

# Неалкогольная жировая болезнь печени и риск злокачественных новообразований

**М.А. Ливзан**, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru)

**М.И. Сыровенко** , <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>, [mariapli@yandex.ru](mailto:mariapli@yandex.ru)

**Т.С. Кролевец**, <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>, [mts-8-90@mail.ru](mailto:mts-8-90@mail.ru)

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1

## Резюме

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и метаболически ассоциированной болезни печени (МАЖБП) растет во всем мире. Переход к новой терминологии (МАЖБП) позволяет не только сделать акцент на «метаболическом» генезе этой патологии, но и учесть другие факторы, влияющие на повреждение гепатоцитов, такие как употребление алкоголя в низких дозах, вирусные и токсические поражения печени. В настоящее время ожирение является патологией, распространенность которой растет параллельно с МАЖБП и приводит к увеличению встречаемости различных неинфекционных заболеваний. Большинство смертей у пациентов с НАЖБП/МАЖБП обусловлены, во-первых, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, во-вторых, злокачественными новообразованиями как органов пищеварения (печень, кишка, пищевод, желудок и поджелудочная железа), так и других локализаций (рак почки у мужчин, рак молочной железы у женщин) и, в-третьих, развитием печеночных осложнений (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК). Учитывая пандемический рост МАЖБП и ее связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением, вопрос о том, как правильно курировать пациентов с коморбидной патологией, чтобы уменьшить риски, является своевременным и весьма актуальным. Данный обзор подготовлен с целью систематизации имеющихся литературных данных в отношении ассоциации НАЖБП/МАЖБП и риска злокачественных новообразований. Проведен литературный поиск, представлены современные эпидемиологические данные распространенности МАЖБП/НАЖБП в популяции и их осложненных форм. Оценен риск формирования ГЦК с циррозом при НАЖБП и без такового. Выяснено, что тяжесть фиброза печени может быть полезным предиктором будущего риска не только неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но и злокачественных новообразований различных локализаций у пациентов с НАЖБП/МАЖБП. Обсуждены возможные мишени, воздействие на которые представляется полезным для лечения и профилактики прогрессирующих форм заболевания. Одной из возможных терапевтических молекул являются эссенциальные фосфолипиды, которые в настоящее время включены в согласительные документы по курации пациентов с НАЖБП.

**Ключевые слова:** метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, фиброз, стеатоз, гепатоцеллюлярная карцинома, эссенциальные фосфолипиды

**Для цитирования:** Ливзан МА, Сыровенко МИ, Кролевец ТС. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск злокачественных новообразований. *Медицинский совет*. 2023;17(18):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-355>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of malignant tumors

**Maria A. Livzan**, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru)

**Maria I. Syrovenko** , <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>, [mariapli@yandex.ru](mailto:mariapli@yandex.ru)

**Tatiana S. Krolevets**, <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>, [mts-8-90@mail.ru](mailto:mts-8-90@mail.ru)

Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

## Abstract

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic associated liver disease (MAFLD) is growing worldwide. A new terminology (MAFLD) allows us not only to focus on the “metabolic” genesis of this pathology, but also to take into account other factors affecting damage to hepatocytes, such as alcohol consumption in low doses, viral and toxic hepatitis. Currently, obesity is a pathology, that is growing with MAFLD and causes of various non-communicable diseases. Most deaths in patients with NAFLD/MAFLD are caused, firstly, by adverse cardiovascular events, secondly, by malignant tumors of both the digestive organs (liver, intestine, esophagus, stomach and pancreas) and other localizations (kidney cancer in men, breast cancer in women) and, thirdly, by development of hepatic complications (cirrhosis, hepatocellular carcinoma – HCC). Because of the pandemic growth of MAFLD and its association with cardiovascular diseases and obesity, the question about properly clinical management of patients suffered from comorbid pathology to reduce the risks of deaths is timely and very relevant. This review has been prepared to systematize the available literature dates about association of NAFLD/MAFLD with the malignant tumors. A literature searches were conducted, modern epidemiological dates about the prevalence of NAFLD/MAFLD in the population and their complicated forms were presented. The risk of HCC formation both with and without cirrhosis in NAFLD

was assessed. It was found that the severity of liver fibrosis can be useful predictor of the future risk of not only the adverse cardiovascular events, but also the malignant tumors in patients with NAFLD/MAFLD. Possible targets for treatment were discussed, the impact on which is useful for the treatment and prevention of progressive forms of the disease. One of the possible therapeutic molecules is essential phospholipids, which are currently included in the consent documents for the management of patients with NAFLD.

