



Салимов У.Р.¹✉, Ковалев А.А.², Стома И.О.², Федорук А.М.¹, Руммо О.О.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Анализ факторов, влияющих на отдаленную выживаемость после трансплантации печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала и анализ, написание статьи – Салимов У.Р.; обработка данных и статистический анализ – Ковалев А.А.; дизайн исследования – Стома И.О.; редактирование и анализ – Федорук А.М.; редактирование и контроль исследования – Руммо О.О.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 05.06.2023

Принята: 09.08.2023

Контакты: ussalimov@gmail.com

Резюме

Введение. Трансплантация печени сегодня является одним из самых эффективных способов лечения диффузных поражений печени, позволяющим достичь 90 и 77% годичной и пятилетней выживаемости. Однако даже после успешной трансплантации печени выживаемость пациентов может быть существенно компрометирована различными факторами. Максимальное увеличение выживаемости пациента и аллотрансплантата после трансплантации печени важно с точки зрения как самого лечения, так и рационального и максимально эффективного использования органов. В этой связи нами был проведен собственный анализ отдаленной выживаемости пациентов после перенесенной трансплантации печени с позиции наиболее значимых триггерных факторов, влияющих на отдаленную выживаемость.

Цель. Изучить отдаленную выживаемость пациентов после трансплантации печени, определив значимые факторы риска ее снижения.

Материалы и методы. Дизайн собственного анализа выживаемости пациентов был сформирован как проспективный, открытый, популяционный, зарегистрированный в 2020 г. и продлившийся до ноября 2022 г. Первичную группу составили 54 пациента. После применения критериев исследования 39 пациентов были исключены из последующего анализа. Группу исследования составили 15 пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу хронических прогрессирующих заболеваний печени. Возраст пациентов варьировал от 20 до 65 лет (Mean 38,2; SD±10,2); по полу распределение было следующим: 3 женщины и 12 мужчин. Период наблюдения продолжался от момента проведения трансплантации печени и до момента публикации данных материалов или гибели пациента.

Результаты. В зависимости от нозологического распределения проведенный анализ показал наиболее высокую отдаленную выживаемость для пациентов, страдающих вирусными гепатитами, – 66%. Для пациентов с развившимся острым отторжением трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде отдаленная



выживаемость была хуже, составив 62,5 против 85,7% у пациентов без отторжения. Развитие в раннем посттрансплантационном периоде эпизода бактериальной инфекции также снижало отдаленную выживаемость, которая составила 50 против 81,8% у пациентов без эпизода бактериальной инфекции. Ранняя посттрансплантационная выживаемость не отличалась между группами пациентов с саркопенией и без нее, однако годовичная выживаемость была существенно ниже в группе пациентов с наличием саркопении, составив 66,6 против 77%, что имеет большое практическое и академическое значение.

Заключение. Острое отторжение трансплантата печени, наличие бактериальной инфекции и саркопении могут быть определены как независимые факторы риска низкой отдаленной выживаемости пациентов после трансплантации печени, однако дальнейшие исследования, основанные на большой выборке пациентов и носящие рандомизированный контролируемый характер, крайне необходимы сегодня.

Ключевые слова: трансплантация печени, острое клеточное отторжение, бактериальная инфекция, саркопения, цирроз печени

Salimov U.¹✉, Kovalev A.², Stoma I.², Fedoruk A.¹, Rummo O.¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Evaluation of Factors Affecting Long-Term Survival after Liver Transplantation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, data collection, and manuscript writing – Salimov U.; data processing and statistical analysis – Kovalev A.; study design – Stoma I.; analyses and editing – Fedoruk A.; editing and study control – Rummo O.

Funding: the authors declare no special funding (grants and other types of research funding).

Submitted: 05.06.2023

Accepted: 09.08.2023

Contacts: ussalimov@gmail.com

Abstract

Introduction. Liver transplantation is one of the most effective methods available in the treatment of chronic liver disease, which allows to achieve 90 and 77% 1- and 5-year survival rates. However, various factors can significantly compromise patient survival even after successful liver transplantation. Maximizing patient and allograft survival after liver transplantation is important both from the point of view of the treatment itself and the rational use of organs. In this regard, we conducted our own prospective analysis of long-term survival in patients after liver transplantation from the standpoint of the most significant trigger factors affecting long-term survival.

Purpose. evaluation of long-term survival of patients after liver transplantation, identifying significant risk factors for its decline.

