

doi: 10.3897/bgcardio.26.e54743

ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА КОРОНАРНА АРТЕРИАЛНА БОЛЕСТ ПРИ КАНДИДАТИ ЗА ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Л. Демиревска, И. Даскалов

Клиника по кардиология, Военномедицинска академия – София

CORONARY ARTERY DISEASE RISK ASSESSMENT OF LIVER TRANSPLANT CANDIDATES

L. Demirevska, I. Daskalov

Department of Cardiology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. Сърдечно-съдовите усложнения са основна причина за заболяемост и смъртност при пациентите с краен стадий на чернодробно заболяване, подложени на чернодробна трансплантация (ЧТ). Коронарната артериална болест (КАБ) допринася за голяма част от тях и следователно налага оценка в предоперативния период. Пациентите, чакащи ЧТ, са специална подгрупа, която носи разнородни рискови фактори и има уникални патогенетични и клинични характеристики. Тези пациенти обикновено демонстрират повишен сърдечен дебит и компрометиран отговор на стрес. Понижената системна съдова резистентност и брадикардия също често се наблюдават при цироза и могат да се засилят при използване на бета-блокери. Настоящите неинвазивни тестове, които оценяват за субклинична КАБ, са с ниска чувствителност и променената хемодинамика по време на хирургичната интервенция за ЧТ може да демаскира латентното сърдечно-съдово заболяване в интраоперативния или в непосредствения следоперативен период. Този обзор се фокусира върху разширяващата се информация за диагноза и стратификация на риска за КАБ при кандидатите за ЧТ. Систематичният подход за оценка на предоперативния риск за КАБ при кандидатите за ЧТ може да е полезен за оптимизиране на изхода след ЧТ.

Ключови думи: коронарна артериална болест, чернодробна трансплантация, рискова стратификация

Адрес

за кореспонденция: Доц. д-р Лилия Демиревска, дм, ул. „Г. Софийски“ № 3, 1606 София, e-mail: liliya.demirevska72@gmail.com

Abstract. Cardiovascular complications are a major cause of morbidity and mortality in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation (LT). Coronary artery disease (CAD) contributes to major portion of cardiovascular complications and therefore warrants evaluation in the preoperative period. Patients awaiting LT are a special subgroup that carries heterogeneous risk factors and has unique pathogenic and clinical characteristics. These patients usually demonstrate increased cardiac output and a compromised response to stress. Low systemic vascular resistance and bradycardia are also commonly seen in cirrhosis and can be aggravated by beta-blocker use. Current non-invasive tests that assess for subclinical CAD have low sensitivity, and altered hemodynamics during the LT surgery can unmask latent cardiovascular disease either intraoperatively or in the immediate postoperative period. This review focuses on the expanding body of evidence for diagnosis and risk stratification of CAD in LT candidates. The systematic approach to evaluate preoperative CAD risk in LT candidates may be helpful to optimize post-LT outcome.

Key words: coronary artery disease, liver transplantation, risk stratification

Address for

correspondence: Assoc. Prof. Liliya Demirevska, MD, PhD, 3 G. Sofiyski Str, Bg – 1606 Sofia, e-mail: liliya.demirevska72@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки забележителния диагностичен и терапевтичен напредък през последните десетилетия коронарната артериална болест (КАБ) остава водеща причина за смърт в Европа [1]. В условията на високата значимост на КАБ в общата популация, пациентите с напреднало чернодробно заболяване, чакащи чернодробна трансплантация (ЧТ), са специална подгрупа, която има разнородни сърдечно-съдови рискови фактори и уникални патогенетични и клинични характеристики. Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за ранна смъртност (< 1 година) след ЧТ и третата най-често срещана причина за късна смърт. Честотата на заболяемост е 12,8% в рамките на 30 дни след ЧТ, 22,6% – за неблагоприятни събития ≤ 6 месеца, и 11,8% – за неблагоприятни събития > 6 месеца [2, 3]. При чернодробните заболявания хроничното възпаление и понижената системна съдова резистентност заедно с хиперкинетичната циркулация могат да предразположат към разкъсване на атеросклеротичната плака и развитие на остър коронарен синдром. При повишени метаболитни нужди рискът за това е по-висок. Наличието на симптоми не винаги се определя от степента на коронарна стеноза [4]. Сърдечно-съдовата оценка на кандидатите за ЧТ има за цел да установи интраоперативния риск и непосредствената постоперативна преживяемост, основна част от което е определянето на риска за КАБ и потенциалното въздействие на КАБ върху дългосрочната преживяемост при тези пациенти. Такава оценка преди трансплантацията може да предотврати провеждането на безполезна ЧТ.

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА КАБ И ПРЕДИКТОРИ ЗА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СЪБИТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСТОЯЩА ЧТ

През последните години е установено, че разпространението на КАБ при пациентите с чернодробна цироза е както в общата популация (7,2% срещу 7,9%, $p = 0,646$) и дори по-високо (20% срещу 12%, $p = 0,001$). Едно от възможните обяснения е непрекъснато нарастващият дял на по-възрастните кандидати за ЧТ ≥ 65 години, а напредналата възраст е идентифицирана като рисков фактор за КАБ [5, 6]. Освен това до една трета от възрастните имат съпътстващ захарен диабет тип 2 и повече от половината са с метаболитен синдром (54,9%), което увеличава риска за КАБ [7]. Захарният диабет тип 2 е установен като най-силния независим рисков фактор за КАБ с odds ratio (OR) 1.7-5.5 [5, 8].

