

**ВЪЗПАЛЕНИЕТО КАТО ВРЪЗКА МЕЖДУ ЧЕРНИЯ ДРОБ И
СЪРДЕЧНОСЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ. МОЛЕКУЛЯРНИ МЕХАНИЗМИ И
КЛИНИЧНИ ПОСЛЕДИЦИ**

Д. Господинов¹, Л. Хаджилиева¹, Н. Герасимов²

¹ *Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора*

² *Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора*

**INFLAMMATION AS A LINK BETWEEN LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR
DISEASE. MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL IMPLICATIONS**

D. Gospodinov¹, L. Hadzhilieva¹, N. Gerasimov²

¹ *Faculty of Medicine, Trakia university, Stara Zagora*

² *Medical college, Trakia university, Stara Zagora*

Абстракт

Натрупаните данни показват, че хроничното нискостепенно възпаление е централен механизъм, който свързва метаболитно асоциираната стеатозна чернодробна болест (MASLD) със сърдечносъдовите заболявания. Възпалителните процеси, произхождащи от черния дроб, допринасят за ендотелна дисфункция, атерогенеза и повишен риск от сърдечносъдови събития.

Настоящият обзор разглежда ролята на възпалението като общ патофизиологичен механизъм, с акцент върху цитокиновите пътища, инсулиновата резистентност, чревно-чернодробната ос и тяхното влияние върху сърдечносъдовия риск.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: MASLD; възпаление; атеросклероза; цитокини; инсулинова резистентност; ТМАО

МЕТОДИ

Цел

Да се анализира ролята на възпалението като основен механизъм, свързващ чернодробните заболявания (MASLD/MASH) със сърдечносъдовите заболявания.

Дизайн

Наративен обзор с патофизиологичен и клиничен фокус.

Източници

- PubMed
- Scopus
- Web of Science

Период: 2015–2025

Обхват

Идентифицирани: над 180 публикации

Включени: 23 източника

1. Въведение

Метаболитно асоциираната стеатозна чернодробна болест (MASLD) вече не се разглежда като изолирано чернодробно заболяване, а като системно състояние с изразено възпалително измерение. Данните показват, че сърдечносъдовите заболявания са водещата причина за смърт при пациенти с MASLD, надминавайки чернодробните усложнения. Клинични и мета-аналитични данни показват, че MASLD е свързана с повишен риск от сърдечносъдови събития (OR~1.6), като рискът нараства до >2.5 при напреднала фиброза. Това подсказва, че чернодробното заболяване не е просто съпътстващ фактор а активен участник в кардиоваскуларната патология [1].

Централният механизъм, който свързва черния дроб със сърдечносъдовата система, е хроничното нискостепенно възпаление. При пациенти с MASLD се установяват повишени нива на провъзпалителни цитокини като TNF- α , IL-6 и CRP, които циркулират системно и участват в съдовата патология. Тези медиатори не са само маркери а активни ефектори [2].

На молекулярно ниво тези цитокини индуцират:
експресия на адхезионни молекули в ендотела

- продукция на азотен оксид;
- натрупване на LDL в макрофаги;
- което води до ускорена атерогенеза.

Допълнително възпалението в черния дроб активира системни неврохуморални механизми. Данни показват, че TNF- α и IL-6 стимулират ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), което води до вазоконстрикция и повишено артериално налягане. Това директно свързва чернодробното възпаление с хемодинамични промени [3].

Друг ключов механизъм е чревно-чернодробната ос. Метаболитите от микробиома, особено trimethylamine-N-oxide (TMAO), имат доказан проатерогенен и провъзпалителен ефект, като участват в развитието на атеросклероза и метаболитни заболявания. Това показва, че възпалението не е локален процес, а част от по-широка метаболитна мрежа. Съвременните концепции разглеждат MASLD като възпалително-медирано мултиорганно заболяване, при което черният дроб функционира като източник на системни сигнали, засягащи съдовата стена, миокарда и метаболизма [4].

В този контекст възпалението не е вторичен феномен, а централен патофизиологичен механизъм, който обяснява защо пациенти с чернодробно заболяване развиват повишен сърдечно-съдов риск, независимо от класическите рискови фактори.