**Keywords:** metabolic-associated fatty liver disease, fibrosis, steatosis, hepatocellular carcinoma, essential phospholipids

**For citation:** Livzan MA, Syrovenko MI, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of malignant tumors. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-355>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

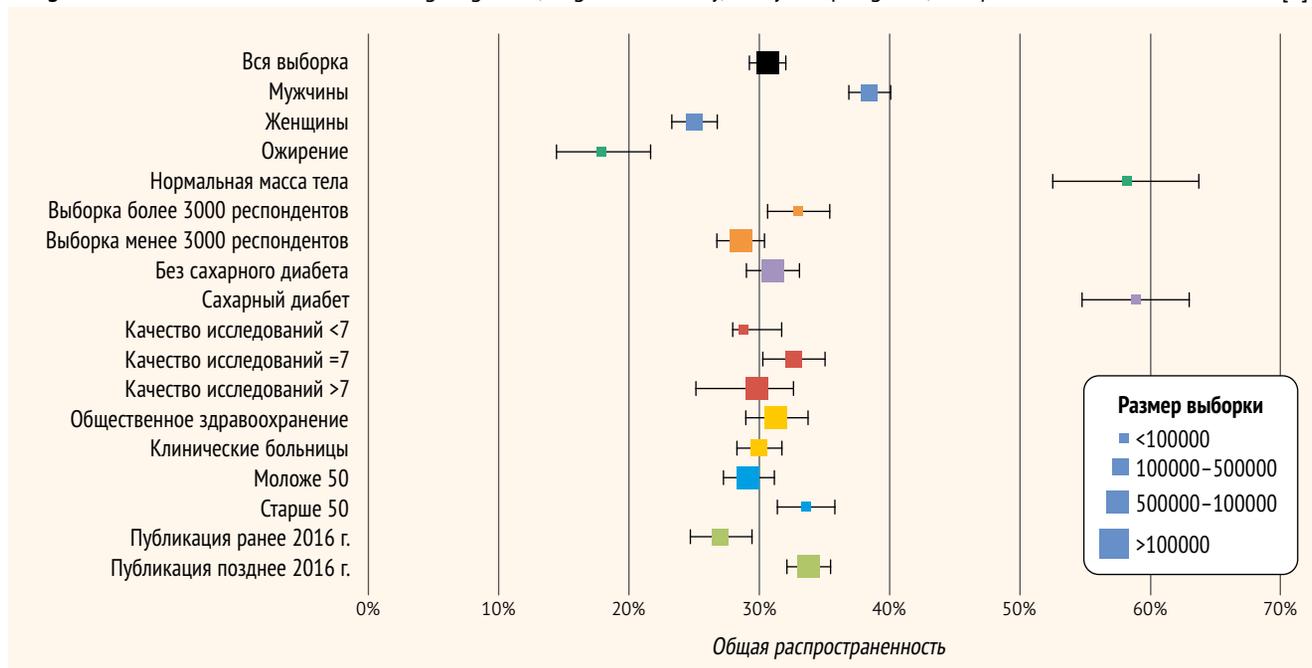
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени во всем мире [1]. Согласно эпидемиологическим данным, высокая заболеваемость с трендом увеличения в последние десятилетия обусловлена прежде всего широким распространением факторов риска (рис. 1) [2]. Так, метаанализ, включивший 92 исследования за период с 1990 по 2019 г., продемонстрировал, что общая глобальная распространенность НАЖБП увеличилась за анализируемый период с 25,26 до 30,05%. Самая высокая встречаемость зафиксирована в Латинской Америке – 44,37% (30,66–59,00%), далее на Ближнем Востоке и в Северной Африке (36,53; 28,6–45,22%), при этом в Южной Америке наблюдался самый быстрый прирост – 2,7% в год, за ней следует Европа – 1,1%. Среди когорты пациентов с НАЖБП, у которых диагноз был поставлен без биопсии печени, суммарный коэффициент смертности на 1 000 человек в год составил 12,60 (6,68–23,67) от всех причин, среди

которых 4,20 (1,34–7,05) от сердечно-сосудистых заболеваний, 2,83 (0,78–4,88) от внепеченочных онкологических заболеваний и 0,92 (0,00–2,21) от печеночных осложнений [3]. Согласно анализу распространенности НАЖБП в России, опубликованному в 2023 г., заболеваемость этой патологией печени выросла за 8 лет с 22,4 до 27,6%. Несмотря на то что заболеваемость вирусными гепатитами снижается, остается высокой распространенность неалкогольной болезни печени, а следовательно, растет и вклад в развитие цирроза печени и ассоциированной с ним гепатоцеллюлярной карциномы со стороны метаболически ассоциированных поражений печени [4].