Materials and methods. The study design was formed as a prospective, population-based, registered in 2020 and lasting until November 2022. The primary group consisted

of 54 patients who underwent liver transplantation. After applying of the study criteria – 39 patients were withdrawn. The study group consisted of 15 patients who underwent liver transplantation for chronic liver diseases. Patient's age ranged from 20 to 65 years (Mean 38.2; SD±10,2); by gender, the distribution was as follows: 3 women and 12 men. The observation period lasted from the moment of liver transplantation up until the moment of publication or death.

Results. Depending on the nosological distribution, the analysis showed the highest long-term survival for patients suffering from liver cirrhosis caused by viral hepatitis – 66%. Long-term survival was worse for patients who developed acute graft rejection in the early post-transplant period, 62.5% versus 85.7% in patients without rejection. Development of bacterial infection in the early post-transplant period also reduced long-term survival 50 versus 81.8% in patients without an episode of bacterial infection. Early post-transplant survival did not differ between groups of patients with and without sarcopenia, however, one-year survival was significantly lower in the group of patients with sarcopenia, resulting in 66.6 versus 77%. Obtained results can be considered of great practical and academic importance, due to the lack of similar studies.

Conclusion. Acute liver transplant rejection, the presence of bacterial infection, and sarcopenia can be identified as independent risk factors for poor long-term survival in patients after liver transplantation. At the same time, further studies conducted on the basis of bigger cohorts and randomized control design are strongly needed today.

Keywords: liver transplantation, acute cellular rejection, bacterial infection, sarcopenia, liver cirrhosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) сегодня является одним из самых эффективных способов лечения диффузных поражений печени, позволяющим достичь 90 и 77% годичной и пятилетней выживаемости [1–4]. Однако даже после успешной ОТП выживаемость пациентов может быть существенно компрометирована различными факторами [5, 6]. Последние включают возраст пациента, низкий индекс массы тела, глубину декомпенсации функционального резерва печени, наличие сопутствующих заболеваний, тяжелое ишемически-реперфузионное поражение и др.

В свою очередь, максимальное увеличение выживаемости пациента и аллотрансплантата после ОТП важно с точки зрения как самого лечения, так и рационального и максимально эффективного использования органов [7].

Однако среди факторов, наиболее значимо влияющих на показатели выживаемости, многие авторы обозначают развитие бактериальных инфекций, тяжелое ишемически-реперфузионное поражение, острое отторжение трансплантата печени, возникающие в раннем посттрансплантационном периоде [5, 7–10]. В то же время исследований, рассматривающих влияние осложнений раннего посттрансплантационного периода на результаты отдаленной выживаемости и прицельно оценивающих потенциальное влияние ранних осложнений на отдаленные результаты, по-прежнему недостаточно [7].



К тому же заслуживающей внимания может считаться гипотеза влияния саркопении на выживаемость пациентов после ОТП. Так, значимым событием в этом отношении стало представление в 2015 г. измененной, всемирно известной прогностической шкалы MELD. Авторы исследования предложили новую шкалу на основании изучения тяжести саркопении у пациентов, находящихся в листе ожидания ОТП, назвав модифицированную шкалу MELD-Sarcopenia [11]. Авторы работы указывали, что среди пациентов с саркопенией, находящихся в листе ожидания, медиана выживаемости статистически значимо отличалась от пациентов, у которых саркопения не была диагностирована (20 ± 3 против 95 ± 24 месяца, $p < 0,001$).

Однако спустя 8 лет данная шкала так и не нашла распространения. Кроме того, по мнению авторов из Нидерландов, опубликовавших результаты собственного исследования корреляционной взаимосвязи саркопении и MELD, результаты работ, посвященных применению шкалы MELD-Sarcopenia, не лишены значимых ограничений, среди которых относительно небольшая выборка пациентов, перенесших трансплантацию печени, включенных в исследование, и разность сравниваемых когорт [12, 13]. В свою очередь, диагностика саркопении сама по себе по-прежнему сопряжена с некоторыми трудностями, однако большинство авторов отводят ведущую роль в качестве диагностического инструмента применению КТ-методик [14]. В свою очередь, результаты исследований, посвященных изучению влияния саркопении на отдаленную выживаемость после ОТП, еще более противоречивы.

