraz ucisk na drogi żółciowe. Są one groźne, gdyż niejednokrotnie prowadzą do utraty przeszczepu lub zgonu chorego. Obecnie częstość powikłań żółciowych kształtuje się na poziomie 6–35% wszystkich transplantacji, najczęściej oscylując wokół 20% przy utrzymującej się od wielu lat stałej tendencji spadkowej. Do istotnych czynników prognozujących wystąpienie powikłań żółciowych po OLT należą: przedoperacyjne stężenie bilirubiny w surowicy krwi oraz wskaźnik INR biorcy, zastosowanie drenażu Kehra, liczba przetoczonych podczas operacji jednostek osocza świeżo mrożonego, a także rodzaj graftu wątrobowego.

Zmienia się sposób postępowania w przypadku podejrzenia powikłań żółciowych. Referencyjną metodą diagnostyczną stał się magnetyczny rezonans dróg żółciowych (MRCP). W przypadku potwierdzenia rozpoznania powikłań żółciowych leczenie operacyjne w większości zostało zastąpione technikami endoskopowymi i przeszskórnymi. Przy nieskuteczności powyższego postępowania konieczna staje się retransplantacja wątroby.

Z powodu ciągle niewystarczającej liczby zmarłych dawców wciąż poszukuje się nowszych metod pozyskiwania narządów do przeszczepienia. Wprowadzono metodę pozyskiwania graftów z częściowej hepatektomii od dawców żywych oraz podziału na mniejsze części wątroby pochodzącej od zmarłego dawcy. Cele niniejszego artykułu to analiza i podsumowanie doniesień dotyczących powikłań żółciowych po OLT u dorosłych. Problem ten wydaje się szczególnie istotny z powodu coraz większej liczby transplantacji wątroby w Polsce.

Słowa kluczowe: przeszczep wątroby, powikłania żółciowe, zakrzepica tętnicy wątrobowej

Chirurgia Polska 2012, 14, 1–2, 81–94

Abstract

Liver transplantation has become at present the treatment of choice in cases of end-stage liver disease. Along with the significant development of transplantology and immunology, the results of liver transplantation have been gradually improving. Currently, the 5-year survival rate in recipients following orthotopic liver transplantation (OLT) is at a level of 72–77%, depending on the stage of liver insufficiency. The presence of complications is inseparably connected with the procedure of liver transplantation, and occur in 80% of cases during the first six months after OLT. One of the most common are complications concerning bile ducts. The most important and widely described are bile leakages, anastomotic and non-

anastomotic strictures, bile concretions, sphincter of Oddi dysfunction and compression of the biliary tract. Such complications are dangerous as many times they lead to the loss of the graft or even death. Despite permanent improvements in the surgical technique of performing bile ducts anastomoses and the growing experience of transplantologists, biliary anastomosis is often called the "Achilles heel" of liver transplantation.

Nowadays, the prevalence of biliary complications is at a level of 6–35% of all liver transplantations, and most frequently oscillates around 20%, a figure which has been showing a regular downward trend for many years. The most commonly-listed risk factors of biliary complications after OLT are: preoperative serum bilirubin level and INR in recipient, T-tube drainage, the number of fresh frozen plasmas used during the operation and the type of liver graft.

Management options, in cases of suspicion of biliary complications, have also changed with Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) having become a "gold standard" in diagnostics. In the cases of confirmation of the diagnosis of biliary complications, surgical techniques have mainly been replaced by endoscopic or percutaneous techniques. In cases of the ineffectiveness of the above-mentioned treatment, liver re-transplantation becomes necessary.

Because of the continuously insufficient number of deceased donors, more and more new methods of expanding the number of grafts for transplantation are being discovered. The methods of gaining the grafts from partial hepatectomy from living donors and division of the liver into smaller parts from a deceased donor have also been introduced.

The aim of this article is to be a review and analysis of reports concerning biliary complications after orthotopic liver transplantation in adults. This problem has become especially important due to more and more liver transplantations being performed in Poland.

Key words: liver transplantation, biliary complications, hepatic artery thrombosis

Chirurgia Polska 2012, 14, 1–2, 81–94

Wstęp

Przeszczepianie wątroby, zapoczątkowane w 1963 roku przez T. Starzla, stało się obecnie leczeniem z wyboru w przypadku schyłkowej niewydolności wątroby. Wraz z ciągłym rozwojem transplantologii i nierozdzielnie z nią związanej immunologii, wyniki przeszczepiania wątroby ulegają stopniowej poprawie. Obecnie średnie 5-letnie przeżycie po ortotopowym przeszczepieniu wątroby (OLT, *orthotopic liver transplantation*) biorców kształtuje się na poziomie 72–77%, w zależności od stopnia niewydolności tego narządu [1].

Z procedurą transplantacji wątroby nierozdzielnie wiąże się obecność powikłań, które w 80% występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po OLT. Do najczęściej spotykanych należą powikłania dotyczące dróg żółciowych. Są one groźne, gdyż niejednokrotnie prowadzą do utraty przeszczepu lub zgonu chorego [2]. Pomimo ciągłego ulepszania techniki zespalania dróg żółciowych i rosnącego doświadczenia transplantologów, zespolenie żółciowe uważa się za „piętę Achillesową” w przeszczepianiu wątroby [3, 4].

Obecnie częstość powikłań żółciowych kształtuje się na poziomie 6–35% wszystkich transplantacji, najczęściej oscylując wokół 20%, przy utrzymującej się od wielu lat stałej tendencji spadkowej [4, 5]. Według Qiana i wsp. [5] przeżycie graftu i przeżycie biorców różni się tylko nieznacznie w grupie z powikłaniami żółciowymi w porównaniu z grupą bez powikłań.

Wraz z rozwojem nowych technik diagnostycznych i terapeutycznych zmienia się również sposób postępowania w przypadku podejrzenia powikłań żółciowych. Referencyjną metodą diagnostyczną stał się magnetycz-

Introduction

Liver transplantation, initiated in 1963 by T. Starzl, has become at present the treatment of choice in cases of end-stage liver disease.

Along with significant the development of transplantology and its sister-discipline immunology, the results of liver transplantations have been gradually improving. The currently 5-year survival rate in recipients after orthotopic liver transplantation (OLT) is at a level of 72–77% depending on the stage of liver insufficiency [1].

The presence of complications is inseparably connected with the procedure of liver transplantation, and occur in 80% of cases during the first six months after OLT. One of the most common are complications concerning bile ducts. Such complications are dangerous as many times they lead to the loss of the graft or even death [2]. Despite permanent improvements in the surgical technique of performing bile ducts anastomoses and the growing experience of transplantologists, biliary anastomosis is often called the "Achilles heel" of liver transplantation [3, 4].

Nowadays, the prevalence of biliary complications is at a level of 6–35% of all liver transplantations, and most frequently oscillates around 20%, a figure which has been showing a regular downward trend for many years [4, 5]. According to study of Qian *et al.* [5] graft survival and recipient survival differs insignificantly between the groups with and without biliary complications.

Along with the development of new diagnostic and therapeutic techniques, management options, in cases of suspicion of biliary complications, have also changed with Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

ny rezonans dróg żółciowych (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) [6]. W przypadku potwierdzenia rozpoznania powikłań żółciowych leczenie operacyjne w większości zostało zastąpione technikami endoskopowymi i przezskórnymi [7, 8]. Przy nieskuteczności powyższego leczenia konieczna staje się retransplantacja wątroby.

Cele niniejszego artykułu to analiza i podsumowanie doniesień dotyczących powikłań żółciowych po OLT u dorosłych. Problem ten wydaje się szczególnie istotny z powodu coraz większej liczby transplantacji wątroby w Polsce, przy jednocześnie skąpych doniesieniach w piśmiennictwie polskim na temat nowych standardów diagnostycznych i leczniczych w przypadku wystąpienia powikłań żółciowych po przeszczepieniu wątroby.

Typy zespołów żółciowych przy przeszczepianiu wątroby

Najczęściej spotyka się dwa typy zespołów dróg żółciowych. Pierwszym z nich jest technika zespolenia przewodu żółciowego wspólnego (PŻW) dawcy i biorcy, koniec do końca lub bok do boku. Zespolenie przewodowo-przewodowe odwzorowuje najbardziej zgodny z anatomią spływ żółci oraz dodatkowo, z powodu zachowania zwieracza Oddiego, utrzymana zostaje fizjologiczna bariera pomiędzy drogami żółciowymi i światłem jelita, co zapobiega kolonizacji dróg żółciowych bakteriami jelitowymi. Zespolenie koniec do końca jest wykonywane w 70–90% przeszczepów od dawców zmarłych. Analizy porównawcze pomiędzy zespoleniami koniec do końca i bok do boku nie wykazały przewagi żadnej z tych technik, jednak ze względu na szybsze i łatwiejsze zespolenie sposobem koniec do końca jest ono bardziej polecane [4, 5, 9–12].

Drugą metodą jest zespolenie PŻW lub przewodu wątrobowego wspólnego graftu z wyizolowaną pętlą jelita cienkiego biorcy sposobem Roux-en-Y koniec do boku. Głównymi wskazaniami do wykonania tego właśnie zespolenia są: krótki PŻW lub brak PŻW z pobraniem tylko przewodu wątrobowego wspólnego, niestosunek szerokości PŻW biorcy i dawcy, atrezja dróg żółciowych biorcy, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych oraz ponowny przeszczep wątroby [4, 11–13].