Оценка приоритетности метаболических нарушений в формировании прогрессирования НАЖБП позволила в 2021 г. выделить новую дефиницию жировой болезни печени как ожирение печени, ассоциированное с метаболической дисфункцией, или метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП, *англ.* Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease) [5, 6]. Такой подход в отличие от НАЖБП не исключает других

● **Рисунок 1.** Распространенность НАЖБП в зависимости от пола, степени ожирения, размера выборки исследования и наличия сахарного диабета [2]

● **Figure 1.** Prevalence of NAFLD according to gender, degree of obesity, study sampling size, and presence of diabetes mellitus [2]



причинных факторов жировой дистрофии печени и позволяет сосредоточиться на базовом «метаболическом» генезе развития и прогрессирования заболевания. Критериями постановки диагноза «МАЗБП» является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточной массой тела/ожирением, наличием СД2, а при нормальной массе тела – с двумя или более признаками метаболических нарушений [5]. Вместе с тем пациенты с МАЗБП в сравнении с НАЖБП имеют худший прогноз выживаемости, что связано с возможным сочетанным поражением печени [7].

Исследование Grace En Hui Lim et al., сравнивающих распространенность МАЗБП и НАЖБП, выявило наиболее высокую распространенность МАЗБП в сравнении с НАЖБП. Более 80% исследуемых соответствовали критериям как МАЗБП, так и НАЖБП, при этом не было существенной разницы в возрасте, однако пациенты с МАЗБП чаще были мужского пола и имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), чаще страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом [8].

Актуальность всестороннего изучения НАЖБП обусловлена не только высокой распространенностью заболевания и влиянием на течение коморбидной патологии,

но и более высоким в сравнении с популяцией лиц без НАЖБП уровнем смертности, ассоциированной как с прогрессированием патологии печени, так и сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями [9, 10]. Данный обзор подготовлен с целью систематизации имеющихся литературных данных в отношении ассоциации НАЖБП/МАЗБП и злокачественных новообразований.