Учитывая вышесказанное, нами был проведен собственный анализ отдаленной выживаемости пациентов после перенесенной ОТП с позиции наиболее значимых триггерных факторов: бактериальных инфекционных осложнений, острого отторжения трансплантированной печени, саркопенического поражения реципиента на момент трансплантации и в зависимости от этиологии поражения печени.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить общую отдаленную выживаемость пациентов после трансплантации печени, определив значимые факторы риска ее снижения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн собственного анализа выживаемости пациентов с саркопенией и без нее был сформирован как проспективный, открытый, популяционный, зарегистрированный в 2020 г. и продлившийся до ноября 2022 г. Исследование было проведено в соответствии с декларацией Helsinki и декларацией Istanbul. Исследование было одобрено этическим комитетом МНПЦХТИГ.

Критериями включения были ортотопическая трансплантация печени, возраст от 18 до 75 лет.

Критериями исключения были родственная трансплантация печени, ретрансплантация печени, наличие сопутствующего сахарного диабета либо другого хронического эндокринного заболевания, наличие онкологического заболевания и ОТП по поводу гепатоцеллюлярного и/или холангиоцеллюлярного рака, зарегистрированное тяжелое ишемически-реперфузионное поражение после ОТП.

Первичную группу анализа составили 54 пациента. После применения критериев исследования 39 пациентов были исключены из последующего анализа.

Группу исследования составили 15 пациентов, возраст которых варьировал от 20 до 65 лет (Mean 38,2; SD±10,2); по полу распределение было следующим: 3 женщины и 12 мужчин. Период наблюдения продолжался от момента проведения ОТП и до момента публикации данных материалов или гибели пациента. Все пациенты на момент включения в анализ состояли в листе ожидания с диагнозом «хроническое прогрессирующее заболевание печени».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая выживаемость пациентов

Период наблюдения продолжался до 820-го дня посттрансплантационного периода. Общая выживаемость к этому периоду составила 0,73 (73%). Наиболее длительным периодом наблюдения (без наступления исхода) характеризовался пациент, которому трансплантация печени была проведена в результате хронической болезни печени криптогенной этиологии. Примечательно, что именно данный пациент был оперирован с диагностированной в предтрансплантационный период саркопенией и развившимся в раннем посттрансплантационном периоде острым отторжением трансплантата (рис. 1).

Выживаемость в зависимости от нозологического распределения

Анализ отдаленной выживаемости пациентов согласно распределению по этиологическому признаку показал наиболее высокую выживаемость пациентов, страдающих вирусными гепатитами (выживаемость за период наблюдения составила 66%). При этом худшая отдаленная выживаемость была определена у пациентов,

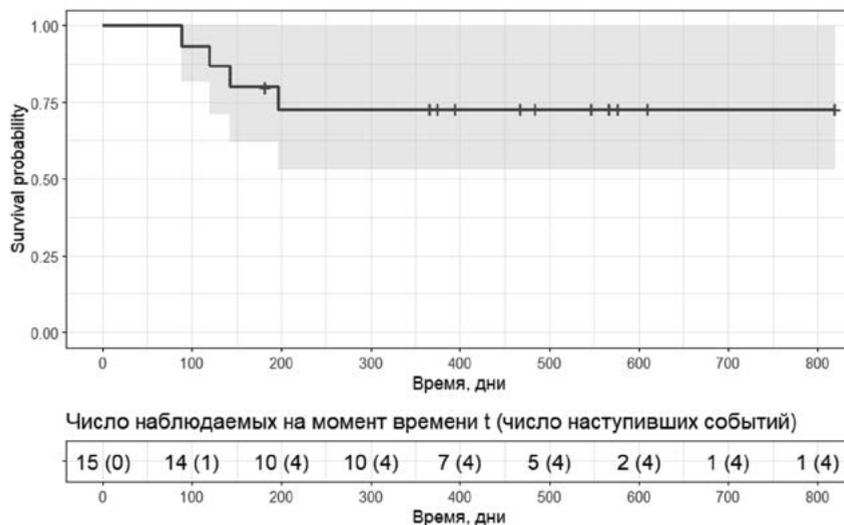


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов после трансплантации печени (общая выживаемость за весь период наблюдения составила 73%)

Fig. 1. Overall survival of patients after liver transplantation (overall survival over the entire follow-up period was 73%)