Друго обяснение за нарастващото разпространение на КАБ при циротиците е по-голямото раз-

пространение на неалкохолната чернодробна стеатоза в резултат на зачестяване на затлъстяването и захарния диабет тип 2 [9]. Според скорошно проучване повече от половината от пациентите с цироза поради неалкохолна чернодробна стеатоза, подложени на оценка за ЧТ, имат КАБ (52,8%) [8]. Неалкохолният стеатохепатит като етиологичен фактор за цироза е голям рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания между кандидатите за ЧТ. При такива пациенти метаболитните рискови фактори преобладават и КАБ се среща най-често в сравнение с другите етиологии (21,6 срещу 3,3%, $p < 0,05$). Предполагаемият патогенетичен механизъм, по който неалкохолната стеатоза и неалкохолният стеатохепатит потенцират развитието на сърдечно-съдови заболявания, е наличието при тях на системно възпаление, оксидативен стрес, чернодробна инсулинова резистентност, нарушен липиден метаболизъм и ендотелна дисфункция [10]. Метаанализи демонстрират, че неалкохолната мастна чернодробна болест е независимо свързана със субклинична атеросклероза и повишен коронарен калциев скор, оценен чрез компютърна томография (КТ), с повишен риск за изява на инцидентна КАБ, за фатални и нефатални сърдечно-съдови усложнения, в сравнение с тези без такова увреждане [11, 12].

Някои проучвания показват, че пациентите с алкохолно чернодробно заболяване също имат повишен риск за развитие на субклинична атеросклероза. Алкохолното чернодробно заболяване е и идентифицирано като рисков фактор за обструктивна КАБ в няколко проучвания [5, 6]. Доказателствата за разпространението на КАБ при алкохолната цироза обаче са противоречиви. В едно проучване пациентите с алкохолна цироза имат сигнификантно по-ниска честота на тежка КАБ (> 70% стеноза) в сравнение с другите етиологии (2 срещу 13%, $p < 0,05$) [13]. В друго проучване алкохолната цироза и неалкохолният стеатохепатит имат сигнификантно по-висока честота на КАБ, отколкото другите етиологии (31% срещу 27% срещу 2,4%) [6].

Неотдавнашен метаанализ, базиран на 36 проучвания от 51 страни, показва, че инфекцията с вируса на хепатит С също е свързана с повишен риск за сърдечно-съдови инциденти (risk ratio 1,28, 95% CI 1,18-1,39) [14].

Традиционните рискови фактори и етиологията на чернодробното заболяване са най-важните компоненти, чрез които се определя вероятността за наличие на КАБ при кандидатите за ЧТ. Най-значимите рискови фактори за КАБ са възраст > 50 години, захарен диабет тип 2, артериална хипертония (АХ), дислипидемия, тютюнопушене, анамнеза за сърдечно-съдови заболявания и левокамерна (ЛК) хипертрофия. Други рискови фактори са мъжкият

пол и фамилната анамнеза за КАБ [5]. В допълнение, важен рисков фактор е влошената бъбречна функция, която е независим предиктор за сигнификантна КАБ при циротиците и е асоциирана със сърдечни усложнения след ЧТ (hazard ratio [HR] 2,19, 95% confidence interval [CI] 1,25-3,85) [15].

Най-силните и постоянни независими предиктори за сърдечно-съдови събития след ЧТ са напредналата възраст, анамнезата за сърдечно-съдово заболяване преди трансплантацията, последвани от находки от ехокардиографията (ЕхоКГ) преди ЧТ и асимптомното повишаване на серумния тропонин [3]. Първоначални малки проучвания показват много висок риск от ранна и късна заболяемост и смъртност след ЧТ сред пациентите с доказана КАБ преди ЧТ. Последващи анализи на по-големи кохорти не потвърждават тези резултати, ако пациентите с КАБ са били подходящо лекувани [16, 17]. Кохортно проучване, включващо 630 пациенти, претърпели СКАГ и коронарна интервенция (когато е показана) преди ЧТ, отбелязва подобна преживяемост след ЧТ при пациенти със и без обструктивен КАБ (дефинирана като $\geq 50\%$ стеноза на един или повече съдове). Резултатите се запазват след коригиране на рисковите фактори за донор и реципиент [16]. Тежестта на КАБ също не повлиява преживяемостта, ако е извършена реваскуларизация. Тази констатация е потвърдена от друго проучване, което също съобщава за подобна преживяемост след ЧТ, независимо от броя на сърдечно-съдовите рискови фактори или тежестта на КАБ при средно проследяване от 4 години при извършена реваскуларизация [17].

ТЕСТОВЕ ЗА СКРИНИНГ И ДИАГНОЗА НА КАБ ПРИ КАНДИДАТИТЕ ЗА ЧТ

Според последните препоръки на *European Society of Cardiology* (ESC) от 2019 г. за диагноза и поведение при хронични коронарни синдроми или при съмнение за КАБ диагностичният подход следва няколко стъпки.

Стъпка 1. Оценка на симптомите и белезите за евентуално наличие на остър коронарен синдром.