Porównując ze sobą oba typy rekonstrukcji dróg żółciowych, można stwierdzić, że częstość powikłań jest nieznacznie większa w przypadku zespolenia przewodowo-jelitowego [12, 14]. Do częściej spotykanych powikłań należą: zakażenie dróg żółciowych, nieszczelność zespolenia i krwawienie. Ponadto wadą zespolenia sposobem Roux-en-Y jest trudniejszy dostęp do diagnostyki i leczenia endoskopowego, dlatego też w przypadku wystąpienia powikłań częściej konieczna staje się przezskórna przezwątrobowa cholangiografia (PTCD, *percutaneous transhepatic cholangiography*) lub leczenie operacyjne [6, 15].

W ciągu wielu lat próbowano wielu różnych metod, między innymi użycia pęcherzyka żółciowego, jako naturalnego by-passu, jednak znacznie większe ryzyko występowania powikłań po operacji, na przykład zastoju żółci

(MRCP) having become a “gold standard” in diagnostics [6]. In the cases of confirmation of the diagnosis of biliary complications, surgical techniques have mainly been replaced by endoscopic or percutaneous techniques [7, 8]. In cases of the ineffectiveness of the above-mentioned treatment, liver re-transplantation becomes necessary.

The aim of this article is to be a review and analysis of reports concerning biliary complications after orthotopic liver transplantation in adults. This problem has become especially important due to more and more liver transplantations being performed in Poland while. At the same time, there have been poor reporting in the Polish literature on matters concerning new diagnostic and therapeutic standards in patients with biliary complications occurring after liver transplantation.

Types of biliary reconstructions performed during liver transplantation

Currently, two main types of reconstructions of bile ducts are performed. The first is a technique where an anastomosis is performed, end-to-end or side-to-side, between donor and recipient common bile ducts, and is called choledocho-choledochostomy or duct-to-duct anastomosis. This type of reconstruction maintains the closest-to-normal anatomical bile flow and additionally, because of the preservation of the sphincter of Oddi, keeps a physiological barrier between the bile ducts and the bowel lumen which prevents colonization of the bile ducts with enteric content and bacteria. The end-to-end type of anastomosis is performed in approximately 70–90% of cadaveric liver transplants. Although comparative analyses concerning both end-to-end and side-to-side anastomoses has not revealed the superiority of either, for the sake of shorter duration and ease of performance, the end-to-end technique is more recommended [4, 5, 9–12].

In second technique for anastomosis is performed between the end of a donor common bile duct or common hepatic duct and the side of a recipient jejunal loop, and is called Roux-en-Y choledochojejunostomy or hepaticojejunostomy. The main indications for this type of reconstruction are: insufficient length of the common bile duct or even lack of a common bile duct, discrepancy in diameter between donor and recipient ducts, atresia of bile ducts, primary sclerosing cholangitis and re-transplantation [4, 11–13].

Comparing both types of biliary reconstructions, the rate of complications is slightly increased in cases of choledochojejunostomy [12, 14]. More common complications are: infections of the biliary tract, bile leakage and bleeding. Moreover, the biggest disadvantage of Roux-en-Y hepaticojejunostomy is its more difficult access to endoscopic diagnosis and treatment. Therefore, in cases of complications, Percutaneous Transhepatic Cholangiography (PTCD) or surgical treatment are more often needed [6, 15].

In recent years, other variants have been tried, among other things the use of the gallbladder as a natural by-pass. However, the higher risk of complication after sur-

z formowaniem złożeń żółciowych czy częstszych epizodów zapalenia dróg żółciowych, doprowadziło do ich zaniechania [14, 16–18].

Kwestią sporną pozostaje stosowanie drenażu dróg żółciowych sposobem Kehra w zespoleniu przewodowo-przewodowym [5]. Zaletami tej techniki są: monitorowanie ilości i jakości wydzielanej żółci, odbarczenie potencjalnie podwyższonego ciśnienia w PŻW bezpośrednio po operacji, łatwość wykonania cholangiografii, a także stentowania dróg żółciowych [18]. Według niektórych autorów niezastosowanie drenu Kehra zwiększa o 16–33% częstość wykonywania endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) i PTCD [19], jednak coraz powszechniejsze stosowanie MRCP powinno znacznie zmniejszyć konieczność wykonywania tych zabiegów [6]. Istnieją doniesienia, pochodzące zarówno z analiz retrospektywnych, jak i z badań prospektywnych z randomizacją, o braku zalet rutynowego stosowania drenażu sposobem Kehra [20, 21], a nawet o większej liczbie powikłań (o ok. 15%) po zastosowaniu tej techniki [15, 19, 22]. Przeciwnicy rutynowego drenowania dróg żółciowych jako podstawowy argument przeciwko tej metodzie podają większą częstość zakażeń wskutek obecności w nich ciała obcego, możliwość migracji drenu, a także wycieku żółci z miejsca po drenie [5, 15].

Pomimo braku dowodów na przewagę rutynowego stosowania drenażu zewnętrznego Kehra nadal wykorzystuje się tę technikę, zwłaszcza w przypadku przeszczepów częściowych wątroby od dawców zarówno żywych, jak i zmarłych [4, 5].

Rodzaje powikłań żółciowych, metody diagnostyczne i leczenie

Wojcicki i wsp. [4] proponują następującą klasyfikację powikłań żółciowych po OLT na podstawie etiologii i częstości występowania:

- I. Powikłania żółciowe w wyniku niedokrwienia w przebiegu zakrzepicy lub zwężenia tętnicy wątrobowej: zwężenia, wycieki, „biloma”, ropnie;
- II. Powikłania żółciowe związane z techniką operacyjną: zwężenia i wycieki w zespoleniu, powikłania towarzyszące drenażowi Kehra, wycieki z powierzchni przeciętego mięszu wątroby, zagięcie kątowe (kinking), torbiel śluzowa resztkowego przewodu pęcherzykowego;
- III. Uszkodzenie dróg żółciowych typu niedokrwiennego (ITBL, *ischaemic type of biliary lesions*): uszkodzenie typu niedokrwiennie-reperfuzyjnego, przyczyny immunologiczne lub idiopatyczne;
- IV. Powikłania żółciowe w wyniku infekcji i zapalenia dróg żółciowych;
- V. Inne rzadkie powikłania żółciowe: dysfunkcja zwieracza Oddiego, zagęszczenie żółci, złoże żółciowe, hemobilia, nieprawidłowa funkcja pętli Roux (obrząk, skręt, krwawienie, perforacja), wznowa nowotworu lub powstanie nowotworu *de novo*, potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna.

gery, mostly cholestasis resulting in cast or stone formation and more frequent episodes of cholangitis, had made surgeons to abandon these techniques [14, 16–18].

A contentious issue still exists regarding the use of T-tube drainage (Kehr's drainage) of biliary tract in case of duct-to-duct anastomosis [5]. The advantages of this technique are: monitoring the amount and quality of secreted bile, decompression of potentially elevated bile pressure within the common bile duct directly after surgery and easy access to perform cholangiography and stenting [18]. According to some authors omitting to use T-tube drainage increases the frequency of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) and PTCD by about 16–33% [19]. However, the more and more common availability of MRCP should significantly decrease the necessity of performing these procedures [6]. There are some studies, derived from both retrospective analyses and prospective randomized trials, which have reported not only a lack of benefits from routine use the T-tube drainage [20, 21], but even an increased number of complications (of approximately 15%) after using this type of drainage [15, 19, 22]. Opponents of the routine drainage of biliary tract, as a primary argument against this method, highlight the increased number of infections/cholangitis occurring as a result of the presence of a foreign body within the lumen of the biliary tract, possibility of tube migration and also bile leakage from the site after drain removal [5, 15].

In spite of the shortage of evidence concerning the superiority of routine external T-tube bile drainage, this procedure is still being performed, especially in case of split liver transplantations from both deceased and living donors [4, 5].

Types of biliary complications, diagnostic methods and treatment

Wojcicki *et al.* [4] has proposed the following classification of biliary complications after orthotopic liver transplantation according to the criteria of their etiology and frequency:

- I. Biliary complications due to ischaemia in the course of hepatic artery thrombosis or stenosis: strictures, leakages, bile collection (biloma), biliary abscesses;
- II. Biliary complications due to surgical technique employed: anastomotic strictures and leakages, T-tube related, liver cut surface leakage, kinking, cystic duct mucocele;
- III. Ischaemic Type of Biliary Lesions (ITBL): ischaemia-reperfusion injury related, immunological or idiopathic;
- IV. Biliary complications due to infection and cholangitis;
- V. Other rare biliary complications: sphincter of Oddi dysfunction, biliary sludge, casts and stones, hemobilia, improper working of Roux-en-Y loop (stasis, torsion, bleeding, perforation), recurrent or *de novo* tumor, post-transplantation lymphoproliferative disease.