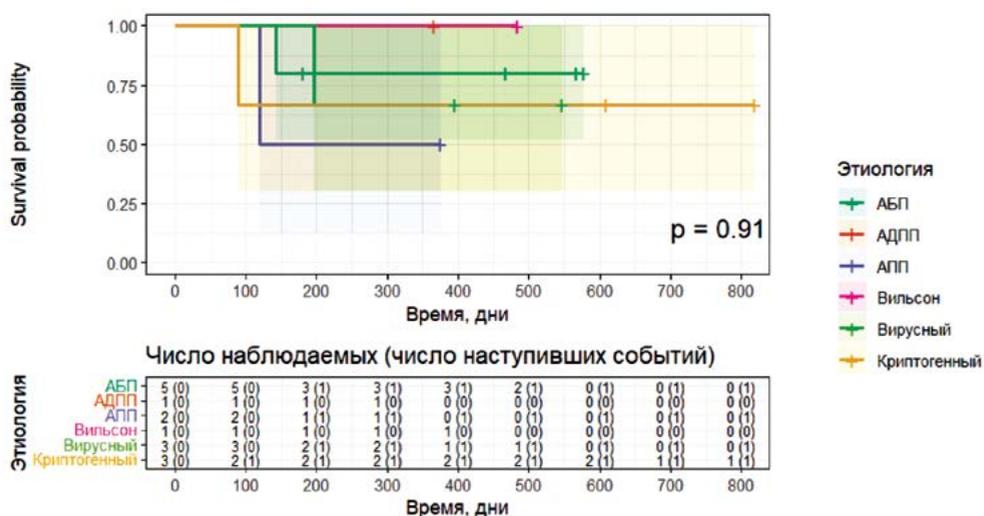


Рис. 2. Выживаемость пациентов после трансплантации печени в зависимости от этиологического фактора развития заболевания печени: АБП – алкогольная болезнь печени; АДПП – аутосомно доминантный поликистоз печени и почек; АПП – аутоиммунная патология печени; Вильсон – болезнь Вильсона – Коновалова; вирусный – цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита
Fig. 2. Survival of patients after liver transplantation, depending on the etiological factor in the development of liver disease: АБП – alcoholic liver disease; АДПП – autosomal dominant polycystic liver and kidney; АПП – autoimmune liver pathology; Вильсона – Wilson’s disease; вирусный – liver cirrhosis due to chronic viral hepatitis

страдающих аутоиммунной патологией печени (выживаемость за период наблюдения составила 50%).

В целом выживаемость составила: для вирусных гепатитов – 66%; аутоиммунной патологии печени – 50%; Вильсона – Коновалова – 100%; криптогенной этиологии – 66%; алкогольной болезни печени – 80%; аутосомно доминантного поликистоза печени и почек – 100%. При этом значимых различий выживаемости между группами не выявлено ($p_{\log\text{-rank}}=0,91$). Однако следует отметить небольшую выборку пациентов. Распределение выживаемости пациентов в зависимости от этиологического фактора представлено на рис. 2.

Отторжение трансплантата

Полученные нами результаты были идентичны с общеизвестными данными и в отношении выживаемости пациентов с развившимся в раннем посттрансплантационном периоде острым отторжением трансплантата печени. Отдаленная выживаемость для последних была хуже, составив 62,5 против 85,7% у пациентов без отторжения трансплантата (рис. 3).

Следует отметить, что полученные данные коррелируют с многочисленными опубликованными исследованиями и не могут считаться новыми.

В свою очередь, интересные результаты были получены по выживаемости пациентов в зависимости от наличия и отсутствия бактериальной инфекции и саркопении.