Стъпка 2. При липса на нестабилност се оценява общото състояние и качеството на живот, съпътстващите заболявания, които може да повлияят на терапевтичните решения.

Стъпка 3. Базова оценка на левокамерната функция с ЕхоКГ. ЕхоКГ се препоръчва при всички пациенти за изключване на алтернативни причини за ангина, за оценка на кинетиката на стените и на фракцията на изтласкване на ЛК (ЛКФИ) и за оценка на диастолната функция като част от рисковата стратификация.

При **стъпка 4** се определя предтестовата вероятност (pre-test probability – РТР) и клиничната вероятност за обструктивна КАБ.

Стъпка 5. На базата на РТР се взема решение за инвазивно или неинвазивно изследване на коронарните съдове.

Стъпка 6. При установяване на обструктивна КАБ се прави оценка на риска [27].

РТР се влияе от разпространението на болестта в изследваната популация и от клиничните характеристики (вкл. наличие на сърдечно-съдови рискови фактори) (табл. 1). Главни детерминанти на РТР са възраст, пол и естество на симптомите. При РТР < 5% вероятността за КАБ е много ниска и не се правят допълнителни диагностични тестове. При РТР 5-15% може да се обсъдят някои тестове. Полза от неинвазивните тестове има при РТР > 15%. При рискови фактори за КАБ като фамилна анамнеза, АХ, дислипидемия, захарен диабет, тютюнопушене, които увеличават вероятността за обструктивна КАБ, се използват модификатори за РТР: ЕКГ промени под формата на Q-зъбци, ST-T-промени, ЕхоКГ данни за ЛК дисфункция, находки от стрес-тест, коронарен калциев скор от КТ. При РТР < 15% се смята, че прогнозата е добра, с годишен риск от сърдечно-съдова смърт < 1%, и е безопасно да се отложат рутинните диагностични тестове [18].

Клиничната вероятност се базира на РТР, рисковите фактори за КАБ и резултатите от неинвазивните тестове (фиг. 1). При висока клинична вероятност за КАБ, при симптоми, които не отговарят на лечението или при типична ангина при ниско ниво

Таблица 1. Определяне на РТР според ESC

Възраст	Типична		Атипична		Неангинозна		Задух	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

на натоварване и индикатори за висок риск от неинвазивните изследвания се провежда СКАГ [18].



Фиг. 1. Детерминанти на клиничната вероятност за обструктивна КАБ [18]

В препоръките за сърдечна оценка на кандидатите преди бъбречна трансплантация и ЧТ на *American Heart Association* (AHA) и *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) неинвазивен стрес-тест се препоръчва при пациенти без активно сърдечно състояние, базирано на тежестта на рисковите фактори за КАБ [19]. Препоръчва се тестване при наличие на ≥ 3 рискови фактора, защото тогава тестът има добра чувствителност и специфичност (75% и респективно 77%) за откриване на тежка КАБ и е свързан с лош сърдечно-съдов изход след ЧТ (HR 2,39, $p = 0,044$) [19, 20]. Други проучвания показват, че наличието на ≥ 2 рискови фактора и дори ≥ 1 фактор е свързано с по-висока вероятност за тежка ангиографски доказана КАБ [21].

Какъв неинвазивен тест е подходящ при циротиците и има ли разлики спрямо общата популация? Европейските препоръки дават предимство на образните стрес-тестове в общата популация [18]. Препоръките на АНА/ACCF съветват за провеждане на неинвазивни стрес-тестове при пациенти с ≥ 3 рискови фактора, но не уточняват кой тест да се избере (Клас IIb, Ниво на доказателства C) [19]. *American Association for the Study of Liver Diseases* препоръчва рисковата стратификация чрез фармакологичен ЕхоКГ стрес-тест като първоначален тест при кандидатите за ЧТ [22]. Стандартният тест с физическо натоварване рядко се използва при циротиците, защото те са с лош функционален капацитет. Поради това се предпочитат образните стрес-тестове. През 2014 г. препоръките за периперативна оценка преди несърдечна хирургия АСС/АНА съветват провеждане на образен стрес-тест за пациенти с лош или неизвестен функционален капацитет преди извършване на високорисковата хирургия (Клас IIb, Ниво на доказателства C) [23].

НЕИНВАЗИВНИ ТЕСТОВЕ ЗА ОЦЕНКА НА КАБ ПРИ КАНДИДАТИТЕ ЗА ЧТ

Оценката на кандидата за ЧТ започва с 12-канална ЕКГ, чрез която се търсят изходни нарушения и удължаване на QT-интервала. Последва се от ЕхоКГ в покой за оценка: на ЛК структура и функция, на десните сърдечни кухини и налягания и на състоянието на клапния апарат.