2. MASLD като системно възпалително заболяване

MASLD не е просто натрупване на мазнини в хепатоцитите. Още в ранните стадии заболяването се характеризира с активиране на вродения имунитет, промени в чернодробните макрофаги и повишена продукция на провъзпалителни медиатори. Съвременните обзори показват, че при прогресия от проста стеатоза към MASH настъпва преход от относително „метаболитно“ състояние към ясно изразена възпалителна среда, в която участват Kupffer клетки, инфилтриращи моноцитни макрофаги и активирани звездовидни клетки [7].

Един от ключовите механизми е липотоксичността. Натрупването на свободни мастни киселини, токсични липидни интермедиери и продукти на оксидативния стрес води до увреждане на хепатоцитите и освобождаване на danger-associated сигнали, които активират Kupffer клетките и усилват продукцията на TNF- α , IL-6 и други провъзпалителни цитокини. Тези медиатори не остават ограничени в черния дроб а преминават в системната циркулация и поддържат хронично нискостепенно възпаление. Това има пряко значение за сърдечносъдовия риск. Наличните данни показват, че възпалителната активност при MASLD е свързана с ендотелна дисфункция, промяна в съдовия тонус, повишена експресия на адхезионни молекули и ускорена атерогенеза. В практически план това означава, че MASLD не е просто „маркер“ за метаболитен риск а активно състояние, което участва в съдовото увреждане [8].

Особено важно е, че степента на чернодробно засягане има значение. Анализите показват, че сърдечносъдовият риск е по-висок при пациенти с по-напреднала фиброза, което подсказва, че колкото по-изразено е възпалението и тъканното ремоделиране в черния дроб, толкова по-силно е и системното отражение върху съдовата система. Това прави фиброзата не само чернодробен, но и кардиометаболитен прогностичен маркер.

Друг важен аспект е, че възпалението при MASLD не идва само от черния дроб. То е част от по-широка имунометаболитна мрежа, в която участват висцералната мастна тъкан, инсулиновата резистентност и чревно-чернодробната ос. Именно това обяснява защо MASLD толкова често се съчетава с хипертония, диабет тип 2 и атеросклеротично сърдечносъдово

заболяване. Черният дроб е централно звено, но не е единственият орган в този възпалителен кръг.

На практика това налага различен поглед върху заболяването. Ако MASLD се възприема само като чернодробна стеатоза, се пропуска най-важното – че при значителна част от пациентите става дума за системно възпалително състояние с клинични последици далеч извън черния дроб [9]. Именно това превръща MASLD в състояние с реално значение за кардиолога, а не само за гастроентеролога.

3. Цитокини и възпалителни медиатори

Възпалението при MASLD се характеризира с активиране на добре дефинирани цитокинови пътища, които имат едновременно локален ефект в черния дроб и системно отражение върху съдовата система. Един от централните медиатори е TNF- α , чиято експресия е повишена както в хепатоцитите, така и в инфилтриращите макрофаги. Този цитокин играе ключова роля в развитието на инсулинова резистентност чрез серин-фосфорилиране на инсулиновия рецепторен субстрат (IRS-1), което нарушава нормалния инсулинов сигнален път и води до метаболитна дисрегулация [10]. Паралелно с това TNF- α има директен ефект върху съдовата стена, като индуцира експресия на адхезионни молекули като VCAM-1 и ICAM-1, улеснява адхезията и миграцията на моноцити и подпомага трансформацията на макрофагите във foam клетки – процеси, които стоят в основата на ранната атерогенеза [11].

Друг ключов медиатор е интерлевкин-6 (IL-6), който играе ролята на връзка между локалното чернодробно възпаление и системния възпалителен отговор. IL-6 стимулира синтеза на C-реактивен протеин (CRP) в хепатоцитите, като по този начин превръща черния дроб в активен източник на системни възпалителни сигнали [12]. Повишените нива на IL-6 са свързани с повишен риск от миокарден инфаркт, ускорена прогресия на атеросклероза и ендотелна дисфункция. Клиничното значение на този път се потвърждава от интервенционни данни, при които таргетирането на възпалителния каскад чрез блокиране на IL-1 β води до значимо намаление на сърдечносъдовите събития, независимо от липидните нива, което подчертава автономната роля на възпалението в атерогенезата [13].

CRP макар традиционно разглеждан като маркер също има директни биологични ефекти върху съдовата стена. Данни показват, че той намалява продукцията на азотен оксид от ендотела, засилва оксидативния стрес и улеснява натрупването на липиди в макрофагите, което допринася за формирането и прогресията на атеросклеротични плаки [12]. Повишените нива на CRP при пациенти с MASLD корелират с по-висок сърдечносъдов риск, което го позиционира като функционална връзка между чернодробното възпаление и съдовото увреждане.