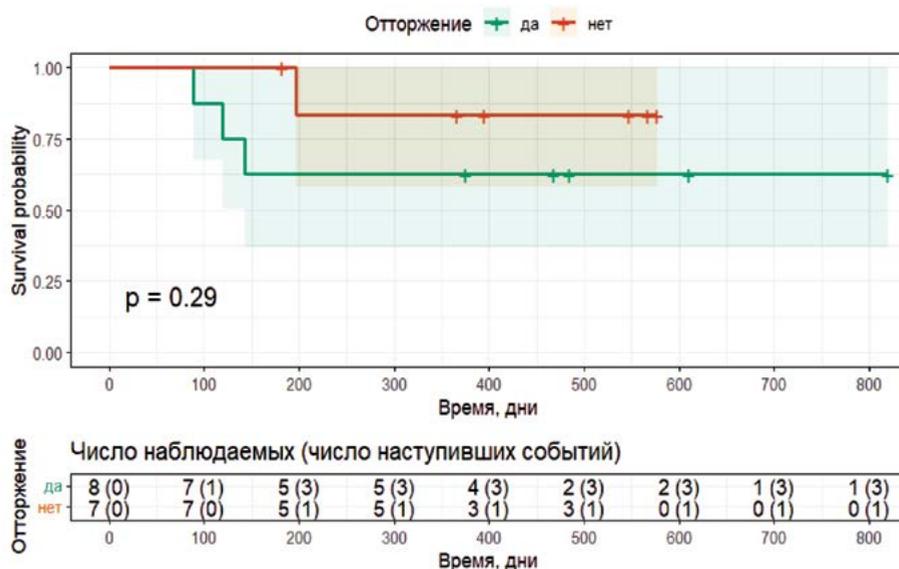


Рис. 3. Выживаемость пациентов после трансплантации печени в зависимости от развития острого отторжения трансплантата (выживаемость в группе с отторжением и без него составила 62,5 и 85,7% соответственно)

Fig. 3. Patients' survival after liver transplantation depending on the acute graft rejection (survival in the rejection and non-rejection groups was 62.5 and 85.7%, respectively)

Бактериальная инфекция

Так, отдаленная выживаемость пациентов, у которых ранний посттрансплантационный период осложнен развитием бактериальной инфекции одного из классов «большой четверки», была существенно хуже, чем у пациентов без осложненного по инфекции посттрансплантационного периода. Для пациентов с бактериальной инфекцией медиана выживаемости составила 143 дня, при этом общая выживаемость в группе была 50%. Для пациентов без бактериальной инфекции выживаемость составила 81,8% (рис. 4).

Саркопения

Еще более интересными представляются результаты отдаленной выживаемости у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия саркопии. Так, было определено, что ранняя посттрансплантационная выживаемость не отличалась между группами пациентов с саркопией и без нее, однако годовичная выживаемость была ниже в группе пациентов с наличием саркопии, составив 66,6%. Из рис. 5 видно, что саркопения, диагностированная у пациентов в предтрансплантационном периоде, имеет тенденцию к влиянию на результаты ТП, однако дальнейшие исследования в этой области, основанные на большей выборке пациентов, являются необходимыми для установления этого факта.

И хотя полученные данные не имели статистической значимости ($p_{\log\text{-rank}}=0,48$), что может быть объяснено жесткими критериями включения в анализ, необходимыми для полноценного прослеживания отдаленной выживаемости без «потери»

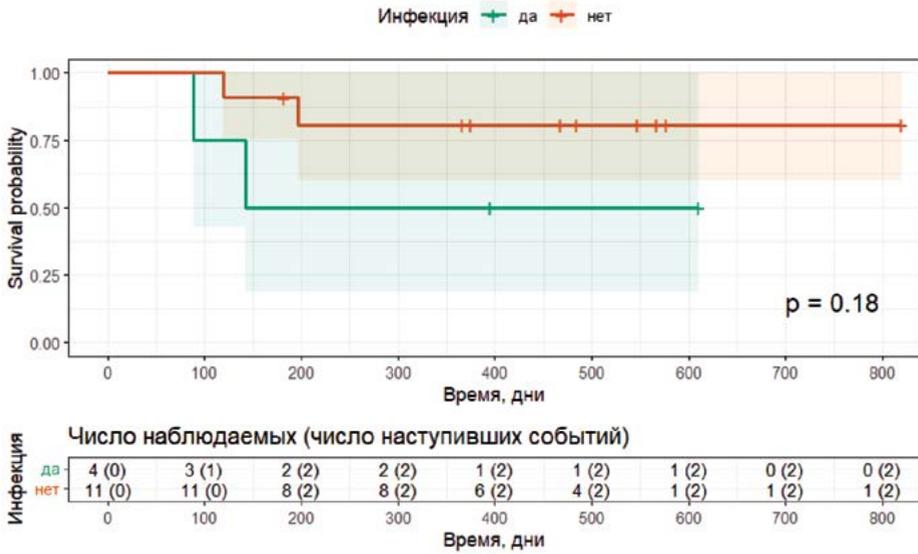


Рис. 4. Выживаемость пациентов после трансплантации печени в зависимости от развития бактериальной инфекции в раннем предтрансплантационном периоде (медиана выживаемости в группе с инфекцией составила 143 дня, общая выживаемость 50%; для пациентов без бактериальной инфекции выживаемость составила 81,8%)