Стрес-ЕхоКГ тестът представлява провеждане на двуразмерна ЕхоКГ по време на стрес под формата на физическо натоварване или чрез медикаменти (катехоламини и вазодилатори), които повишават сърдечната честота. С този тест може да се оценят средностепенни коронарни лезии и може да се различи витален миокард от цикатрикс, т.е. може да се предскажат ползите от извършването на реваскуларизация. При фармакологичния стрес-ЕхоКГ тест като стресор най-широко се използва *dobutamine*. Първоначалните проучвания за оценка на точността на добутаминовата стрес-ЕхоКГ са показали добра чувствителност при пациентите с цироза (75-100%) [24]. По-нови анализи оспорват тези открития. Според тях методът не е достатъчно чувствителен за откриване на обструктивна КАБ при тази популация. Съвкупният анализ на проучвания за точност показва ниска чувствителност – 32%, и умерена специфичност – 78%, положителна прогнозна стойност – 37%, и отрицателна прогнозна стойност – 75% [25]. Няма разлика в точността на този тест, когато пациентите са стратифицирани въз основа на рискови фактори, въпреки че други съобщения показват отлична специфичност и 100% положителна прогнозна стойност с трайно ниска чувствителност 13% и умерена негативна прогнозна стойност 68% при пациенти с ≥ 3 рискови фактора и негативна прогнозна стойност 98-100% при липса на каквито и да е сърдечно-съдови рискови фактори [13, 26].

Най-големите недостатъци на добутаминовия стрес-тест е невъзможността на 5 до 49% от пациентите с цироза да достигнат 85% от максимално предвидената за възрастта сърдечна честота, което прави теста недиагностичен [25, 26, 27]. Това може да се обясни с понижената системна съдова резистентност и брадикардия, които често се наблюдават при цироза, с честата употреба на неселективни бета-блокери за превенция на варикозното кървене и с хронотропната недостатъчност с притъпен отговор на стрес при циротиците [27]. От пациентите с недиагностичен добутаминов стрес-тест 50-81% са на лечение с неселективен бета-блокери и те по-често не могат да достигнат прицелната сърдечна честота в сравнение с неприемащите бета-блокери (64 срещу 27%, $p < 0,05$). Тежестта на чернодробното заболяване не е рисков фактор за това [27].

Спирането на терапията с бета-блокери за 48 часа преди теста не повлиява достигнатата максимална сърдечна честота [28]. Други причини за ранно преустановяване на теста – като хипотония, аритмии и гръдна болка, са докладвани при до 28% от пациентите [27]. Допълнителни недостатъци на метода са, че невинаги качеството на образа и акустичният прозорец са оптимални. Изследването е силно зависимо от оператора и е до известна степен субективно. Въпреки това има множество предимства като ниска цена, широка разпространеност и липса на радиационно облъчване. В сравнение със стрес-ЕКГ теста стрес-ЕхоКГ тестът идентифицира повече пациенти като лица с нисък риск и по-малко като такива с междинен и висок риск, и така води до по-малко излишни СКАГ и реваскуларизации [29].

Стрес-ЕхоКГ тестът доставя независима прогностична информация над клиничните рискови фактори и параметрите на стрес-теста за прогнозиране на общата смъртност, сърдечната смърт и съставните крайни точки в общата популация. При позитивен тест за исхемия едногодишният риск за големи събития (нефатален миокарден инфаркт и смърт по всички причини) може да се определи като умерен (1-3% на година) и висок (> 10%). Общата смъртност е най-висока при пациентите с позитивен тест и провеждана терапия. От значение са тежестта на индуцираната исхемия (хипо-, акинезия, дискинезия), обширността (броя на диссинергичните сегменти), времето до изявата, провежданата антиисхемична терапия по време на теста [30, 31].

Няколко проучвания оценяват прогностичната стойност на добутаминовия стрес-тест за ранни и късни сърдечно-съдови събития след ЧТ. Положителният тест не корелира с периперативните сърдечни събития, докато нормалният тест има добра отрицателна прогностична стойност [28, 32, 33]. Невъзможността за постигане на двойно произведение > 16 333, заедно с MELD > 24 или невъзможността за достигане на субмаксимална сърдечна честота предсказва сериозни сърдечни усложнения в рамките на 4 месеца след ЧТ [32].

Към диагностичния алгоритъм освен ЕхоКГ може да се добави *ултразвуково изследване на каротидните артерии* за откриване на атеросклеротични плаки, което увеличава вероятността за откриване на КАБ при последващите диагностични тестове [18]. Няма проучване, което е насочено точно към кандидатите за ЧТ.

Миокардният перфузионен образен метод с миокардна контрастна ЕхоКГ изследва нарушенията в миокардната кинетика и кръвотока в микроциркулацията в покой и по време на натоварване. Този метод подобрява капацитета за откриване на КАБ. Две проучвания оценяват прогностичната му

стойност след ЧТ [34]. Всички пациенти с установени нарушения в миокардната кинетика имат и перфузионни дефекти на ниво микроциркулация, но някои са само с перфузионни дефекти. Нарушената микроциркулационна перфузия е независим предиктор за усложнения (HR 7,7) и е свързана с 2,4 пъти по-висок риск за смърт след ЧТ [35].