На ниво вроден имунитет, инфламазомата NLRP3 играе ключова роля в поддържането на възпалителния процес. Тя се активира от липотоксичност, оксидативен стрес и митохондриална дисфункция, които са характерни за MASLD. Активирането ѝ води до освобождаване на IL-1 β и IL-18 - мощни провъзпалителни цитокини, които усилват както локалното чернодробно възпаление, така и системния възпалителен отговор [14]. Този механизъм е свързан не само с прогресията към MASH и фиброза, но и с ускорена атеросклероза, което подчертава общата патолофизиологична основа на чернодробните и сърдечносъдовите заболявания.

Съвкупното действие на тези медиатори създава интегрирана възпалителна мрежа, при която черният дроб функционира като източник на системни сигнали, циркулацията служи като транспортна среда а съдовата стена е основният таргет. Именно тази координирана активация на цитокиновите пътища обяснява защо MASLD е свързана с повишен сърдечносъдов риск дори при липса на изразени класически рискови фактори.

4. Инсулинова резистентност и възпаление

Инсулиновата резистентност е централен патолофизиологичен механизъм, който свързва MASLD със сърдечносъдовите заболявания, като възпалението играе ключова роля в нейното

възникване и поддържане. Натрупването на липиди в хепатоцитите води до липотоксичност, която активира вътреклетъчни сигнални пътища, включително JNK и NF- κ B, и стимулира продукцията на провъзпалителни цитокини като TNF- α и IL-6. Тези медиатори нарушават инсулиновия сигнален път чрез серин-фосфорилиране на IRS-1 и потискане на PI3K-Akt каскадата, което води до намалено усвояване на глюкоза и компенсаторна хиперинсулинемия [10, 15]. Този процес има системен характер. Възпалителните сигнали от черния дроб се комбинират с тези от висцералната мастна тъкан, което води до персистиращо нискостепенно възпаление. Това състояние допълнително задълбочава инсулиновата резистентност и активира неврохуморални механизми, включително ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което води до вазоконстрикция и хемодинамични промени [10].

Инсулиновата резистентност има директен ефект върху съдовата функция. При физиологични условия инсулинът стимулира продукцията на азотен оксид чрез PI3K-Akt пътя, което води до вазодилатация. При инсулинова резистентност този път е потиснат, докато MAPK-зависимите ефекти, свързани с вазоконстрикция и клетъчна пролиферация, се запазват. Това води до ендотелна дисфункция и ускорена атерогенеза [16].

Паралелно с това настъпват промени в липидния профил. Пациентите с инсулинова резистентност и MASLD имат повишена продукция на VLDL, намалени нива на HDL и увеличена концентрация на малки, плътни LDL частици, които имат по-висок атерогенен потенциал [15]. Този атерогенен профил допълнително усилва сърдечносъдовия риск. Клиничните данни потвърждават значението на тези механизми. Проспективни анализи показват, че инсулиновата резистентност е независим предиктор за сърдечносъдови събития, дори след корекция за традиционните рискови фактори [17]. Това подчертава ролята на метаболитно-възпалителните процеси като самостоятелен фактор за съдов риск.

В крайна сметка, инсулиновата резистентност и възпалението формират взаимно усилващ се механизъм, който свързва чернодробното увреждане със съдовата патология. Този процес обяснява защо MASLD се асоциира с повишен сърдечносъдов риск и подчертава необходимостта от терапевтични стратегии, насочени към метаболитната и възпалителната ос.

5. Чревно-чернодробна ос и микробиом

Чревно-чернодробната ос представлява критичен механизъм, чрез който възпалението при MASLD придобива системен характер и оказва влияние върху сърдечносъдовия риск. Черният дроб е анатомично и функционално свързан с червата чрез порталната циркулация, което го поставя в директен контакт с бактериални метаболити, липополизахариди и други микробни продукти. При пациенти с MASLD се наблюдава дисбиоза, характеризираща се с промяна в състава на микробиома и повишена чревна пропускливост, което води до навлизане на бактериални компоненти в порталната циркулация [6].