Fig. 4. Patients' survival after liver transplantation depending on bacterial infection development in the early pre-transplant period (median survival in the infection group 143 days, overall survival 50%; among patients without bacterial infection, survival was 81.8%)

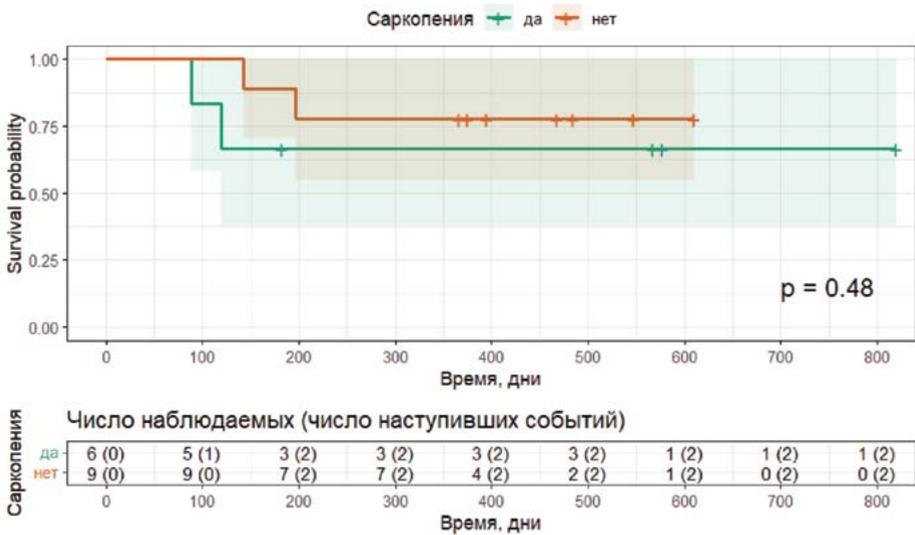


Рис. 5. Выживаемость пациентов после перенесенной ОТП с учетом наличия или отсутствия синдрома саркопении

Fig. 5. Survival of patients after liver transplantation, with or without sarcopenia syndrome

пациентов, вышедших из-под наблюдения, результаты анализа позволяют утверждать, что наличие саркопении и бактериальной инфекции является независимым фактором риска сниженной отдаленной выживаемости пациентов после трансплантации печени.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от нозологического распределения анализ отдаленной выживаемости показал наиболее высокую выживаемость для пациентов, страдающих вирусными гепатитами (выживаемость за период наблюдения составила 66%). При этом худшая отдаленная выживаемость была определена у пациентов, страдающих алкогольным циррозом печени (выживаемость за период наблюдения составила 50%). Данные результаты коррелируют с опубликованными работами других авторов. Так, известно, что наиболее неблагоприятные результаты в отношении отдаленной выживаемости встречаются среди пациентов, страдающих алкогольным циррозом печени, что объясняется генерализованным токсическим воздействием этанола на организм [15].

В то же время, согласно последним исследованиям, острое отторжение трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде не влияет на отдаленную выживаемость реципиентов [16–18].

Однако данные нашего анализа показали, что отдаленная выживаемость среди пациентов с эпизодом острого отторжения трансплантата печени была хуже, чем в группе пациентов без отторжения, составив 62,5 против 85,7% соответственно. Мы объясняем этот факт малой выборкой пациентов в нашей когорте и необходимостью проведения дальнейших исследований в этом направлении.

В свою очередь, отдаленная выживаемость пациентов, у которых ранний посттрансплантационный период был осложнен развитием бактериальной инфекции, была существенно хуже, чем у пациентов без осложненного по инфекции посттрансплантационного периода, составив для пациентов с бактериальной инфекцией 50% против 81,8% для пациентов без осложненного по бактериальной инфекции постоперационного периода.