Wyciek żółci

Istnieje wiele potencjalnych czynników ryzyka powikłań żółciowych po OLT po stronie zarówno biorcy, jak i dawcy. Qian i wsp. [5] na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzili, że istotnymi czynnikami prognozującymi wystąpienie zwężenia lub przecieku żółciowego w miejscu zespolenia są: przedoperacyjne stężenie bilirubiny w surowicy krwi oraz wskaźnik INR biorcy, zastosowanie drenażu Kehra, liczba przetoczonych podczas operacji jednostek osocza świeżo mrożonego, a także rodzaj graftu wątrobowego.

Wyciek żółci występuje w 0,3–22% przeszczepów, a według ostatnich obserwacji wycieki dotyczą 5–7% transplantacji [4, 11]. Częstość ta różni się znacząco w zależności od tego, czy zastosowano drenaż Kehra [13, 23].

Wycieki po przeszczepieniu wątroby mogą się pojawiać w różnych miejscach „układu żółciowego”. Mogą wystąpić w miejscu: zespolenia, wyjścia drenu Kehra oraz pozostawionego kikuta przewodu pęcherzykowego dawcy lub biorcy [15]. Rzadziej pojawiają się również po biopsji wątroby lub po jatrogennym uszkodzeniu dróg żółciowych [15]. W większości badań przecieki zespoleniowe i podrenażowe stanowią ponad 80% wszystkich przypadków. Nieszczelności zespolień najczęściej pojawiają się w ciągu miesiąca po przeszczepieniu i zazwyczaj zależą od zastosowanej techniki zespolenia [4, 5, 15]. Martwica lub zbyt duże napięcie zespolenia są głównymi przyczynami wycieku żółci. Zakrzepica tętnicy wątrobowej (HAT, *hepatic artery thrombosis*) może doprowadzić do masywnej martwicy dróg żółciowych, z rozejściem się brzegów zespolenia żółciowego właznie [11, 23].

Wyciek związany z drenem T pojawia się albo wcześniej po przeszczepieniu, albo po usunięciu drenu, czego przyczyną jest niewystarczająco uformowana przetoka włóknista, prawdopodobnie skutek stosowania leczenia immunosupresyjnego, w tym głównie steroidów [7, 24].

Wycieki żółci mogą być bezobjawowe (wykryte przypadkowo w poopercyjnej cholangiografii) albo objawowe. Objawy manifestują się jako ból brzucha zlokalizowany lub rozlany z gorączką i podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych w surowicy krwi. Jeśli jest założony dren T, wyciek łatwo zdiagnozować przy użyciu cholangiografii przez dren. W przypadku nieobecności drenu T pierwszym krokiem w diagnostyce jest ultrasonografia (USG), której czułość i swoistość są jednak niskie [25]. Jeśli podczas USG zostaje uwidoczniony wyciek, należy wdrożyć leczenie, jeśli zaś nie, potrzebne są kolejne badania obrazowe. Można wykonać scyntyografię wątroby i dróg żółciowych, której czułość i swoistość w wykrywaniu wycieków wynoszą odpowiednio 50% i 79% [10]. Coraz częściej podkreśla się zalety MRCP, której dowiedziona czułość i swoistość w wykrywaniu tego powikłania przekraczają 90% [6].

Obecnie za metodę referencyjną w diagnostyce wycieków żółci uznaje się ERCP, która służy nie tylko do diagnostyki, ale także w razie konieczności do jednoczesowego postępowania leczniczego [7, 8, 26–29]. Jest to możliwe tylko u biorców z zespoleniem przewodowo-

Bile leakage

There are a number of potential risk factors regarding the occurrence of biliary complications after orthotopic liver transplantation on either the side of the donor or the recipient. Qian *et al.* [5] on the basis of their study by means of a multivariate analysis reported, that significant predictors of anastomotic strictures or anastomotic bile leakage are: preoperative recipient serum level of bilirubin and recipient international normalized ratio, the use of T-tube drainage, the number of fresh frozen plasmas transfused during the operation and also the type of liver graft used.

Bile leakage incidence ranges from 0.3 to 22% of all liver transplantations, and according to recent observations leakages concern approximately 5–7% of transplants [4, 11].

Moreover, the frequency differs significantly depending on the presence or absence of T-tube drainage [13, 23].

Bile leakages after liver transplantation may occur at different sites in the biliary system, including: the site of biliary anastomosis, the T-tube exit and recipient or donor remnant cystic duct [15]. In most reports leakages at the site of anastomosis and T-tube exit account for over 80% of all cases. Anastomotic leaks most frequently occur within one month of transplantation and usually depend on the technique of anastomosis employed [4, 5, 15]. Necrosis or too high tension within the anastomosis is the main cause responsible for bile leakage. Hepatic Artery Thrombosis (HAT) can lead to massive necrosis or bile ducts, including dehiscence of the margins of the biliary anastomosis [11, 23].

Leakage related to T-tube drainage occurs either early after transplantation or after T-tube removal, and is caused by an insufficiently formed fibrous fistula probably as a result of administered immunosuppressive treatment, especially steroids [7, 24].

Bile leakages can be either asymptomatic (accidentally found at the postoperative cholangiography) or symptomatic. Symptoms may be presented as abdominal pain, either localized or diffused, fever and elevated serum liver enzymes. When a T-tube drainage is present, leakage can be easily diagnosed by performing the cholangiography through the T-tube. In cases of absence of a T-tube, the first step in diagnostics is a transabdominal ultrasound examination (USG), although the sensitivity and specificity of ultrasonography in these type of cases are low [25]. If leakage is recognized in the transabdominal ultrasound examination, proper treatment should be applied. However, if leakage is not visible some further imaging examinations are needed. A scintigraphy of liver and bile ducts can be performed, whose sensitivity and specificity in the detection of leaks are at a level of 50% and 79% respectively [10]. More and more often the advantages of MRCP are being emphasized, especially its sensitivity and specificity rates in detection of such complications exceed 90% [6].

Nowadays, the gold standard in the diagnostics of bile leakages is deemed to be ERCP, which may be used

-przewodowym. W przypadku zespolenia przewodowo-jelitowego bardziej są przydatne MRCP lub PTCD. Preferowaną metodą diagnostyczną w danym ośrodku powinna być technika najbardziej dostępna i wynikająca z doświadczeń własnych zespołu transplantologicznego. Metoda diagnostyczna powinna być dobierana w zależności od stopnia ryzyka wycieku żółci, z zarezerwowaniem metod inwazyjnych dla chorych z dużym prawdopodobieństwem wycieku [2].

Jeżeli wyciek żółci przebiega bezobjawowo i zostanie rozpoznany przypadkowo w pooperacyjnej cholangiografii, może być leczony poprzez pozostawienie przez dłuższy okres otwartego drenu T z równoczesną kontrolą cholangiograficzną w 2-tygodniowych odstępach [2]. Jeżeli objawy nie ustępują, konieczne staje się leczenie interwencyjne.

W przypadku zespolenia przewodowo-przewodowego najlepiej wykonać ERCP z następową plastyką balonową, z założeniem stentu do dróg żółciowych, a w niektórych przypadkach dodatkowo wykonuje się sfinkterotomię, drenaż sondą nosowo-żółciową lub też różne kombinacje tych technik. Skuteczność wymienionych metod mieści się w przedziale 85–100% przypadków [29–32]. Sfinkterotomia nie powinna być wykonywana jako samodzielny zabieg, lecz łącznie z cewnikowaniem dróg żółciowych, ponieważ wykonana samodzielnie zwiększa ryzyko wystąpienia perforacji, krwawienia, a także niewydolności zwieracza Oddiego [28, 33]. Gdy ERCP jest technicznie nieskuteczne, a można rozważyć wykonanie PTCD, a gdy i ta metoda jest niewystarczająca, pacjenta powinno się poddać leczeniu operacyjnemu [4, 5, 31, 32]. Według niektórych autorów leczenie wycieków żółciowych drogą ERCP lub PTCD zwiększa ryzyko wystąpienia zwężeń w miejscu zespolenia do 36% [15, 24, 28].

Leczenie chirurgiczne polega na rewizji dróg żółciowych z oceną ich długości oraz ukrwienia. Jeśli w makroskopowej ocenie chirurga są one wystarczająco długie i odpowiednio ukrwione, można rozważyć zszyć tylko miejsca wycieku; w przeciwnym wypadku należy wykonać zespolenie przewodowo-jelitowe sposobem Roux-en-Y [33, 34].

Pacjenci z pierwotnie wykonanym zespoleniem przewodowo-jelitowym w pierwszej kolejności powinni być leczeni za pomocą PTCD. W przypadku dużego wycieku lub nieskuteczności zabiegów przezskórnych konieczne staje się leczenie chirurgiczne.

Wyciek żółci związany z HAT jest złożonym problemem, dlatego leczenie powinno być dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta w zależności od sytuacji klinicznej. Możliwe jest wówczas postępowanie endoskopowe, przezskórne lub chirurgiczne. Mimo intensywnej terapii ryzyko zgonu lub konieczności wykonania retransplantacji mieści się w granicach 25–50% [5, 11, 15, 29, 30, 32, 35–38].