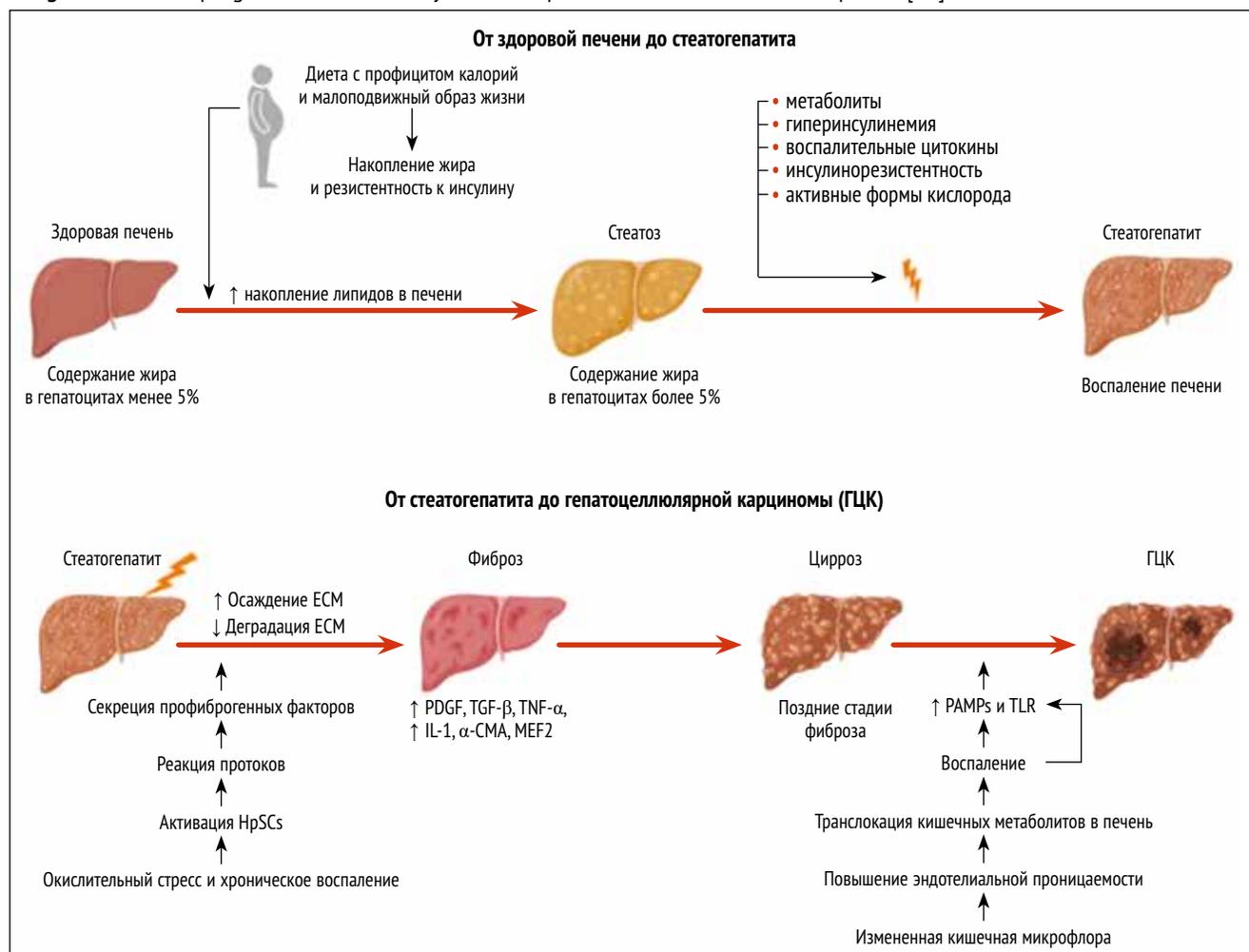
## НАЖБП И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

НАЖБП стала самой быстрорастущей причиной ГЦК в западных странах за последние два десятилетия [11–14]. Характер течения заболевания с возможностью прогрессирования от стеатоза к стеатогепатиту, риск формирования фиброза и его прогрессирования до цирроза подразумевает дополнительные риски по формированию и ГЦК (рис. 2) [15–17].

Частота ГЦК в 12 раз выше у пациентов с тяжелым стеатогепатитом, и большинство случаев приходится на пожилых мужчин с метаболическим синдромом [17]. Интересно, что ГЦК в исходе МАЗБП может возникать и при отсутствии фиброза и цирроза [18]. По данным В. Perumpail et al., стеатоз переходит в фиброз и цирроз,

● **Рисунок 2.** Прогрессирование заболевания от здоровой печени до гепатоцеллюлярной карциномы [17]

● **Figure 2.** Disease progression from healthy liver to hepatocellular carcinoma development [17]



минуя другие стадии, у 24% пациентов, а у 2% стеатоз переходит в гепатоцеллюлярную карциному [19].

Переход стеатогепатоза в стеатогепатит с последующим развитием фиброза и цирроза ассоциирован с генетической аберрацией в гене PNPLA3. Мутация I148M в данном гене вызывает нарушение метаболизма триглицеридов [20]. Метаанализ девяти исследований с участием 2 937 пациентов установил, что PNPLA3 является независимым фактором риска развития ГЦК у пациентов с циррозом [21].

Последние эпидемиологические данные демонстрируют, что самый высокий процент встречаемости ГЦК в исходе НАЖБП наблюдался в Юго-Восточной Азии, а самый низкий – в Северной и Южной Америке (рис. 3). Пациенты с ГЦК в исходе НАЖБП были старше, имели более высокий ИМТ и больше сопутствующих метаболических заболеваний (ожирение, дислипидемия, сахарный диабет), чем пациенты с ГЦК, вызванной другими причинами. Кроме того, только 33% пациентов с ГЦК имели установленный ранее диагноз «НАЖБП» и проходили лечение по сравнению с 56% пациентов с ГЦК, вызванной другими причинами [22]. Ожирение является независимым фактором риска не только возникновения ГЦК у пациентов с НАЖБП, но и смертности от этого злокачественного новообразования печени [23].