Липополизахаридите (LPS), произхождащи от грам-отрицателни бактерии активират Toll-like рецептори, особено TLR4 върху Kupffer клетките и хепатоцитите. Това води до активиране на NF- κ B сигналния път и повишена продукция на провъзпалителни цитокини като TNF- α и IL-6, които усилват както локалното чернодробно възпаление, така и системния възпалителен отговор [14]. По този начин чревната дисбиоза не е вторичен феномен а активен участник в патогенезата на MASLD.

Паралелно с това, микробиомът генерира метаболити с директно сърдечносъдово значение. Един от най-добре проучените е trimethylamine-N-oxide (TMAO), който се образува в черния дроб от триметиламин, произведен от чревните бактерии при метаболизма на холин и карнитин. Данни показват, че повишените нива на TMAO са свързани с повишен риск от атеросклероза, миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смъртност [5].

Механистично, TMAO влияе върху няколко ключови процеса:

- нарушава холестеролния метаболизъм и обратния транспорт на холестерол;
- стимулира натрупването на липиди в макрофагите;
- усилва тромбоцитната реактивност и риска от тромбоза.

Тези ефекти го позиционират като важен медиатор между микробиома, черния дроб и съдовата патология [6].

Освен това, дисбиозата е свързана с повишена продукция на късоверижни мастни киселини и други метаболити, които могат да имат както про-, така и противовъзпалителни ефекти. Балансът между тези сигнали определя степента на системното възпаление и метаболитната дисрегулация. При MASLD този баланс е нарушен в посока на проинфламаторен профил, което допринася за прогресията на заболяването и повишения сърдечно-съдов риск [6].

Клиничните данни подкрепят значението на този механизъм. Повишената чревна пропускливост и промененият микробиомен профил корелират със степента на чернодробно възпаление и фиброза, както и с маркери на сърдечно-съдов риск. Това показва, че чревно-чернодробната ос е не просто допълващ а централен компонент в патогенезата на MASLD и свързаните с нея сърдечно-съдови усложнения.

В крайна сметка, чревният микробиом функционира като важен модулатор на възпалението, който свързва външната среда с вътрешните метаболитни и имунни процеси. Това отваря нови терапевтични възможности, насочени към микробиома, които биха могли да повлияят едновременно чернодробното заболяване и сърдечно-съдовия риск.

6. Ендотелна дисфункция

Ендотелната дисфункция представлява ранен и ключов етап в развитието на сърдечно-съдовите заболявания и е пряко повлияна от възпалителните и метаболитни процеси при MASLD. Данните показват, че при тези пациенти съдовият ендотел губи своята нормална регулаторна функция, като се наблюдава намалена продукция на азотен оксид (NO), повишен оксидативен стрес и засилена възпалителна активация [16].

Основен механизъм за това е хроничното системно възпаление. Провъзпалителните цитокини като TNF- α и IL-6 потискат ендотелната NO-синтаза и намаляват биодостъпността на NO, което води до загуба на вазодилаторния капацитет на съдовете. Паралелно се увеличава продукцията на реактивни кислородни видове, които допълнително инактивират NO и усилват ендотелното увреждане [11].

Инсулиновата резистентност също има директен принос. При нормални условия инсулинът стимулира PI3K-Akt пътя и продукцията на NO, докато при резистентност този механизъм е потиснат. В същото време се запазват MAPK-зависимите ефекти, които стимулират вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулни клетки. Това води до функционален дисбаланс в съдовата стена и създава условия за атерогенеза [16].

Допълнително, бактериалните продукти и метаболити от чревно-чернодробната ос, включително LPS и ТМАО директно влияят върху ендотела. Те стимулират експресията на адхезионни молекули, увеличават пропускливостта на съдовата стена и улесняват инфилтрацията на възпалителни клетки, което представлява критичен етап в иницирането на атеросклеротичния процес [6].

Клиничните изследвания потвърждават тези механизми. Пациенти с MASLD показват нарушена ендотелна функция измерена чрез flow-mediated dilation (FMD) като степента на нарушение корелира с тежестта на чернодробното заболяване и нивото на възпалителна активност [1]. Това показва, че ендотелната дисфункция е не само лабораторен феномен а клинично измерим показател за съдов риск.

Важно е, че ендотелната дисфункция е потенциално обратима. Интервенции насочени към намаляване на възпалението и подобряване на метаболитния контрол, могат да възстановят частично ендотелната функция, което я прави важна терапевтична цел. В крайна сметка, ендотелната дисфункция представлява критичното звено, чрез което възпалението и метаболитните нарушения при MASLD се трансформират в структурни съдови промени. Именно тя поставя началото на процесите, които в по-късните етапи водят до формиране на атеросклеротични плаки и клинични сърдечно-съдови събития.