Każdy rodzaj wycieku żółci może skutkować tworzeniem się ograniczonych zbiorników żółciowych, określanym mianem „biloma”. Jeśli dają one objawy lub ulegną zakażeniu, należy zastosować drenaż przezskórny lub chirurgiczny, a także włączyć antybiotykoterapię celowaną [34, 39].

not only for diagnostics but also, if necessary, for treatment procedures that can be performed at the same time [7, 8, 26–29]. As it is possible only in recipients with duct-to-duct anastomosis, in cases of patients with Roux-en-Y choledochojejunostomy MRCP and PTCD are considered more useful. The preferred diagnostic method in some centers should be that which is the most available and that in which the transplantological team has most experience. The diagnostic method should be chosen depending on the degree of risk of bile leak, with reservations regarding invasive methods for patients with high probability of leakage [2].

When biliary leakage is asymptomatic and is discovered accidentally at postoperative cholangiography, it can be treated by prolonged stay and opening of the T-tube with repeated cholangiography at 2-week intervals [2]. If symptoms persist it becomes necessary to perform invasive treatment.

In cases of duct-to-duct anastomosis, the best approach is to perform ERCP with subsequent balloon dilatation or stent implantation into bile ducts. Moreover, in some cases additionally sphincterotomy, nasobiliary drainage or various combinations of the above-mentioned procedures are also used. The efficacy of the above-listed methods ranges from 85% to 100% of all cases [29–32]. A sphincterotomy should not be performed as a lone procedure but in combination with bile ducts cannulation, as when performed as a lone procedure it increases the risk of perforation, bleeding, as well as dysfunction of the sphincter of Oddi [28, 33]. When ERCP is technically ineffective it is necessary to consider PTCD, and if this method proves insufficient, then the patient should undergo surgical treatment [4, 5, 31, 32]. According to the reports of some authors, the treatment of bile leakages using ERCP or PTCD, increases the risk of anastomotic strictures up to 36% [15, 24, 28].

Surgical treatment consists of bile duct revision with an estimation of their length and viability. When due to a macroscopic evaluation performed by surgeon, the bile ducts are deemed long and viable enough, then a suture only of the leakage site may be considered. Otherwise, a Roux-en-Y choledochojejunostomy should be performed [33, 34].

Patients with primary performed Roux-en-Y anastomosis should be primarily treated using PTCD. In cases of significant leakage or when PTCD has been unsuccessful, surgery then becomes necessary.

As bile leaks related to HAT pose a complex problem, treatment should be tailor-made and depend on the individual's clinical state. Available treatments include endoscopic, percutaneous and surgical management. In spite of intensive treatment, the risk of death or re-transplantation ranges from 25% to 50% [5, 11, 15, 29, 30, 32, 35–38].

Every kind of bile leakage may result in the formation of encapsulated collections of bile, called “biloma”. When they are symptomatic or get infected it becomes necessary to perform percutaneous or surgical drainage, as well as apply guided antibiotic therapy [34, 39].

Zwężenia w miejscu zespolenia dróg żółciowych

Zwężenia dróg żółciowych w miejscu zespolenia (AS, *anastomotic strictures*) po przeszczepieniu wątroby według różnych doniesień występują z częstością 0,6–17,6%, a w większości ośrodków oscylują na poziomie 5–10% [11, 24, 28, 38]. Do AS najczęściej dochodzi w ciągu pierwszego roku po OLT, jednak mogą się pojawiać również w okresie bardziej odległym.

Łagodne i przejściowe zwężenia, krótko po przeszczepieniu narządu, występują prawdopodobnie z powodu obrzęku zespolenia. W wyniku zwężenia i zastoju żółci często dochodzi do zapalenia dróg żółciowych, a także, w wybranych przypadkach, do uogólnienia zakażenia i zgonu pacjenta [25, 40].

Do najczęściej wymienianych przyczyn zwężenia w miejscu zespolenia należą: nieprawidłowa technika wykonania zespolenia, miejscowe niedokrwienie i gojenie z bliznowaceniem [2, 5, 15, 39, 41]. Dodatkową przyczyną może być HAT, która z reguły prowadzi do uogólnionego niedokrwienia dróg żółciowych, jednak w rzadkich przypadkach może prowadzić również do zwężenia w miejscu zespolenia [2].

Podejrzenie AS mogą sugerować objawy cholestazy lub bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych w postaci żółtaczki i wysokiej gorączki. Ból brzucha występuje rzadko [42–44]. Mimo że nieprawidłowy odpływ żółci nie zawsze prowadzi do poszerzenia dróg żółciowych, w pierwszej kolejności zaleca się ocenę ich szerokości w badaniu USG [25].

Dokładniejszym badaniem jest MRCP, którego czułość i swoistość wynoszą ponad 90%. Obecnie za metodę referencyjną w diagnostyce AS uważa się ERCP lub PTC, przy czym ERCP wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu, natomiast jeśli obecny jest dren Kehra, zaleca się wykonanie cholangiografii przezdrenowej [6–8, 25, 27].

Ponad 75% zwężeń zespołów przewodowo-przewodowych udaje się zaopatrzyć drogą endoskopową (0–100%, w zależności od ośrodka) [7, 8, 15, 28, 30, 31, 39].

Sama plastyka balonowa zwężonego zespolenia jest często niewystarczająca. Ze względu na nawroty zwężenia, które mogą wystąpić nawet u 20% pacjentów, zaleca się jednoczesne założenie stentu. Następnie co 8–12 tygodni powtarza się plastykę zespolenia wraz z wymianą stentu na nowy o większej średnicy, aż do momentu uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego. Z reguły wystarczają 3–4 sesje [29, 30, 45, 46].

Zwężenia powstające we wczesnym okresie po OLT (3–6 miesięcy) odpowiadają na leczenie lepiej niż te, które powstają po okresie późniejszym [15, 28].

Zwężenia objawowe, które nie zostały zaopatrzone endoskopowo lub przezskórnym, wymagają interwencji chirurgicznej — w obserwacji odległej wyniki są zadowalające [5, 15, 33, 47]. Wskazane jest wykonanie zespolenia przewodowo-jelitowego Roux-en-Y, a jeśli było ono wykonane wcześniej, konieczna jest rewizja zespolenia [45]. Właściwie leczone AS bardzo rzadko jest przyczyną utraty funkcji graftu lub zgonu pacjenta [5]. Rokowanie w AS zależy od wystąpienia zapalenia dróg żółciowych lub posocznicy [24, 29, 30].

Anastomotic strictures

The incidence of anastomotic strictures (AS) after liver transplantation, according to different reports, ranges from 0.6% to 17.6% while in most centers such incidences fluctuate at a level of 5–10% [11, 24, 28, 38]. Although anastomotic strictures most frequently occur within the first year after OLT, they can also appear within a longer period.

Mild and transient strictures, shortly after transplantation, occur probably due to an oedema of the anastomosis. As a result of stricture and cholestasis, cholangitis often develops, which in some cases may also evolve into sepsis and death [25, 40].

The most frequent listed causes of anastomotic strictures are: incorrect surgical technique of anastomosis, local ischaemia and fibrotic healing [2, 5, 15, 39, 41]. An additional cause may be posed by HAT, which usually leads to generalized bile duct ischemia. However, in rare cases this may also lead to anastomotic stricture [2].

Suspicion of AS may result from symptoms of cholestasis or bacterial cholangitis in the form of jaundice and high fever while abdominal pain is rarely present [42–44]. Despite incorrect bile flow not always leading to bile duct dilatation, it is recommended to evaluate the caliber width of the bile ducts in the first instance by performing an ultrasound examination [25].

A more valuable investigation technique is MRCP, whose sensitivity and specificity rates are over 90%. Nowadays, the golden standard in diagnostics of AS is considered to be ERCP or PTC, with lower risk of death connected with ERCP. However, in the presence of a T-tube it is recommended to perform a direct cholangiography via an external drain [6–8, 25, 27].

Over 75% of anastomotic strictures can be treated using the endoscopic approach (ranges from 0% to 100% depending on the centre) [7, 8, 15, 28, 30, 31, 39]. However, a one-time balloon dilatation of the stenotic anastomosis often appears not to be enough. Because of the recurrence of a stricture, which may occur even in 20% of patients, the simultaneous implantation of stent is recommended. Next, after 8–12 weeks, a balloon dilatation of the anastomosis is performed once again with the stent replaced by one bigger in diameter until a satisfactory treatment result is reached, with 3 to 4 sessions usually being enough [29, 30, 45, 46].

Strictures that appear shortly after OLT (3–6 months) better respond to therapy than those which occur in later period [15, 28]. Symptomatic strictures, which not respond to endoscopic or transcutaneous treatment, require surgical intervention and long-term observation reports that the results are satisfactory [5, 15, 33, 47]. It is advisable to perform a Roux-en-Y reconstruction which, if already performed earlier, necessitates the revision of this anastomosis [45]. Properly treated anastomotic strictures, in very rare cases, pose a risk of graft loss or death [5] with the prognosis depending on the occurrence of cholangitis or sepsis [24, 29, 30].

Zwężenie dróg żółciowych poza miejscem zespolenia

Zwężenia dróg żółciowych poza miejscem zespolenia (NAS, *non-anastomotic strictures*) pojawiające się w wyniku zakrzepicy tętnicy wątrobowej są dobrze znane i opisywane od początków transplantacji wątroby. Ich częstość zawiera się w przedziale 1–19%, w zależności od tego, czy wystąpiło HAT, czy też tak zwane uszkodzenie dróg żółciowych typu niedokrwiennego (ITBL, *ischemic type of biliary lesions*), na które wpływa wiele czynników od pobrania narządu, poprzez jego przechowywanie, aż do momentu pełnej reperfuzy [15, 41, 48].