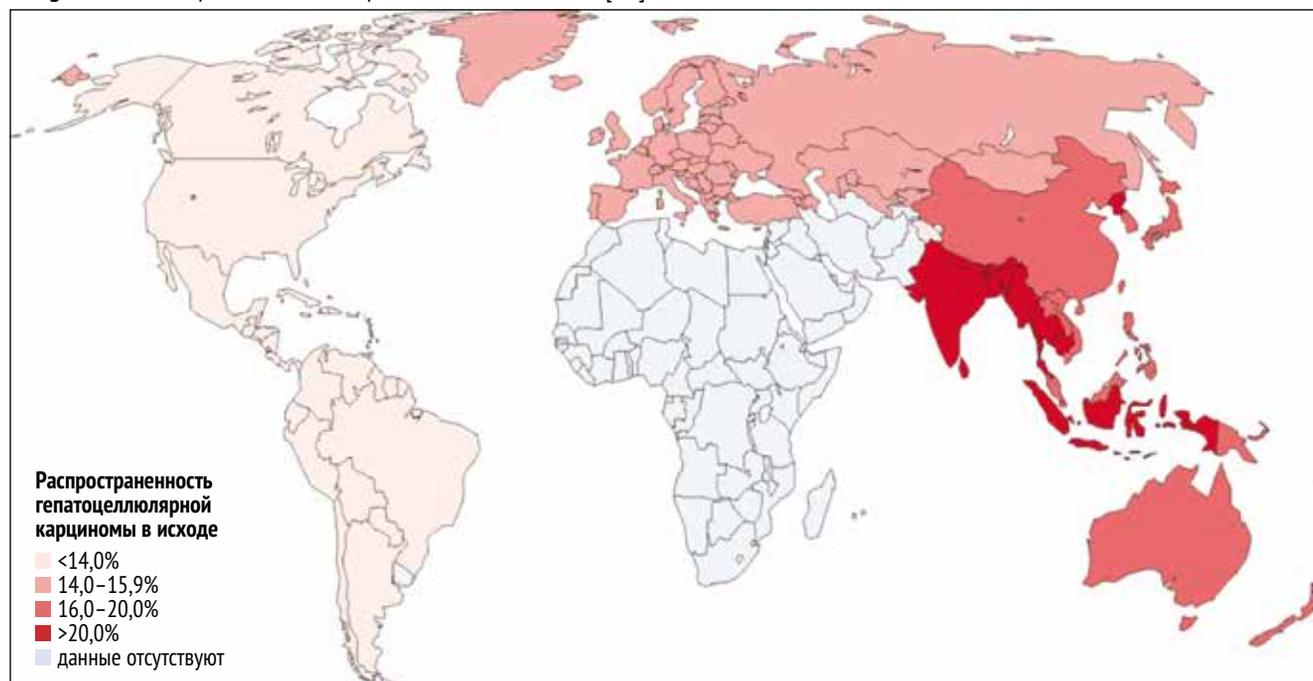
По данным R. Pinyol et al., в 43% случаев у лиц с ГЦК в исходе МАЖБП по результатам гистологического исследования присутствует малоинвазивное повреждение гепатоцитов. То есть у таких пациентов наблюдаются менее серьезные нарушения функционального состояния гепатоцитов, чем у пациентов с ГЦК, связанной с вирусным гепатитом С, о чем свидетельствуют более высокий уровень сывороточного альбумина, более низкий уровень сывороточного билирубина и более низкая частота асцита,

а размер опухоли, как правило, больше, чем при ГЦК, в исходе других хронических заболеваний печени [24]. Аналогичные результаты были получены итальянскими учеными, которые в своей работе приходят к выводу, что пациенты с НАЖБП имеют менее агрессивные формы ГЦК (опухоль меньших размеров, реже метастазирование) по сравнению с пациентами без МАЖБП или сочетанных поражений печени [25]. Тем не менее важной особенностью ГЦК у пациентов с МАЖБП является наличие коморбидности у больных с таким диагнозом. Одним из таких состояний является значительное употребление алкоголя. S. Yamamita в своем исследовании предложил в качестве критериев значительного употребления алкоголя использовать следующие: потребление более трех доз алкоголя в день у мужчин и более двух в день у женщин или более пяти доз алкоголя в течение 2 ч у мужчин и более четырех в течение 2 ч у женщин с учетом, что одна доза алкоголя эквивалентна 18 г чистого этанола. Исследователи утверждают, что даже умеренное потребление алкоголя было связано с увеличением распространенности прогрессирующего фиброза у пациентов с МАЖБП [26]. Аналогичное исследование, оценивавшее 86 пациентов с МАЖБП, подтвержденной биопсией печени, и употреблением алкоголя, выявило, что употребление алкоголя было связано с прогрессирующим фиброзом, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [27].