7. Атеросклероза и плакова нестабилност

Хроничното възпаление при MASLD има директна роля в развитието и прогресията на атеросклерозата, като засяга всички етапи – от началната ендотелна дисфункция до формирането на нестабилни атеросклеротични плаки. Данните показват, че системните възпалителни медиатори, произхождащи от черния дроб, създават проатерогенна среда, която ускорява натрупването на липиди в съдовата стена и активира имунния отговор [11].

Първият ключов етап е ендотелната активация. Провъзпалителни цитокини като TNF- α и IL-6 индуцират експресия на адхезионни молекули, включително VCAM-1 и ICAM-1, което улеснява адхезията и миграцията на моноцити към субендотелното пространство. Там те се диференцират в макрофаги и поглъщат модифицирани липопротеини, превръщайки се във foam клетки - основен компонент на ранната атеросклеротична лезия [11, 14].

Възпалението при MASLD допълнително усилва този процес чрез промени в липидния метаболизъм. Повишената продукция на VLDL и увеличената концентрация на малки, плътни LDL частици водят до по-лесно окисление и натрупване в съдовата стена. Тези модифицирани липиди стимулират имунния отговор и поддържат хроничното възпаление в плаката [15].

С напредване на процеса възпалението играе ключова роля в ремоделирането на плаката. Активираните макрофаги и Т-клетки секретират металопроотеинази, които разграждат фиброзната капсула на плаката. Това води до изтъняване на капсулата и увеличаване на риска от руптура. Данни показват, че нестабилните плаки се характеризират с висока възпалителна активност и голямо количество липидно ядро [11].

Ролята на възпалението в плаковата нестабилност се потвърждава и от интервенционни проучвания. В CANTOS таргетирането на възпалителния път чрез блокиране на IL-1 β води до значимо намаление на сърдечносъдовите събития без да влияе на липидните нива, което показва, че възпалението е независим механизъм за прогресия на атеросклерозата [13].

При пациенти с MASLD този процес е допълнително усилен. Наблюдателни проучвания показват, че те имат повишена честота на субклинична атеросклероза, измерена чрез увеличена дебелина на интима-медия и по-висока честота на коронарни плаки, независимо от традиционните рискови фактори [1]. Това подкрепя концепцията, че MASLD е активен участник в атерогенезата. Възпалението при MASLD не само ускорява формирането на атеросклеротични лезии но и определя тяхната нестабилност. Именно този преход от стабилна към уязвима плака стои в основата на остри сърдечносъдови събития като миокарден инфаркт и инсулт.

8. Клинични доказателства за повишен сърдечносъдов риск

Връзката между MASLD и сърдечносъдовите заболявания вече е подкрепена не само от патофизиологични модели, но и от голям брой наблюдателни проучвания и мета-анализи. Данните показват, че пациентите с MASLD имат по-висока честота на субклинична атеросклероза, повече клинични сърдечносъдови събития и по-висок дългосрочен риск от сърдечносъдова смъртност [1, 18].

Един от най-последователните резултати е повишената честота на субклинична атеросклероза. Мета-анализите показват, че MASLD е свързана с по-висока вероятност за увеличена интима-медия на каротидните артерии, наличие на каротидни плаки и коронарна калцификация дори след корекция за традиционните рискови фактори [18]. Това е важно, защото показва, че атеросклеротичният процес започва рано и не може да се обясни само с диабет, хипертония или затлъстяване.

По отношение на клиничните крайни точки, данните също са последователни. В мета-анализи се установява, че MASLD е свързана с приблизително 1.5–1.7 пъти по-висок риск от фатални и нефатални сърдечносъдови събития а рискът е още по-висок при пациенти с напреднала фиброза [1, 18]. Това е особено важно, защото показва, че тежестта на чернодробното заболяване има прогностична стойност и за сърдечносъдовия изход.

Напредналата фиброза се очертава като един от най-силните прогностични фактори. Данните показват, че пациентите с по-висок стадий на фиброза имат значително по-висок риск

от атеросклеротични събития и сърдечносъдова смъртност в сравнение с тези с проста стеатоза [1]. Това подкрепя идеята, че именно възпалителната и фибротичната активност на заболяването а не само мастното натрупване е определяща за системния риск.