W przypadku wystąpienia HAT najczęściej dochodzi do niewydolności graftu, niedokrwienia i martwicy dróg żółciowych. Uszkodzenie dróg żółciowych typu niedokrwiennego rozwija się głównie w przypadku przedłużonego czasu zimnego niedokrwienia i jest skutkiem uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego wątroby [48–51]. Bezpośrednią przyczyną tworzenia się zwężeń jest gojenie z włóknieniem w miejscu uszkodzonego śródbłonna dróg żółciowych lub urazu mikrokrążenia zaopatrującego drogi żółciowe [49, 51]. Hipotezy te potwierdzono w badaniach eksperymentalnych. Zidentyfikowano wiele czynników, które mogą się przyczyniać do urazu niedokrwiennie-reperfuzyjnego i w konsekwencji do NAS. Są to: wydłużony czas zarówno ciepłego, jak i zimnego niedokrwienia, późna rearterializacja, starszy wiek dawcy, użycie graftu od dawcy po zatrzymaniu pracy serca, stosowanie katecholamin u dawcy, podwyższone stężenie transaminaz u dawcy, użycie płynów przetrwujących o wysokim współczynniku lepkości [48, 49, 51, 52].

Na podstawie obecnej wiedzy Moench i wsp. [52] opracowali klasyfikację NAS, dzieląc przyczyny na: makroangiopatie (HAT lub zwężenie tętnicy wątrobowej), mikroangiopatie (wydłużone czasy niedokrwienia, płyny konserwujące, dawca po zatrzymaniu serca, stosowanie katecholamin u dawcy) i immunogenetyczne (niezgodność w układzie ABO, odrzucanie, choroba autoimmunologiczna, infekcja CMV, polimorfizm receptora dla chemokin CC [53]).

Innym czynnikiem ryzyka uszkodzenia dróg żółciowych są sole kwasów żółciowych, które w normalnych warunkach są neutralizowane w wyniku tworzenia kompleksów z fosfolipidami. Niezwiązane sole kwasów żółciowych są cytotoksyczne z powodu ich potencjalnego działania jako detergentów, przez co mogą uszkadzać zarówno hepatocyty, jak i komórki śródbłonna dróg żółciowych. Badania eksperymentalne przeprowadzane w modelach zwierzęcych dowodzą, że zarówno endogenne, jak i egzogenne sole kwasów żółciowych w okresie zimnego niedokrwienia i po przeszczepieniu narządu mogą uszkadzać wątrobę i drogi żółciowe.

Wysokie stężenie soli kwasów żółciowych w stosunku do fosfolipidów w ciągu pierwszego tygodnia po przeszczepieniu wątroby wiąże się ze znacznie większym ryzykiem uszkodzenia dróg żółciowych, co potwierdzono w badaniach histopatologicznych [54, 55].

Non-anastomotic strictures

Non-Anastomotic Strictures (NAS) appearing after hepatic artery thrombosis (HAT) are well known and have been noted from the beginnings of liver transplantation. The incidence of NAS ranges from 1% to 19%, depending on the presence of HAT or Ischaemic Type of Biliary Lesions (ITBL), on which multiple factors have influence from the time of liver harvesting, through its preservation and to the moment of full reperfusion [15, 41, 48].

In cases of HAT occurrence the most frequently appearing causes are graft insufficiency, ischaemia and necrosis of the bile ducts. ITBL develops mainly in situations when the duration of cold ischaemia is prolonged and results from ischemic-reperfusion injury of the liver [48–51]. The direct cause of stricture formation is fibrotic healing in the site of the damaged bile duct epithelium or injury to the microvasculature supplying the bile duct walls [49, 51]. Those hypotheses have been confirmed by experimental studies. Many factors have been identified that may contribute to ischemic-reperfusion injury and, in consequence, to NAS. These include: prolonged durations of both cold and warm ischaemia, late rearterialization, older age of the donor, usage of a graft from a non-heart-beating donor, the use of catecholamines in a donor, elevated levels of transaminases in a donor, the use of preservation solutions with a high viscosity coefficient [48, 49, 51, 52].

On the basis of the latest research, Moench *et al.* [52] have proposed the following classification of NAS, dividing the causes into: macroangiopathies (HAT or hepatic artery stenosis), microangiopathies (prolonged ischaemia times, preservation solutions, non-heart-beating donor, usage of catecholamines in donor) and immunogenetic (ABO incompatibility, rejection, auto-immune disease, CMV infection, polymorphism of receptor for chemokines CC [53]).

Another risk factor of bile ducts injury are bile salts, which in normal conditions are neutralized as a result of their complex formation with phospholipids. Unbound bile salts are cytotoxic because of their potential detergent properties and, therefore, can injure both the hepatocytes and biliary epithelium. Experimental studies performed in animal models have proved that both endogenous and exogenous bile salts within the duration of cold ischemia and after liver transplantation can injure the liver and bile ducts.

A high bile salts to phospholipids ratio during the first week after OLT is connected with much bigger risk of bile duct injury which has been confirmed in histopathological investigations [54, 55]. In most cases, the origin of NAS is probably multifactorial. It mostly develops within the first six months after transplantation [51] and may be presented as: fever, abdominal pains and elevated cholestatic liver function tests. Although the first step in diagnostics is an ultrasound examination of the abdominal cavity, the sensitivity of this technique is not enough to make a diagnosis of NAS [25]. In fact, the diagnosis is established on the basis of: ERCP, PTCD or T-tube cholangiography, which can visualize an irregular

W większości przypadków prawdopodobnie NAS rozwija się na podłożu wieloczynnikowym.

Najczęściej występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu [51] i może się objawiać: gorączką, bólami brzucha i podwyższonymi stężeniami markerów cholestazy. Pierwszym etapem diagnostycznym jest wykonanie USG, jednak czułość tego badania jest niewystarczająca do rozpoznania NAS [25]. Diagnozę ustala się na podstawie wyników badań: ERCP, PTCD lub cholangiografii przedrenowej, które mogą uwidocznnić nieregularną powierzchnię śródbłonka dróg żółciowych, zwężenia światła i prestenotyczne poszerzenia [25, 34, 51, 52]. Ze względu na lokalizację zmian opracowano klasyfikację ITBL, dzieląc ją na 3 typy: I — zmiany zewnątrzwątrobowe, II — zmiany wewnątrzwątrobowe, III — zmiany zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzwątrobowe. Niektórzy autorzy podają, że do NAS najczęściej dochodzi w okolicach bifurkacji dróg żółciowych, sugerując przez to, że są to miejsca najbardziej narażone na uraz niedokrwienny [48]. W ostatnim czasie MRCP, ze względu na dużą czułość i swoistość, stało się najlepszym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym do wykrywania zmian w drogach żółciowych, zwłaszcza zewnątrzwątrobowych.

W każdym razie podejrzenia i rozpoznania NAS konieczne jest wykluczenie HAT.

W każdym przypadku leczenie powinno być dostosowane indywidualnie. We wczesnej zakrzepicy tętnicy wątrobowej należy wykonać rewaskularyzację w trybie pilnym, a w przypadku niepowodzenia — retransplantację wątroby. Późne HAT, a także NAS niezwiązany z HAT są wskazaniem do leczenia endoskopowego lub przeszskórnego. Za najwłaściwsze postępowanie uważa się wykonanie plastyki balonowej dróg żółciowych z implantacją stentów, które jest skuteczne w ponad 50% przypadków, a według niektórych autorów nawet w 70% [29, 30, 51]. W pozostałych przypadkach konieczna jest retransplantacja wątroby. Sukces terapeutyczny zależy w głównej mierze od stopnia zwężeń i ich lokalizacji. Zwężenia w drogach zewnątrzwątrobowych lepiej odpowiadają na terapię. Po leczeniu, mimo braku radiologicznych cech patologii, parametry enzymatyczne funkcji często nie wracają do normy [30].

Przy braku możliwości terapii endoskopowej lub przeszskórnego, w wybranych przypadkach pozostaje leczenie chirurgiczne z zespoleniem dróg żółciowych typu przewodowo-jelitowego na pętli Roux-en-Y. Najlepsze efekty osiąga się wówczas, jeśli do interwencji chirurgicznej dochodzi w ciągu 2 lat od OLT, a w biopsji wątroby nie ma cech istotnego włóknienia [47]. Wskazaniem do retransplantacji są: wtórna marskość żółciowa, nawracające zapalenia dróg żółciowych i narastająca cholestaza wewnątrzwątrobową z powodu NAS.

Istnieją doniesienia o pozytywnym działaniu kwasu ursodezoksycholowego, który poprzez zmianę składu żółci poprawia jej przepływ, jednak brak wiarygodnych danych klinicznych na ten temat.