Миокардната перфузионна сцинтиграфия предоставя важна информация за размера на миокардния инфаркт, за степента на зашеметен и хиберниран миокард, за величината на индуцируемата миокардна исхемия и за ЛК функция и обеми. Използват се тракери – радиофармацевтици или радиомаркирани лекарства, които се инжектират интравенозно и навлизат в жизнеспособни клетки (миоцити, автономни неврони) или се свързват с клетъчни рецептори или други мишени. При разпадането си радиофармацевтиците излъчват гама-лъчи, които се улавят от детекторите в специализирани скенери: еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) и позитрон-емисионна томография (PET). Различни протоколи провокират стрес чрез физическо натоварване или чрез фармакологични стресори: adenosine, dipyridamole, dobutamine. Миокардните перфузионни дефекти се развиват при коронарна стеноза над 50% и стават прогресивно по-тежки с увеличаване на стенозата. Като всички стрес-изобразителни техники, перфузионната сцинтиграфия също има по-значима предсказваща стойност за наличие на КАБ от стрес-ЕКГ теста в общата популация. Стрес-индуцираните нарушения в кинетиката или обратимите перфузионни дефекти, отговарящи на $\geq 10\%$ от общия ЛК миокард, се означават като умерена и като тежка исхемия и са свързани с висока честота на сърдечно-съдови събития (годишна честота за сърдечно-съдова смърт или миокарден инфаркт > 3%) [18].

Повечето проучвания за точност за диагноза на КАБ при кандидатите за ЧТ показват, че SPECT има ниска чувствителност (35-62%), с изключение на едно проучване, демонстриращо чувствителност 100%, но с ниска специфичност и висок брой фалшивоположителни тестове [36, 37]. Ниската чувствителност на SPECT се отдава на понижена системна съдова резистентност при циротиците и неспособността за достигане на допълнителна вазодилатация при стрес, а високият брой фалшивоположителни тестове се дължат на дисфункция на сърдечната микроциркулация и артефакти на долната миокардна стена при наличие на асцит и/или спленомегалия. Негативната прогностична стойност на SPECT за ранна и късна оценка след ЧТ за сърдечно-съдови усложнения е отлична, с негативна предсказваща стойност 91% за ранни и 96% за късни инциденти [38].

Миокардното перфузионно изобразяване чрез PET превъзхожда SPECT за установяване на КАБ по отношение на качеството на изображението, сигурността на интерпретацията и диагностичната точност, но е по-скъпо и не толкова достъпно [18, 39]. На този етап няма проучвания, насочени към циротиците.

Коронарен калциев скор и коронарна КТ (КТА). Изобразяването на коронарните артерии при сърдечна КТ може да се извършва без инжектиране на контрастно вещество (коронарен калциев скор) или след интравенозно инжектиране на йод-контрастно вещество (КТА). Коронарният калциев скор оценява коронарната калцификация в единици по метода на Agatston. Количеството калций корелира приблизително с общия обем на атеросклеротичните плаки в коронарните артерии, но корелацията със степента на стесняване на лумена е слаба. Дори при тежка калцификация не е задължително наличието на стеноза на лумена и „нулевият“ калциев скор не може да се използва за изключване на коронарни артериални стенози при симптомни индивиди, особено при лица в млада възраст и с остра симптоматика. При КТА след интравенозно инжектиране на контрастно вещество се визуализира коронарният лумен. Изследването е предимно морфологично и не може да оцени функционалното състояние на стенозата. Стенози от 50-90% не винаги индуцират исхемия, т.е. не са функционално сигнификантни [39].

Коронарният калциев скор се използва за подобряване на оценката на риска при първична профилактика и не се препоръчва за идентифициране на лица с вече установена обструктивна КАБ. КТА подобрява диагностичната сигурност и оптимизира по-нататък поведението при безсимптомни пациенти. Това изследване може да бъде алтернатива на СКАГ, ако друг неинвазивен тест е недиагностичен. Предпочита се при ниска клинична вероятност; характеристики на пациента, позволяващи качество на образа, локален опит и експертиза; при липса на анамнеза за КАБ и при желание за информация за атеросклеротичния процес [18, 39].

Както и в общата популация, този метод е полезен за неинвазивен скрининг при ниско рискови кандидати за ЧТ. Коронарен калциев скор > 400 е независим предиктор за сърдечно-съдови усложнения в рамките на първия месец след ЧТ [40].

В метаанализ на 30 клинични проучвания от 2016 г. се докладва чувствителност 95,6% и специфичност 81,5% за 64-срезовата КТА за откриване на обструктивна КАБ ($> 50\%$ стенози) в общата популация [41]. Наблюдава се ясно стъпаловидно влошаване на прогнозата, свързано с увеличаване на броя на засегнатите от атеросклеротичния процес съдове. Точността на КТА при кандидатите за

ЧТ е сравнена с добутаминовия стрес-ЕхоКГ тест и показва отлична негативна предсказваща стойност от 95% за големи сърдечно-съдови усложнения в рамките на първата година след ЧТ [42]. Подходящи за това изследване са само пациенти, които могат да задържат адекватно дишането, без тежко затлъстяване, с благоприятен калциев скор (напр. Agatston скор < 400) и разпределение, в синусов ритъм и със сърдечна честота ≤ 65 уд./min (за предпочитане ≤ 60 уд./min). КТА е по-слабо надеждна при пациенти с коронарни стенове поради артефактите, причинени от метала, и ограничената пространствена резолюция на КТ. Оценката на коронарните артериални байпас графтове е много точна, докато оценяването на нативните коронарни съдове при предшествваща байпас хирургия е трудно и проявява тенденция към фалшивоположителни находки [39]. При циротиците тестът може да е недиагностичен при над 25% поради невъзможността за задържане на дишането и изходната синусова тахикардия при асцит [44].