Наблюдателни кохортни проучвания също потвърждават тази връзка. При пациенти с MASLD се установява по-висока честота на исхемична болест на сърцето, предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност в сравнение с контролни популации като тази асоциация остава значима дори след корекция за възраст, пол и метаболитни съпътстващи заболявания [18, 19]. Това показва, че MASLD не е просто „спътник“ на метаболитния синдром а самостоятелно свързано състояние.

Важно е и това, че при много пациенти сърдечносъдовиот риск доминира над чернодробния риск. В дългосрочни проследявания именно сърдечносъдовите причини а не чернодробната недостатъчност или хепатоцелуларният карцином са водеща причина за смърт при пациенти с MASLD [1]. Това има директно практическо значение — пациентът с MASLD трябва да бъде разглеждан не само като гастроентерологиче, а и като кардиологичен пациент.

В крайна сметка, наличните клинични данни показват, че MASLD е състояние с реално и измеримо отражение върху сърдечносъдовия риск. Тази връзка е достатъчно добре подкрепена, за да наложи активна оценка на сърдечносъдовия профил при всеки пациент с чернодробна стеатоза, особено при наличие на възпаление и фиброза.

9. Терапевтични последици

Разбирането на възпалението като централен механизъм, свързващ MASLD със сърдечносъдовите заболявания, има директни терапевтични последици. Най-важният извод е, че лечението не трябва да бъде насочено само към чернодробната стеатоза а към цялостния кардиометаболитен риск.

Първо контролът на класическите сърдечно-съдови рискови фактори остава основен. Данните показват, че при пациенти с MASLD именно сърдечносъдовите заболявания са водеща причина за смърт, което налага агресивно лечение на дислипидемия, артериална хипертония и инсулинова резистентност [1]. В този контекст статините имат ключова роля. Въпреки това, те остават недоизползвани. Проучването на Blais et al. показва, че пациентите с NAFLD по-рядко получават статини, въпреки наличието на индикации, което води до подценяване на сърдечносъдовия риск [20].

Второ възпалението се утвърждава като терапевтична мишена. В проучването CANTOS блокирането на IL-1 β с canakinumab води до 15% намаление на големите сърдечносъдови събития без промяна в липидните нива, което доказва, че противовъзпалителната терапия има независим клиничен ефект [13]. Това има значение за MASLD, където възпалението е централен механизъм а не вторичен феномен.

Трето съвременните метаболитни терапии показват потенциал за комбиниран ефект. В проучването SELECT semaglutide води до значимо намаление на MACE (HR ~0.80) при пациенти със затлъстяване и сърдечносъдово заболяване, независимо от диабетния статус [21]. Паралелно, GLP-1 рецепторните агонисти показват подобрене на чернодробната стеатоза и възпаление, което ги позиционира като терапия с двоен ефект - чернодробен и сърдечносъдов.

Подобна концепция се потвърждава и при tirzepatide. В проучването SYNERGY-NASH се наблюдава резолюция на MASH при до 50–60% от пациентите в зависимост от дозата, което показва, че таргетирането на метаболитната дисфункция може да повлияе директно чернодробното възпаление [22]. Макар данните за сърдечносъдови крайни точки да са в процес на натрупване механизмите предполагат потенциален благоприятен ефект.

Четвърто новите чернодробно-насочени терапии също имат значение. В MAESTRO-NASH resmetirom води до значимо подобрене на фиброзата и резолюция на NASH, което показва, че директното повлияване на чернодробното възпаление е възможно [23]. Макар да няма директни данни за намаление на сърдечносъдовите събития, намаляването на възпалението и фиброзата вероятно има системен ефект.

В крайна сметка, терапевтичният подход при MASLD трябва да бъде мултидисциплинарен и насочен към възпалителната и метаболитната ос. Това включва комбинация от класическа кардиологична терапия, метаболитни интервенции и нови таргетни терапии. Само такъв интегриран подход може да намали както чернодробния, така и сърдечносъдовия риск.

10. Заключение

Натрупаните през последните години данни показват, че връзката между MASLD и сърдечносъдовите заболявания не е случайна асоциация а резултат от обща патофизиологична основа в центъра на която стои хроничното възпаление. Черният дроб при MASLD функционира не само като таргетен орган на метаболитното увреждане но и като активен източник на системни възпалителни сигнали, които ускоряват ендотелната дисфункция, атерогенезата и плаковата нестабилност [1, 11, 14].