Udowodniono negatywny wpływ NAS na przeżycie graftu, natomiast jego negatywny wpływ na przeżycie pacjenta jest wysoce prawdopodobny. Również konieczność reinterwencji jest czynnikiem pogarszającym rokowanie [48, 51].

surface of the bile epithelium, the narrowing of the lumen and pre-stenotic dilatations [25, 34, 51, 52]. According to the localization of changes, a classification of ITBL has been compiled that distinguishes three types of ITBL: Type I — extrahepatic lesions, Type II — intrahepatic lesions and Type III — changes both which are intrahepatic and extrahepatic. Some authors have reported that NAS commonly occurs in the regions of the bifurcations of the bile ducts, suggesting that these areas are more subject to ischemic injury [48]. Due to its high sensitivity and specificity, MRCP has recently become the best non-invasive diagnostic investigation for detecting the changes within the bile ducts, especially extrahepatic abnormalities.

In every case of suspicion and diagnosis of NAS it is necessary to exclude hepatic artery thrombosis, the treatment for which has to be adjusted individually in each case. In early hepatic artery thrombosis it is necessary to perform revascularization in an urgent course and in cases of failure, early liver re-transplantation. Late hepatic artery thrombosis and NAS not related to HAT, present the indications for endoscopic or transcuteaneous treatment. The most appropriate treatment is balloon dilatation with stent implantation which is successful in over 50% of cases, and according to some authors, even up to 70% [29, 30, 51]. In other cases liver re-transplantation is necessary while treatment success mainly depends on the severity of strictures and their localization. Strictures located within extrahepatic bile ducts respond better answer to treatment. Following treatment, in spite of the lack of radiological features of the pathology, the enzymatic parameters of liver function often do not return to normal [30].

When endoscopic or transcuteaneous treatments are not possible to be performed, in selected cases, surgical treatment with choledocho-jejuno Roux-en-Y reconstruction remains an option. The best effects are reached when surgical intervention is performed within 2 years following OLT and when a liver biopsy does not present significant features of fibrosis [47]. The indications for liver re-transplantation include as follows: secondary biliary cirrhosis, recurrent cholangitis and progressive intrahepatic cholestasis due to NAS.

Some reports have appeared concerning the positive effects of ursodeoxycholic acid, which acts by changing the bile composition and improving bile flow. However, there is a lack of credible clinical data supporting this approach. However, the negative influence of NAS on graft survival has been proven while its negative effect on patient survival is highly probable. The necessity of re-interventions is also a significant factor which worsens a prognosis [48, 51].

Bile concretions

The incidence of bile concretions after OLT ranges from 1.6% to 18%. In the largest study thus far, including 1,650 liver recipients, the prevalence of this complication was 5.7% [7, 31, 56]. In the first stage of concrement development, bile becomes concentrated and sludge ap-

Złogi w drogach żółciowych

Częstość występowania złogów po OLT mieści się w przedziale 1,6–18%. W największym dotychczas badaniu obejmującym grupę 1650 biorców częstość tego powikłania wyniosła 5,7% [7, 31, 56]. W pierwszym etapie tworzenia się złogów dochodzi do zagęszczenia żółci i tworzenia się tak zwanego błotka żółciowego, będącego mieszaniną śluzu, bilirubianu wapnia i cholesterolu. Ma to zazwyczaj miejsce w ciągu roku od OLT. W późniejszym okresie dochodzi do formowania się złogów w drogach żółciowych.

Dokładna patogeneza tworzenia się złogów nie jest poznana. Do najważniejszych czynników ryzyka należą: zwężenia dróg żółciowych, zarówno AS, jak i NAS, oraz niedokrwienie dróg żółciowych, które również prowadzi do zwężenia dróg żółciowych, a także uszkadza ich śródbłonek, indukując odkładanie się w ich świetle materiałów litogennych. Inne zidentyfikowane czynniki ryzyka to: podwyższone stężenie cholesterolu w żółci, infekcja bakteryjna zwłaszcza w powiązaniu z implantacją stentów, zespolenie przewodowo-jelitowe, infekcja grzybicza i stosowanie cyklosporyny [56, 57].

Metodą referencyjną w wykrywaniu złogów jest cholangiografia (ERCP, PTCD). Tomografia komputerowa i USG mają małe wartości diagnostyczne. Alternatywą jest MRCP.

Przy miernie nasilonych objawach klinicznych leczenie można rozpocząć od doustnych leków poprawiających przepływ i właściwości żółci, na przykład kwasu ursodezoksycholowego. Według niektórych badań, takie postępowanie było skuteczne u 40% pacjentów. Kolejnym krokiem jest leczenie endoskopowe: sfinkterotomia, litotrypsja, mechaniczne usuwanie kamieni — skuteczne w większości przypadków. Alternatywą jest PTCD. W sytuacji nieskuteczności powyższych metod pozostaje leczenie operacyjne z rekonstrukcją dróg żółciowych w połączeniu z cholangioskopią śródoperacyjną i usuwaniem złogów. W przypadkach nasilonych zmian, a także wobec braku dalszych możliwości leczenia endoskopowego i operacyjnego konieczna staje się retransplantacja [15, 28–30].

Dysfunkcja zwieracza Oddiego

Dysfunkcja zwieracza Oddiego (SOD, *sphincter of oddi dysfunction*) jest kontrowersyjnym powikłaniem żółciowym po OLT. Na podstawie skąpego piśmiennictwa dotyczącego nielicznych grup chorych jego częstość szacuje się na poziomie 0–7% [15, 39].

Powstaje na skutek przecięcia włókien nerwowych unerwiających drogi żółciowe oraz zwieracz Oddiego u biorcy. Prowadzi to do wzmożonego napięcia mięśnia zwieracza i w konsekwencji — do wzrostu ciśnienia w PŻW. Najczęściej występuje w ciągu pierwszego roku po transplantacji i objawia się podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych.

Obraz cholangiograficzny uwidacznia poszerzony przewód żółciowy wspólny i wątrobowy, zwłaszcza część pochodzącą od biorcy, oraz opóźniony pasaż kontrastu

pears which is collection of mucus, calcium bilirubinate and cholesterol. It usually occurs within the first year after OLT. In a later phase, stones develop within the bile ducts.

The exact pathogenesis of concrements formation is unknown although the most important risk factors are: biliary strictures, both anastomotic and non-anastomotic; bile duct ischemia, which also leads to biliary strictures and to injury of the biliary epithelium inducing the precipitation of lithogenic materials. Other identified risk factors are: elevated concentration of cholesterol in bile; bacterial infection, especially in relation with stents implantation; the presence of choledochojejunostomy, fungal infection and the use of cyclosporine [56, 57]. The "gold standard" in the diagnostics of bile concrements is cholangiography (ERCP, PTCD) while computed tomography and ultrasonography examinations are of little diagnostic value. An alternative is an MRCP examination.

When only middling symptoms are present, treatment may be started with oral medications improving bile flow and composition, e.g. ursodeoxycholic acid. According to some trials this management was effective in 40% of patients. The next therapeutic step is endoscopic treatment: sphincterotomy, lithotripsy, mechanical stone extraction — which is successful in the majority of cases. An alternative is the percutaneous approach — PTCD. If the above-mentioned treatment is unsuccessful, surgical operations become necessary and new reconstruction of the bile ducts combined with intraoperative cholangioscopy and extraction of concrements should be performed. In case of extensive lesions and the lack of further possibilities of endoscopic and surgical treatment, a liver re-transplantation is necessary [15, 28–30].

Sphincter of Oddi dysfunction

Sphincter of Oddi Dysfunction (SOD) is a controversial biliary complication after OLT. On the basis of a low amount of specialist literature concerning small groups of patients, the incidence of such a complication is estimated at a level of 0–7% [15, 39]. The condition is caused by cutting off the nerve fibers innervating recipient bile ducts and the sphincter of Oddi. This leads to increased tension of the sphincter and in consequence elevated pressure within the choledochal duct. SOD usually occurs within the first year after transplantation with elevated liver enzymes.

A cholangiography reveals a dilated common bile duct and common hepatic duct, especially the section from the recipient, and the delayed passage of the contrast to the duodenum. For the confirmation of sphincter dysfunction it is necessary to perform an endoscopic manometry, which allows one to measure the basal pressure during contractions [4, 58]. There are also some reports concerning the possibility of performing the manometry through the T-tube [59].

Up to today a uniform view concerning the treatment of SOD does not exist. The treatment of choice is endoscopic management: balloon dilatation, stenting, sphincterotomy or their combinations and this approach is effi-

do dwunastnicy. W celu potwierdzenia dysfunkcji zwieracza konieczne jest wykonanie badania manometrii endoskopowej, która umożliwia zbadanie ciśnienia podstawowego i podczas skurczów [4, 58]. Istnieją również doniesienia o możliwości wykonywania manometrii przez dren Kehra [59].

Nie ma dotąd jednolitego poglądu na leczenie SOD. Postępowaniem z wyboru jest leczenie endoskopowe: plastyka balonowa, stentowanie, sfinkterotomia lub ich kombinacje, skuteczne w 12–100% [29–31]. Przy założonym drenie Kehra wystarcza częstsze jego otwieranie, przez co dochodzi do spadku ciśnienia w drogach żółciowych [2, 4]. Można również operacyjnie wykonać konwersję zespolenia przewodowo-przewodowego do zespolenia przewodowo-jelitowego, która jest w 100% skuteczna [11].