Кроме того, интересными представляются нам результаты анализа отдаленной выживаемости у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия саркопении. Ранняя посттрансплантационная выживаемость не отличалась между группами пациентов с саркопенией и без нее, однако годовая выживаемость была существенно ниже в группе пациентов с наличием саркопении, составив 66,6 против 77%. Следует отметить, что данный результат хоть и был основан на относительно небольшой группе пациентов, но заслуживает пристального внимания в силу достаточно вариабельных данных, сообщаемых различными авторами в отношении отдаленной выживаемости пациентов с саркопенией и возможности применения факторов модификации ее развития и прогрессирования в предтрансплантационном периоде.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И хотя полученные данные не имели статистической значимости, что напрямую связано с небольшой когортой пациентов, формирование которой было определено жесткими критериями включения в анализ, результаты исследования позволяют утверждать, что острое отторжение трансплантата в раннем посттрансплантационном



периоде может снижать отдаленную выживаемость пациентов после перенесенной трансплантации печени. Кроме того, данный анализ является одним из немногочисленных исследований, посвященных изучению отдаленной выживаемости после трансплантации печени с позиции анализа влияния различных факторов риска. В результате данные, полученные в отношении влияния саркопении и бактериальной инфекции как независимых факторов риска сниженной отдаленной выживаемости пациентов после трансплантации печени, представляют большой практический и академический интерес.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ancona G, Alagna L, Lombardi A, Palomba E, Castelli V, Renisi G, et al. The Interplay between Gut Microbiota and the Immune System in Liver Transplant Recipients and Its Role in Infections. *Infect Immun*. 2021;89. doi: 10.1128/IAI.00376-21
2. Kim S. Bacterial infection after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20:6211. doi: 10.3748/WJG.V20.I20.6211
3. Salimov UR, Olegovich SI, Aliakseevich KA, Nikolaeвна HT, Mikhailovich FA, Eugenievich SA, et al. Gut microbiota might influence the risk of rejection after liver transplantation. *Journal of Liver Transplantation*. 2023;9:100140. doi: 10.1016/J.LIVER.2023.100140
4. Nazirov FG, Devyatov AV, Babadzhanov AKh, Salimov UR. Evolution of Azigoportal Dissociation Technologies in Prevention of Bleedings of Portal Genesis. *Annals of HPB Surgery*. 2018;23:65–73. doi: 10.16931/1995-5464.2018-1-65-73
5. Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, Galante A, Otto B, Wehmeyer MH, et al. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*. 2017;9:427. doi: 10.4254/wjh.v9.i8.427
6. Salimov UR, Stoma IO, Scherba AE, Fedoruk AM, Kovalev AA, Rummo OO. The «microbiome» of post-liver transplant complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022;24:8–22. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-8-22
7. Alconchel F, Tinguely P, Frola C, Spiro M, Ciria R, Rodriguez G, et al. Are short-term complications associated with poor allograft and patient survival after liver transplantation? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. 2022;36. doi: 10.1111/ctr.14704
8. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, et al. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15:584–593.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.035
9. Shbaklo N, Tandoi F, Lupia T, Corcione S, Romagnoli R, De Rosa FG. Bacterial and Viral Infections in Liver Transplantation: New Insights from Clinical and Surgical Perspectives. *Biomedicine*. 2022;10:1561. doi: 10.3390/biomedicine10071561
10. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver International*. 2019;39:788–801. doi: 10.1111/liv.14091
11. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e102. doi: 10.1038/ctg.2015.31
12. Van Vugt JA, Alferink LJM, Buettner S, Gaspersz MP, Bot D, Darwish Murad S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol*. 2018;68:707–14. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.030
13. Salimov UR, Stoma IO, Fedoruk DA, Kovalev AA, Scherba AE, Rummo OO. Sarcopenia in chronic liver disease, can we predict complications? *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14:408–20. doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-4-408-420
14. Feruz G, Nazirov NM, Djuraeva NT, Vakhidova O, Avazxonovich O, Ravshanovich U, et al. Diagnostic informativity of the volume MDCT-angiography and MR-cholangiography in the pre-and intraoperative periods for the examination of donors of a liver fragment. *J Life Sci Biomed*. 2019. doi: 10.36380/scil.2019.jlsb24
15. Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Current concepts and length of sobriety. *Liver Transplantation*. 2004;10:S31–8. doi: 10.1002/lt.20267
16. Mugaanyi J, Tong J, Lu C, Mao S, Huang J, Lu C. Risk factors for acute rejection in liver transplantation and its impact on the outcomes of recipients. *Transp Immunol*. 2023;76:101767. doi: 10.1016/j.trim.2022.101767
17. Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *Journal of International Medical Research*. 2018;46:3979–90. doi: 10.1177/0300060518785543
18. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Sooin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7:358–66. doi: 10.1016/j.jceh.2017.10.003