### НАЖБП И РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Эпидемиологические данные, основанные на наблюдении 352 911 человек с НАЖБП/МАЖБП, демонстрируют ассоциацию с ЗНО других локализаций по 10 из 24 исследованных локализаций опухолей, таких как тело матки

- **Рисунок 3.** Распространенность гепатоцеллюлярной карциномы в мире [21]
- **Figure 3.** Global prevalence of hepatocellular carcinoma [21]



(2,36, 1,99–2,80), желчный пузырь (2,20, 1,14–4,23), печень (1,81, 1,43–2,28), почки (1,77, 1,49–2,11), щитовидная железа (1,69, 1,20–2,38), пищевод (1,48, 1,25–1,76), поджелудочная железа (1,31, 1,10–1,56), мочевой пузырь (1,26, 1,11–1,43), молочная железа (1,19, 1,11–1,27), колоректальный рак (1,14, 1,06–1,23). Встречаемость рака печени, пищевода, поджелудочной железы, толстой кишки, а также рака мочевого пузыря и меланомы была выше у мужчин, а ассоциации с раком почек, щитовидной железы и легких выше у женщин [28]. Другой метаанализ исследований, опубликованных в период с 1996 г. по январь 2020 г., показал, что НАЖБП была связана с высоким риском колоректального рака, холангиокарциномой и другими видами рака, включая рак молочной железы, желудка, поджелудочной железы, предстательной железы и пищевода [29].

### НАЖБП/МАЖБП и колоректальный рак

Ежегодно регистрируется более 1,8 млн новых случаев КРР [30, 31]. В крупнейшем исследовании, проведенном в Европе (Австрия), с включением 1 211 пациентов, подвергшихся колоноскопии, частота выявления аденом была выше у пациентов с НАЖБП (243/367 против 107/236 у мужчин; 94/265 против 78/343 у женщин). Высокая распространенность тубулярных аденом (127/367 против 56/236) и КРР (6/367 против 1/236) наблюдалась у мужчин с НАЖБП [32]. S. Hwang доказал, что НАЖБП связана с трехкратным повышением риска развития аденом толстой кишки [33]. Этот вывод был подтвержден в ретроспективном когортном исследовании 5 517 корейских женщин, где двукратное увеличение заболеваемости аденоматозными полипами и трехкратное увеличение риска КРР было обнаружено у пациентов с НАЖБП по сравнению с контролем. Однако наличие НАЖБП не влияет на прогноз КРР после его диагностирования, и в частности на рецидив заболевания во время последующего наблюдения [34].

К факторам риска КРР, которые невозможно модифицировать, относят возраст, пол и семейный анамнез [35], а к модифицируемым – курение, употребление алкоголя и метаболические дисфункции, такие как ожирение, СД2, гипертония и дислипидемия [36]. Интересным представляется исследование S. Fukunaga et al., которые при сравнении распространенности КРР у пациентов с НАЖБП и МАЖБП пришли к выводу, что именно МАЖБП является независимым фактором риска КРР, учитывая его «метаболическую» направленность и тот факт, что диагноз «МАЖБП» не зависит от употребления алкоголя, который также является фактором риска развития КРР. К тем же выводам пришли и другие корейские исследователи. Они доказали, что самая высокая распространенность КРР была в группе МАЖБП с сопутствующими заболеваниями печени, такими как алкогольная болезнь печени и вирусный гепатит С [37].

Результаты исследований позволили выявить, что у пациентов с ожирением чаще выявляется КРР на поздней стадии (II или III) и с большим количеством метастазов в лимфатических узлах ( $N > 3$ ) [38]. Метаанализ

16 проспективных когортных исследований, в которых приняли участие 58 917 пациентов, показал, что ожирение до постановки диагноза «КРР» было связано с повышением риска смерти на 25% [39].