Ucisk na drogi żółciowe

Jest to bardzo rzadkie powikłanie prowadzące do zwężenia dróg żółciowych lub ich całkowitej niedrożności. Może powstawać w wyniku ucisku: poszerzonego kikuta przewodu pęcherzykowego (*mucocele*), tętniaka rzekomego tętnicy wątrobowej, patologicznego zbiornika płynowego („biloma”, krwiak, ropień), wznowy nowotworu lub powstania nowotworu *de novo*, jak również w rezultacie potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej, na przykład chłoniaka, rozwijającego się po OLT w okolicy wnetki wątroby [4].

Diagnozę stawia się na podstawie podwyższonych parametrów cholestazy oraz wyników badań obrazowych: CT, MRCP, USG lub cholangiografii.

W przypadku *mucocele* i zbiorników płynowych leczeniem z wyboru jest postępowanie chirurgiczne polegające na wycięciu powstałej torbieli śluzowej lub opróżnieniu zbiornika płynowego. W leczeniu chłoniaków stosuje się leczenie systemowe z użyciem chemioterapeutyków (najczęściej rituksymabu) [2].

Powikłania żółciowe po przeszczepieniu części wątroby (*split liver transplantation*)

Z powodu ciągle niewystarczającej liczby zmarłych dawców wciąż poszukuje się nowszych metod pozyskiwania narządów do przeszczepiania. Wprowadzono technikę pozyskiwania graftów z częściowej hepatektomii od żywych dawców oraz podziału wątroby na mniejsze części pochodzącej od dawcy zmarłego.

Klasyczny podział wątroby od dawcy zmarłego polega na pozyskaniu segmentów lewobocznych (II i III) z przeznaczeniem graftu dla dzieci, a prawej części wątroby (segment I, IV–VIII) — dla biorcy dorosłego. Alternatywny podział na płat prawy i lewy (przez segment IV lub dodaje się segment IV do lewego płata, zwiększając jego objętość) daje możliwość uzyskania dwóch odpowiednio dużych fragmentów dla dorosłych biorców. Do odtworzenia spływu żółci wykorzystuje się zespolenie przewodowo-przewodowe lub, bardziej polecane i częściej wykonywane, zespolenie przewodowo-jelitowe na pętli

cient in 12–100% of cases [29–31]. When T-tube is present it is enough to frequently re-open the T-tube, which leads to a decrease in the pressure within the bile ducts [2, 4]. It is also possible to perform surgical conversion of the duct-to-duct anastomosis to a Roux-en-Y choledocho-jejuno anastomosis, which is, of course, successful in 100% of cases [11].

Compression of the biliary tract

This is a very rare complication leading to biliary tract strictures or occlusion and may be caused by: dilated stump of cystic duct (*mucocele*), false aneurysm of hepatic artery, pathological fluid collection (“biloma”, hematoma, abscess), recurrence of neoplasm or developing *de novo* tumor, and also post-transplantation lymphoproliferative disease e.g. lymphoma developing after OLT in the region of hepatic hilus [4].

The diagnosis is established on the basis of elevated markers of cholestasis and the results of imaging examinations: CT, MRCP, USG or cholangiography.

In case of *mucocele* and fluid collections the treatment of choice is surgical management i.e. excision of the mucous cyst or drainage of the fluid collection. In the treatment of lymphomas systemic therapy with chemotherapeutic agents (mostly Rituximab) is applied [2].

Complications after Split Liver Transplantation

Because of the continuously insufficient number of deceased donors, more and more new methods of expanding the number of grafts for transplantation are being discovered. Indeed, methods of gaining grafts from partial hepatectomy from living donors and division of the liver into smaller parts from a deceased donor have been introduced.

Conventional liver division from a deceased donor relies on gaining the left lateral segments (II and III) for use in a child, and the right part of the liver (segments I, IV–VIII) for use in an adult recipient. An alternative division into right and left lobes (through segment IV or adding segment IV to the left lobe to increase its volume), gives one the possibility to gain two adequately large sections of liver for two adult recipients. Both duct-to-duct and, more frequently performed and more recommended, Roux-en-Y choledocho-jejuno anastomosis can be used for reconstruction the bile ducts. The liver can be split *in situ*, gaining suitable sections or after excision while perfusion of the whole liver using preservative fluids can be performed *ex situ*. However, it is more recommended to split the liver *in situ* because of the shorter ischemia duration and lower level of ischemic injury concerning bile ducts [60–62].

Although early reports concerning split liver transplantations were burdened with high risk of biliary complications, recent studies show that the risk of complications is moderately increased in comparison to standard whole liver transplantation from a deceased donor. In case of split liver transplantations, all the same compli-

Roux. Wątrobę można dzielić *in situ*, od razu pobierając odpowiednie jej fragmenty, lub *ex situ* — dopiero po wycięciu i perfuzji płynem konserwującym całego narządu. Bardziej polecane jest pobieranie fragmentów *in situ* z powodu krótszego okresu niedokrwienia i mniejszego urazu niedokrwienego dróg żółciowych [60–62].

Pierwsze doniesienia o częściowych przeszczepach wątroby były obarczone dużym ryzykiem powikłań żółciowych, jednak najnowsze badania donoszą o niewiele większym ryzyku powikłań w porównaniu z klasycznym przeszczepieniem całej wątroby od dawcy zmarłego. W przypadku transplantacji części wątroby występują takie same powikłania jak w klasycznym przeszczepieniu tego narządu, z tą różnicą, że dodatkowo może dojść do wycieku żółci z powierzchni cięcia rozdzielającego narząd [13, 41, 63–65].

Przeszczepty wątroby od dawców żywych (LDLT, *living-donor liver transplantation*)

Jest to metoda coraz częściej wykorzystywana, zwłaszcza w krajach, gdzie panuje zakaz pobierania narządów od osób zmarłych. Dla biorców dziecięcych pobiera się najczęściej segmenty lewoboczne, co stanowi bardzo bezpieczną operację dla dawcy. Pozyskanie graftu dla biorcy dorosłego polega najczęściej na resekcji segmentów V–VIII. Jest to duże wyzwanie dla transplantologów, ponieważ powikłania mogą dotyczyć zarówno dawcy, jak i biorcy. Początkowo drogi żółciowe zespalano głównie z jelitem metodą Roux-en-Y, jednak ostatnio coraz więcej autorów opowiada się za wykonywaniem zespolenia przewodowo-przewodowego z szynowaniem lub bez niego [13, 41, 63, 64].

Powikłania żółciowe są takie same jak w przypadku przeszczepiania części wątroby i występują w około 7% przypadków. Według ostatnich doniesień ryzyko tych powikłań w wypadku LDLT jest podobne lub tylko nieznacznie większe niż w sytuacji przeszczepienia całej wątroby. Do najczęściej spotykanych należą: AS, wyciek żółci z zespolenia lub z powierzchni przeciętego mięszu wątroby, zwłaszcza przy pobieraniu całego płata [63–65]. Udowodnionymi czynnikami ryzyka powikłań żółciowych są: infekcja CMV, konieczność zespalania kilku przewodów żółciowych, rodzaj wykonywanego zespolenia oraz konieczność wykonywania dodatkowych zespolień tętniczych [13, 64].

W diagnostyce wykorzystuje się te same metody jak w klasycznym ortotopowym przeszczepieniu wątroby, jednak z powodu zbyt małej liczby wykonywanych LDLT dane te są ograniczone.

Podsumowanie

Na podstawie badań na modelach zwierzęcych, a także doświadczeń klinicznych, określono wiele czynników ryzyka powikłań żółciowych po OLT. Do najczęściej wymienianych należą: wysokie stężenie bilirubiny w surowicy krwi biorcy przed przeszczepieniem, znacznie wydłużony INR u biorcy, stosowanie drenażu Kehra, zespo-

lenie przewodowo-jelitowe, konieczność stosowania osocza świeżo mrożonego lub koncentratu krwinek płytkowych, wydłużony czas ciepłego i zimnego niedokrwienia, HAT, niezgodność w układzie ABO, infekcja CMV, stosowanie szwów nierozpuszczalnych, steroidy w immunosupresji, a także graft od dawcy żywego [3–5, 13].

Living-donor Liver Transplantation (LDLT)

This is a method more and more frequently used especially in countries where harvesting the organs from cadaver donors is prohibited. For child recipient mostly left-sided segments are harvested resulting in a very safe operation for the donor. For adult recipients the most frequent type of graft gaining consists of resection the right-sided segments V–VIII. This poses a great challenge for transplantologists because complications may concern both the donor and recipient. Although initially bile ducts were reconstructed mainly using the Roux-en-Y technique, recently more and more authors have opted for a duct-to-duct anastomosis with or without the usage of biliary splints [13, 41, 63, 64].

Moreover, biliary complications are the same as in split liver transplantation and occur in around 7% of LDLT cases. According to the most recent studies the risk of biliary complications after LDLT is similar, or only slightly increased, in comparison to whole liver transplantation. The most common of these complications are anastomotic strictures and anastomotic or cut-surface bile leakage, especially after whole lobe harvesting [63–65]. The proven risk factors of biliary complications are as follows: CMV infection, multiple ducts used for anastomosis, the type of biliary anastomosis and the necessity of additional arterial anastomosis [13, 64].

Regarding diagnostics, the same methods are used as in standard orthotopic liver transplantation. However, due to the small number of performed LDLT procedures, the data are limited.