Fractional flow reserve (FFR) е златен стандарт за оценка на хемодинамичната значимост на умерените коронарни стенози (50-70%). Обикновено се измерва като част от СКАГ. КТА обаче може да се допълни от „виртуално“ КТ базирано изследване на FFR или стрес-КТ миокардни перфузионни тестове. През последните години се отчитат нарастващи доказателства, че неинвазивната оценка на FFR може да е по-добър предиктор за необходимостта от реваскуларизация или за големи неблагоприятни сърдечни събития отколкото КТА. По този начин ненужната СКАГ може да бъде предотвратена. Отчита се чувствителност 83% и 89% и специфичност 79% и 76% съответно за КТ миокардните перфузионни тестове и за КТ базираното изследване на FFR за откриване на обструктивна КАБ, в сравнение с инвазивното измерване на FFR [39]. Тази техника обаче все още не е проучена при кандидати за ЧТ и не е широко достъпна.

Сърдечният ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) също може да се използва за установяване на структурни сърдечни нарушения, особено при лош акустичен прозорец от ЕхоКГ. Той оценява ЛК функция и характеристиката на миокарда. Чрез използването на късно гадолиниево усилване може да се различи цикатрикс в резултат на миокарден инфаркт от витален миокард. ЯМР е широко приета техника за изобразяване на по-големи съдове, по-специално на каротидните артерии и коремната аорта. Извършва се и стрес ЯМР с приложение на фармакологични стресори, както при стрес-ЕхоКГ теста. Поради ограниченията, свързани с пространствената разделителна способност и продължителното сканиране, коронарното изображение

с ЯМР понастоящем има ограничени индикации в клинична практика, но е много ценно за оценка на аномални коронарни артерии, коронарни аневризми и коронарни байпаси. Скорошни изследвания показват възможността за идентифициране на плака с висока интензивност с неконтрастно T1-натоварено изображение, чийто таргет е мет-хемоглобинът (компонент на кръвоизлив и тромб вътре в плаката) [39]. ЯМР е по-неточен от SPECT, защото стандартните ЯМР апарати изследват само 3 среза от ЛК. Метаанализ на 24 проучвания докладва чувствителност и специфичност за откриване > 50% стеноза, съответно 89% и 72% [45].

Тази техника също още не е проучена при кандидати за ЧТ и не е широко достъпна.

Сравнение между различните неинвазивни образни методи за оценка на КАБ при кандидатите за ЧТ е представено на табл. 2.

ИНВАЗИВНА КОРОНАРНА АНГИОГРАФИЯ

СКАГ е златен стандарт за оценка на КАБ и позволява извършване на перкутанна интервенция при необходимост. СКАГ директно се препоръчва като алтернатива на неинвазивния тест, когато трябва да се диагностицира КАБ при пациенти с висока

Таблица 2. Сравнение между различни неинвазивни образни методи за оценка на КАБ при кандидатите за ЧТ

Техника	Предимства	Недостатъци
Стрес-ЕхоКГ тест	Широк достъп Няма радиационно облъчване Ниска цена Отлична негативна предсказваща стойност за сърдечни събития след ЧТ Едновременна оценка на сърдечната структура и функция в покой	Зависим от акустичния прозорец и от уменията на оператора При лош акустичен прозорец – нужда от контраст Голяма продължителност на изследването > 20-30 min Ниска чувствителност за диагностициране на КАБ с висок процент на недиагностични тестове поради невъзможност за постигане на целева сърдечна честота при пациентите с цироза
SPECT	Широк достъп Обширни данни Отлична негативна предсказваща стойност за сърдечни събития след ЧТ	Висока радиационна експозиция Ниска чувствителност за диагностициране на КАБ с висока степен на фалшивоположителни резултати при асцит
PET	Оценка на кръвотока Могат да бъдат разработени вещества, насочени към почти всеки структурен или патофизиологичен обект на интерес	Висока цена Лоша пространствена резолюция: 4.0-10.0 mm, зависи от тракера Продължително време за сканиране: 60-90 min за натрупване на тракера и 15-30 min/PET легло Висока радиационна експозиция: 6-15 mSv Много ограничена наличност В момента само за изследователски цели Няма проучване при кандидати за ЧТ
ЯМР	Няма радиация Позволява едновременна оценка на сърдечната функция и структура Не се ограничава от коронарното калциране Позволява характеристика на меките тъкани, на коронарни аномалии, на коронарни аневризми и аортокоронарни байпаси	Ограничен достъп и наличност в кардиологията Ограничения във функционалния анализ при аритмии Ограничения при метални импланти и клаустрофобия Висока цена Ограничена пространствена резолюция: 1.0-2.0 mm Голяма продължителност на сканиране: 10-20 min Няма проучване при кандидати за ЧТ
КТА	Кратко време за сканиране: 0.5-10 s Най-добра пространствена резолюция: 0.5-1.0 mm Силни доказателства в подкрепа на използването Подходящ за пациенти със среден риск	Радиация: 1-10 mSv, според протокола Не може да оцени функционалното състояние на стенозата Изисква адекватен контрол на сърдечната честота, ограничения при аритмии и висока сърдечна честота Опасност от контрастна реакция/нефропатия Ограничения при тежка калцификация и при оценка на стентове При циротиците може да бъде недиагностична, поради невъзможността за задържане на дишането при асцит и изходната тахикардия
Коронарен калциев скор	Кратко време за сканиране: 0.5-10 s Ниска цена Ниска радиационна експозиция: < 1 mSv Голяма доказателствена база в подкрепа на прогностичните ползи Подходящ е за пациенти с нисък до среден риск и за първична профилактика Без контраст Ниска доза радиация	Ограничена пространствена резолюция: 1.5-3.0 mm Не се открива некалцирана (потенциално високорискова) плака