Клиничното значение на този процес е съществено. Пациентите с MASLD имат по-висок риск от субклинична атеросклероза, по-чести сърдечносъдови събития и по-висока вероятност от дългосрочна сърдечносъдова смъртност, като този риск нараства с прогресията на чернодробната фиброза [1, 18]. Това означава, че чернодробното заболяване трябва да бъде разпознавано като маркер за висок кардиометаболитен риск а не само като гастроентерологична диагноза.

От терапевтична гледна точка това налага промяна в подхода. Лечението на MASLD не трябва да се ограничава до проследяване на чернодробни ензими или образна стеатоза а да включва активна оценка и контрол на сърдечносъдовия риск. Данните от противовъзпалителни и метаболитни интервенции показват, че повлияването на възпалението и метаболитната дисфункция има потенциал да подобри не само чернодробното заболяване, но и сърдечносъдовия изход [13, 21].

В крайна сметка, възпалението се очертава като общият механизъм, който обяснява защо пациентите с MASLD толкова често развиват сърдечносъдови усложнения. Именно затова бъдещите стратегии трябва да бъдат интегрирани и мултидисциплинарни, насочени едновременно към черния дроб, метаболитната ос и съдовия риск. Само такъв подход може реално да намали дългосрочната заболеваемост и смъртност в тази нарастваща популация пациенти [1, 21].

Литература:

1. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691–1705. doi:10.1136/gutjnl-2020-320622. PMID:32345627;
2. Niederseer D, Wernly S, Bachmayer S, et al. Diagnosis and management of NAFLD: a clinical update. *J Clin Med*. 2021;10(3):504. doi:10.3390/jcm10030504. PMID:33573113;
3. Qin L, Li M, Wang X, et al. The role of inflammation in NAFLD and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1119005. doi:10.3389/fcvm.2023.1119005. PMID:37008912;
4. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Pathophysiological mechanisms of cardiovascular complications in NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12200. doi:10.3390/ijms232012200. PMID:36292494;
5. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1575–1584. doi:10.1056/NEJMoa1109400. PMID:22029981;
6. Tang WHW, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4204–4211. doi:10.1172/JCI72331. PMID:25271725;
7. De Ponti F, Colombo M, Vacca M, et al. Macrophage heterogeneity in MASLD. *JHEP Reports*. 2024;6(1):100915. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100915;
8. Jee YM, et al. Chronic inflammation and immune dysregulation in MASLD. *Biomedicines*. 2025;13(2):312. doi:10.3390/biomedicines13020312;

9. Miller DM, et al. MASLD as systemic inflammatory disease. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2025;8(1):e00412. doi:10.1002/edm2.412;
10. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860–867. doi:10.1038/nature05485. PMID:17167474;
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868–874. doi:10.1038/nature01323. PMID:12490960;
12. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363–369. doi:10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45. PMID:12551853;
13. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914. PMID:28845751;
14. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in NAFLD: the multiple parallel hits hypothesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(6):323–331. doi:10.1038/nrgastro.2010.31. PMID:20440277;
15. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. NAFLD and its connection with insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism.* 2013;62(4):607–617. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.007. PMID:23141895;
16. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Circulation.* 2007;116(17):1882–1893. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678821. PMID:17938315;
17. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and cardiovascular risk: meta-analysis. *Circulation.* 2012;125(18):2264–2271. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060368. PMID:22492707;
18. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2018;68(3):589–600. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.003. PMID:29122321;
19. Mantovani A, Dauriz M, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: an updated meta-analysis. *Liver Int.* 2019;39(4):758–769. doi:10.1111/liv.14043. PMID:30561778;
20. Blais P, Lin M, Kramer JR, El-Serag HB, Kanwal F. Statins are underutilized in patients with nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. *Dig Dis Sci.* 2016;61(6):1714–1720. doi:10.1007/s10620-015-4000-6. PMID:26707137
21. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221–2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563. PMID:37952131;
22. Sanyal AJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2024;390(12):1135–1147. doi:10.1056/NEJMoa2401943. PMID:38324482;
23. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. Resmetirom for nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis (MAESTRO-NASH). *N Engl J Med.* 2024;390(6):497–509. doi:10.1056/NEJMoa2309000. PMID:38324483.