Summary

On the basis of research performed in animal models, as well as clinical trials, a number of risk factors of biliary complications after OLT were determined. The most commonly listed are: high serum bilirubin level in recipient before transplantation, significantly elevated INR in recipient, T-tube drainage, choledocho-jejuno anastomosis, necessity of usage of fresh frozen plasmas or packed thrombocytes, increased duration of both warm and cold ischemia, hepatic artery thrombosis, incompatibility with the ABO system, CMV infection, usage of non-absorbable sutures, steroids in immunosuppression and a graft from a living donor [3–5, 13].

Piśmiennictwo (References)

1. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2010; 30: 411–421
2. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41 (suppl. 243): 89–101.
3. Perrakis A, Förtsch T, Schellerer V, Hohenberger W, Möller V. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation: still the "Achilles heel"? *Transplant. Proceed.* 2010; 42: 4154–4157.
4. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg.* 2008; 25: 245–257.
5. Qian YB, Liu CL, Lo CM, Fan ST. Risk factors for biliary complications after liver transplantation. *Arch Surg.* 2004; 139: 1101–1105.
6. Kinner S, Dechene A, Ladd SC *et al.* Comparison of different MRCP techniques for the depiction of biliary complications after liver transplantation. *Eur Radiol.* 2010; 20: 1749–1756.
7. Gopal DV, Pfau PR, Lucey MR. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Treat Op Gastroenterol.* 2003; 6: 509–515.
8. Torres V, Gross GW, Patel S. Endoscopic management of biliary tract complications in the liver transplant patient. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67: S1532.
9. Van Thiel DH, Fagioli S, Wright HI, Rodriguez-Rilo H, Silverman W. Biliary complications of liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 1993; 39: 455–460.
10. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Doley JS. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg.* 1999; 86: 447–452.
11. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH *et al.* The incidence, timing and management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Ann. Surg.* 1994; 219: 40–45.
12. Verran DJ, Asfar SK, Ghent CR *et al.* Biliary reconstruction without T-tubes or stents in liver transplantations: report of 502 consecutive cases. *Liver Transpl. Surg.* 1997; 3: 365–373.
13. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int.* 2011; 24: 379–392.
14. Anselmi M, Sherlock D, Buist L, Zundel N *et al.* Gallbladder conduit vs end-to-end anastomosis of the common bile duct in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1990; 22: 2295–2296.
15. Thethy S, Thomson BNJ, Pleass H *et al.* Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2004; 18: 647–653.
16. Calne RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gallbladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile duct. *Ann. Surg.* 1976; 184: 605–609.
17. Half G, Todo S, Hall R, Starzl TE. Late complications with gallbladder conduit biliary reconstruction after liver transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 537–539.
18. Kusano T, Randall HB, Roberts JP, Ascher NL. The use of stents for duct-to-duct anastomoses of biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2005; 53: 695–699.
19. Scatton O, Meunier B, Cherqui D *et al.* Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T-tube in orthotopic liver transplantation. *Ann. Surg.* 2001; 233: 432–437.
20. Bacchella T, Figueira ER, Makdissi FF *et al.* Biliary reconstruction without T-tube in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36: 951–952.
21. Randall HB, Wachs ME, Somberg KA *et al.* The use of T-tube after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 258–261.
22. Vougas V, Rela M, Gane E *et al.* A prospective randomized trial of bile duct reconstruction at liver transplantation: T-tube or no T-tube? *Transpl Int.* 1996; 9: 392–395.
23. Abou Abbas A, Abouljoud M, Yoshida A *et al.* Biliary complications after orthotopic liver transplantation from donors after cardiac death: broad spectrum of disease. *Transplant Proc.* 2010; 42: 3392–3398.
24. Ostroff JW. Management of biliary complications in the liver transplant patient. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 6: 264–272.
25. Kok T, Van der Sluis A, Klein JP *et al.* Ultrasound and cholangiography for the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation: a comparative study. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 103–115.
26. Kalala S, Patel M, Lebovics E, Schluger LK, Sheiner P. Biliary complications after orthotopic liver transplantation (OLT): ERCP findings and therapy results. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63: W1455.
27. Kobayashi N, Kubota K, Shimamura T *et al.* Complications of the treatment of endoscopic biliary strictures developing after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18: 202–210.
28. Bourgeois N, Deviere J, Yeaton P *et al.* Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiography after liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 1995; 42: 527–534.
29. Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD *et al.* Endoscopic management of postoperative biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52: 55–63.
30. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL *et al.* Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 224–231.
31. Mata A, Bordas JM, Llach J *et al.* ERCP in orthotopic liver transplanted patients. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1801–1804.
32. Saab S, Martin P, Soliman GY *et al.* Endoscopic management of biliary leaks after T-tube removal in liver transplant recipients: nasobiliary drainage versus biliary stenting. *Liver Transplant.* 2000; 6: 627–632.
33. Ostroff JW. Post-transplant biliary problems. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11: 163–183.
34. Malcolm S, Klavien PA. Biliary complication following liver transplantation. W: Killenberg PG, Klavien PA (ed). *Medical care of the liver transplant patient.* Blackwell Science, Massachusetts 1997; 193–201.
35. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC *et al.* Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003; 9: 612–620.
36. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S *et al.* Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003; 9: 605–611.
37. Margarit C, Hidalgo E, Lazaro JL *et al.* Biliary complications secondary to late hepatic artery thrombosis in adult liver transplant patients. *Transplant Int.* 1998; 11, S1: 251–254.
38. Baccarani U, Risaliti A, Zoratti L *et al.* Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2002; 34: 582–586.

39. Jagannath S, Kalloo AN. Biliary complications after liver transplantation. *Curr Treat Op Gastroenterol.* 2002; 5: 101–112.
40. Sung RS, Campbell DAJ, Rudich SM *et al.* Long-term follow-up of percutaneous theashepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 110–115.
41. Turrion VS, Alvira LG, Jimenez M *et al.* Management of the Biliary Complications Associated With Liver Transplantation: 13 Years of Experience. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2392–2393.
42. Mahajani RV, Cotler SJ, Uzer MF. Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation. *Endoscopy* 2000; 32: 943–949.
43. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR *et al.* Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58: 374–379.
44. Schwartz DA, Petersen BT, Poteruha JJ *et al.* Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 169–174.
45. Davidson BR, Rai R, Nandy A, Doctor N, Burroughs A, Rolles K. Results of choledochojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era on non-surgical therapies. *Liver Transplant.* 2000; 6: 201–206.
46. Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL *et al.* Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 2006; 38: 571–574.
47. Sutcliffe R, Maguire D, Mroz A *et al.* Bile duct strictures after adult liver transplantation: a role for biliary reconstructive surgery? *Liver Transplant.* 2004; 10: 928–934.
48. Rull R, Garcia Valdecassas JC, Grande L *et al.* Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantations. *Transplant Int.* 2001; 14: 129–134.
49. Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 495–500.
50. Yuan Y, Gotoh M. Biliary Complications in living liver donors. *Surg Today* 2010; 40: 411–417.
51. Guihelaar MM, Benson JT, Malinchoc M *et al.* Risk factors for end clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3: 885–890.
52. Moench C, Moench K, Lohse AW *et al.* Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transplant.* 2003; 9: 285–289.
53. Moench C, Uhrig A, Lohse AW *et al.* CC chemokine receptor 5delta32 polymorphism — a risk factor for ischemic-type biliary lesions following OLT. *Liver Transplant.* 2004; 10: 434–439.
54. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 322–342.
55. Geuken E, Visser D, Kuipers F *et al.* Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. *J Hepatol.* 2004; 41: 1017–1025.
56. Sheng R, Ramirez CB, Zajko AB *et al.* Biliary stones and sludge in liver transplant patients: a 13-year experience. *Radiology* 1996; 198: 243–247.
57. Leung JW, Liu YI, Chan RC *et al.* Effects of adherence factors and human bile on bacterial attachment and biliary stent blockage: an in vitro study. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 72–77.
58. Rosenblatt ML, Catalano MF, Alcocer E, Geenen JE. Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography, and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54: 697–704.
59. Douzdjian V, Abecassis MM, Johlin FC. Sphincter of Oddi dysfunction following liver transplantation. Screening by bedside manometry and definitive manometric evaluation. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 253–256.
60. Renz JF, Emond JC, Yersiz H *et al.* Split-liver transplantation in the US: outcomes of national survey. *Ann Surg.* 2004; 239: 172–181.
61. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG *et al.* One hundred in situ split-liver transplantations: a single centre experience. *Ann Surg.* 2003; 238: 496–505.
62. Azoulay D, Castaing D, Adam R *et al.* Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes. *Ann. Surg.* 2001; 233: 565–574.
63. Dulundu E, Sugawara Y, Sano K *et al.* Duct-to-duct biliary reconstruction in adult living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 574–570.
64. Gondolesi GE, Varotti G, Florman SS *et al.* Biliary complications in 96 consecutive right lobe living donor transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1842–1848.
65. Maluf DG, Stravitz RT, Cotterell AH *et al.* Adult living donor versus deceased donor liver transplantation: a six-year single center experience. *Am J Transplant.* 2005; 5: 149–156.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

lek. Anna Stańczyk
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego
Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej
ul. Francuska 20–24, bud. 4
40–027 Katowice

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.08.2011 r.