клинична вероятност и тежки симптоми, рефрактерни на медикаментозна терапия или типична стенокардия при ниско ниво на натоварване и клинична оценка, която показва висок риск от сърдечно-съдово усложнение. Пациентите с висок риск трябва да бъдат подложени на СКАГ за обмисляне на реваскуларизация, дори и да имат леки или да нямат симптоми. Инвазивната функционална оценка трябва да е налична и да се използва за оценката на стенозите преди реваскуларизацията, освен ако стенозата е високостепенна (> 90%). Липсват ясни насоки за индикациите за СКАГ при кандидатите за ЧТ. Преобладава мнението, че всички с положителен неинвазивен тест, както и лица с предишна анамнеза за КАБ, понижена ЛКФИ < 50% и тези с дългогодишен захарен диабет тип 2, със съпътстващо увреждане на таргентните органи, са показани за СКАГ. Спорно е кои пациенти трябва да бъдат изключени за разглеждане за ЧТ. Според настоящите препоръки абсолютно противопоказание за ЧТ е нереваскуларизирана обструктивна тежка многосъдова КАБ. Скорошни доказателства сочат, че кандидатите за ЧТ без КАБ и с реваскуларизирана КАБ са с подобна преживяемост през първите 2 години независимо от тежестта на заболяването [46].

Въпреки опасенията за кървене като усложнение на СКАГ, поради изходната коагулопатия и тромбоцитопения при циротиците, повечето от проучванията показват, че СКАГ е безопасна. Докладвана е ниска честота на голямо кървене (0-2.4%) като това кървене няма връзка с изходния повишен International Normalized Ratio (INR). В тези проучвания само 5-7% от пациентите са получили пряко замразена плазма преди процедурата. Влошаване на бъбречната функция е докладвано при 0.9-2.8% [47, 48].

НЕИНВАЗИВНИ ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛИ

Създадени са няколко предиктивни модела с добра статистическа значимост (табл. 3) [15, 32, 49]. Въпреки това никой от тях не е широко използван все още. Такъв е рисковият сбор Cardiovascular Risk in Orthotopic Liver Transplantation (CAR-OLT), който е наличен online (<http://car-olt.us>), но той е определен от кохорта от един трансплантационен център и все още не е външно валидиран [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

КАБ е често срещана сред кандидатите за ЧТ. Тежестта на традиционните сърдечно-съдови рискови фактори и етиологията (основно неалкохолна стеатоза и стеатохепатит) са основните рискови фактори, които трябва да се вземат предвид по време на стратификацията на риска. Най-широко използваните тестове за скрининг на КАБ са добутаминовата стрес-ЕхоКГ и СПЕСТ. И двата теста имат ниска чувствителност, но отлична негативна предсказваща стойност. Данните за ефикасността на коронарния калциев скор и КТА при кандидатите за ЧТ все още са ограничени. Решенията за реваскуларизация трябва да се вземат на базата на анатомичната и функционалната оценка на КАБ, поради което неинвазивните изследвания не бива да се пренебрегват. КТА е по-добър метод за изключване на анатомична КАБ, докато функционалните образни тестове са по-добри за изключване на функционално сигнификантна КАБ. Системната оценка за наличие на КАБ е основна част от предоперативната оценка на кандидатите за ЧТ и може да е от полза за оптимизиране на изхода след ЧТ.

Таблица 3. Предиктивни модели за сърдечно-съдова болестност и смъртност след ЧТ

Проучване, година	Брой пациенти	Включени вариабилни	Изход след ЧТ	Референтни стойности	С-статистика
Umpfrey et al., 2008 [32]	157	Максимално достигната честота по време на добутаминов стрес-ЕхоКГ тест, MELD	СС събития в първите 4 мес.	Положителен сбор > 0	--
Josefsson et al., 2014 [15]	202	Възраст > 52, влошена бъбречна функция, удължен QTc-интервал	СС събития в рамките на 3 мес. и в рамките на 1 год.	Нисък риск (0 точки), много висок риск (3 точки)	0,73 0,75
VanWagner et al., 2017 [49]	1024	CAR-OLT Възраст, раса, пол, образование, трудова заетост, захарен диабет, СН, хепатоцелуларен карцином, ПМ, ПАХ, АХ, зависимост от вентилация по време на ЧТ	1-годишна СС смъртност и големи СС усложнения	< 5% оптимално, ≥ 45% много високо	0,78

Използвани съкращения: CAR-OLT – Cardiovascular Risk in Orthotopic Liver Transplantation; MELD – Model for End-Stage Liver Disease; АХ – артериална хипертония; ПАХ – пулмонална артериална хипертония; ПМ – предсърдно мъждене; СН – сърдечна недостатъчност; СС – сърдечно-съдов; ЧТ – чернодробна трансплантация

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37:3232-3245.
2. VanWagner LB, Serper M, Kang R, et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. *Am J Transplant*. 2016;16:2684-2694.
3. Konerman MA, Fritze D, Weinberg RL, et al. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation*. 2017;101:1645-1657.
4. Nagoshi T, Koiwaya Y, Doi H, Eto T. Angiographic coronary morphology in patients with ischemic heart disease. *J Cardiol*. 2000;36:91-102.
5. An J, Shim JH, Kim SO, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. *Circulation*. 2014;130:1353-1362.
6. Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, et al. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:467-475.
7. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol*. 2018;259:216-219.
8. Patel SS, Nabi E, Guzman L, et al. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transpl*. 2018;24:333-342.
9. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2019.
10. Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, et al. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *J Hepatol*. 2008;49:595-599.
11. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2:376-392.
12. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S209-S216.
13. Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, et al. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus non-alcohol-related endstage liver disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1552-1555.
14. Lee KK, Stelzle D, Bing R, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:794-804.
15. Josefsson A, Fu M, Bjornsson E, et al. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *Transplantation*. 2014;98:107-114.
16. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant*. 2013;13:184-191.
17. Skaro AI, Gallon LG, Lyuksemburg V, et al. The impact of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:875-885.
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste D, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, 2019, 00, 1-71.
19. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126:617-663.
20. Alexander S, Teshome M, Patel H, et al. The diagnostic and prognostic utility of risk factors defined by the AHA/ACCF on the evaluation of cardiac disease in liver transplantation candidates. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:102.
21. Lee BC, Li F, Hanje AJ, et al. Effectively Screening for Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplant Evaluation. *J Transplant*. 2016;2016:718-7206.
22. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144-1165.
23. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2215-2245.
24. Plotkin JS, Benitez RM, Kuo PC, et al. Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk stratification in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1998;4:253-257.
25. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:1741-1748.
26. Harinstein ME, Flaherty JD, Ansari AH, et al. Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2008;8:1523-1528.
27. Singhal A, Mukerji AN, Thomaidis A, et al. Chronotropic incompetence on dobutamine stress echocardiography in candidates for a liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2013;11:546-553.
28. Rudzinski W, Waller AH, Prasad A, et al. New index for assessing the chronotropic response in patients with end-stage liver disease who are undergoing dobutamine stress echocardiography. *Liver Transpl*. 2012;18:355-360.
29. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(2):195-202.
30. Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:227-237.
31. Sicari R and Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2017;15:7.
32. Umphrey LG, Hurst RT, Eleid MF, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:886-892.
33. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:1741-1748.
34. Tsutsui JM, Mukherjee S, Elhendy A, et al. Value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography in patients with advanced liver disease. *Liver Transpl*. 2006;12:592-599.
35. Baibhav B, Mahabir CA, Xie F, et al. Predictive Value of Dobutamine Stress Perfusion Echocardiography in Contemporary End-Stage Liver Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.

36. Davidson CJ, Gheorghiade M, Flaherty JD, et al. Predictive value of stress myocardial perfusion imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2002;89:359-360.
37. Bhutani S, Tobis J, Gevorgyan R, et al. Accuracy of stress myocardial perfusion imaging to diagnose coronary artery disease in end stage liver disease patients. *Am J Cardiol.* 2013;111:1057-1061.
38. Senzolo M, Bassanello M, Graziotto A, et al. Microvascular autonomic dysfunction may justify false-positive stress myocardial perfusion imaging in patients with liver cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:1916-1917.
39. Adamson PA & Newby DE. Non-invasive imaging of the coronary arteries. *European Heart Journal,* 2019, 40, 2444-2454.
40. Kemmer N, Case J, Chandna S, et al. The role of coronary calcium score in the risk assessment of liver transplant candidates. *Transplant Proc.* 2014;46:230-233.
41. Menke J, Kowalski J: Diagnostic accuracy and utility of coronary CT angiography with consideration of unevaluable results: a systematic review and multivariate Bayesian random-effects meta-analysis with intention to diagnose, *Eur Radiol,* 2016, 26(2):451-458.
42. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, et al. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography angiography in patients treated by orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:558-562.
43. Jodocy D, Abbrederis S, Graziadei IW, et al. Coronary computer tomographic angiography for preoperative risk stratification in patients undergoing liver transplantation. *Eur J Radiol.* 2012;81:2260-2264.
44. Poulin MF, Chan EY, Doukky R. Coronary Computed Tomographic Angiography in the Evaluation of Liver Transplant Candidates. *Angiology.* 2015;66:803-810.
45. Di Leo G, Fisci E, Secchi F, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol,* 2016, 26, 3706-3718.
46. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am J Transplant.* 2018;18:30-42.
47. Townsend JC, Heard R, Powers ER, et al. Usefulness of international normalized ratio to predict bleeding complications in patients with end-stage liver disease who undergo cardiac catheterization. *Am J Cardiol.* 2012;110:1062-1065.
48. Maddur H, Bourdillon PD, Liangpunsakul S, et al. Role of cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the preoperative assessment and management of patients before orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:664-672.
49. VanWagner LB, Ning H, Whitsett M, et al. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. *Hepatology.* 2017;66:1968-1979.