Метаанализ, в который были включены четырнадцать исследований, показал, что встречаемость колоректальных новообразований возрастала по мере прогрессирования МАЖБП. Исследователи считают, что пациентам с фиброзом необходимо проведение колоноскопии для раннего выявления колоректальных опухолей и увеличения продолжительности жизни [40]. Важно отметить, что КРР чаще встречается у пациентов с НАСГ по сравнению со стеатозом (51,0% против 25,6%). НАСГ в исследовании показал себя как независимый фактор риска развития тубулярных аденом и интраэпителиальной неоплазии после корректировки на демографический и метаболический факторы риска [41].

### НАЖБП/МАЖБП и рак желудка

Другой локализацией ЗНО органов пищеварения с ассоциацией с НАЖБП является рак желудка. Данные шести исследований, оценивающих риск развития рака желудка при НАЖБП, продемонстрировали положительную корреляцию между двумя этими состояниями [42]. Вероятно, что сходные пути онкогенеза играют определенную роль в развитии этих видов рака желудочно-кишечного тракта.

### НАЖБП/МАЖБП и рак щитовидной железы

R. Xiao выявил тесную связь между НАЖБП и более частым выявлением метастазов в лимфатических узлах, более высокой частотой мутации BRAF V600E и более поздней стадией по TNM у женщин с папиллярным раком щитовидной железы [43].

### НАЖБП/МАЖБП и рак молочной железы

Известно, что в определенные периоды жизни женщины возрастает риск формирования и неблагоприятного течения НАЖБП. Именно поэтому при изучении распространенности различных видов ЗНО у женщин необходимо учитывать их менопаузальный статус.

Связь между риском рака молочной железы у женщин в постменопаузе и компонентами метаболического синдрома была отмечена в нескольких крупных исследованиях. При анализе двух исследовательских групп – 3 869 женщин в постменопаузе с раком молочной железы и 4 082 здоровые женщины в постменопаузе – авторы зарегистрировали более высокий неопластический риск у женщин, страдающих метаболическим синдромом (1,75; 95% ДИ 1,37–2,22). При анализе распределения случаев и контроля по отдельным компонентам метаболического синдрома соответствующие коэффициенты составили: 1,33 (95% ДИ 1,09–1,62) для диабета, 1,19 (95% ДИ 1,07–1,33) для гипертонии, 1,08 (95% ДИ 0,95–1,22) для гиперлипидемии, 1,26 (95% ДИ 1,11–1,4) для ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> и 1,22 (95% ДИ 1,09–1,36) для окружности талии  $\geq 88$  см [44]. Метаанализ 28 исследований, изучавших пациентов с НАЖБП и их образ жизни, показал, что

питание по ночам увеличивает риск набора массы тела, метаболических нарушений и рака молочной железы [45]. Ожирение связано с худшей выживаемостью пациенток с раком молочной железы. Недавно опубликованный метаанализ показал, что у женщин с раком молочной железы, страдающих ожирением, общая выживаемость снижается на 11% независимо от менопаузального статуса [46]. В исследовании 2 092 пациенток, которые получали хирургическое лечение по поводу инвазивного рака молочной железы I–III стадии, имеющиеся метаболически ассоциированные заболевания (НАЖБП в их числе) оказались основными определяющими факторами возникновения дополнительных событий, таких как смертность, наличие удаленных метастазов или локальных рецидивов. Несмотря на то что в данном исследовании каждый компонент метаболического синдрома был связан с повышенным риском рецидива рака, риск, ассоциированный с наличием четырех и более его компонентов, был самым высоким, что, вероятно, говорит об ассоциации данной локализации рака с дисметаболическими отклонениями в целом.

#### НАЖБП/МАЖБП и рак матки

В метаанализе с включением 85 827 пациенток 23% имели НАЖБП с риском развития рака матки на 60% выше, чем в общей популяции [43]. Ожирение является не только основным фактором риска развития рака эндометрия, но и коррелирует с худшими исходами у этих пациенток [47]. Высокий ИМТ и большая окружность талии до постановки диагноза рака связаны с более низкой выживаемостью [48]. Метаанализ 46 исследований показал, что ожирение у таких пациенток повышает риск смерти от всех причин на 34%, а от рецидива на 28% [47].

#### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НАЖБП/МАЖБП

Несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, не прекращается поиск средств, направленных на редукцию стеатоза, воспаления и фиброза. Актуальные клинические рекомендации включают модификацию характера питания, физической активности, образа жизни, а также

медикаментозное лечение [48, 49]. Одним из препаратов, рекомендованных согласительными документами, являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Их фармакологический эффект реализуется за счет способности 3-*sn*-фосфатидилхолина (основное действующее вещество) включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. Исследование Z. Gonciarz показало регресс стеатоза печени по данным биопсии печени у 53% пациентов [50]. Другие исследования показали похожие результаты по данным ультразвукового исследования [51–54]. В наблюдательном исследовании MANPOWER 2018 г., включающем 2 843 пациента со стеатозом печени и кардиометаболической коморбидностью, продемонстрировано улучшение УЗИ-картины у 69,6% пациентов после 3-месячного приема препарата и у 81,4% пациентов через 6 мес. терапии. Прием ФЛ осуществляется в дозе 1 800 мг/сут, курсами по 3–6 мес. два-три раза в год. ЭФЛ рекомендованы у пациентов с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и/или метаболической патологией (артериальная гипертензия, СД2, дислипидемия, ожирение) в качестве дополнительной терапии. Приверженность к терапии ЭФЛ и субъективная удовлетворенность лечением связаны с объективными улучшениями структуры и функции печени [55].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП/МАЖБП стоит расценивать как мультисистемные заболевания, поражающие не только печень. Помимо риска гепатоцеллюлярной карциномы, являющейся компонентом прогрессирования заболевания, накапливаются убедительные доказательства роли этой патологии печени в качестве независимого фактора риска злокачественных новообразований других локализаций. Тяжесть фиброза печени может быть полезным предиктором будущего риска не только неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но и злокачественных новообразований различных локализаций у пациентов с НАЖБП/МАЖБП.



Поступила / Received 30.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2023

Принята в печать / Accepted 26.09.2023

#### Список литературы / References

1. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Онучина ЕВ, Петрунко ИЛ, Ржавичева ОС и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. *Доктор.Ру*. 2019;(3):6–10. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, Onuchina EV, Petrunko IL, Rzhavicheva OS et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doktor.Ru*. 2019;(3):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>.
2. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809–2817.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
4. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023.25(5):313–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
5. Винницкая ЕВ, Сандлер ЮГ, Бордин ДС. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(24):54–63. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63>. Vinnitskaya EV, Sandler YuG, Bordin DS. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(24):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63>.
6. Маевская МВ, Котовская ЮВ, Ивашкин ВТ, Ткачева ОН, Трошина ЕА, Шестакова МВ и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению

- взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
- Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Терапевтический Архив*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
7. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, Wu Y, Wang X, Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020;40(9):2082–2089. <https://doi.org/10.1111/liv.14548>.
  8. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):739–752. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7).
  9. Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:599–610. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.006>.
  10. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multi-disciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011>.
  11. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
  12. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–755. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>.
  13. Huang DQ, Singal AG, Kono Y, Tan DJH, El-Serag HB, Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metab*. 2022;34(7):969–977e2. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.003>.
  14. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>.
  15. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577–1586. <https://doi.org/10.1002/hep.28785>.
  16. Qian Y, Fan JG. Obesity, fatty liver and liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4(2):173–177. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908310>.
  17. Oda K, Uto H, Mawatari S, Ido A. Clinical features of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: a review of human studies. *Clin J Gastroenterol*. 2015;8:1–9. <https://doi.org/10.1007/s12328-014-0548-5>.
  18. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>.
  19. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461–1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>.
  20. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, Waljee AK. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):325–334. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.476>.
  21. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):521–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00078-X).
  22. Sohn W, Lee HW, Lee S, Lim JH, Lee MW, Park CH, Yoon SK. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):157–174. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0176>.
  23. Pinyol R, Torrecilla S, Wang H, Montironi C, Pique-Gili M, Torres-Martin M et al. Molecular characterisation of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;75:865–878. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.049>.
  24. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Dalla Riva GV, Giannini EG et al.; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002–2033: the ITA.LI.CA database. *Gut*. 2023;72(1):141–152. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324915>.
  25. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. 2020;40(12):3018–3030. <https://doi.org/10.1111/liv.14675>.
  26. Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2021;115:154439. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154439>.
  27. Liu Z, Lin C, Suo C, Zhao R, Jin L, Zhang T, Chen X. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism*. 2022;127:154955. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154955>.
  28. Liu SS, Ma XF, Zhao J, Du SX, Zhang J, Dong MZ et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):118. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01288-6>.
  29. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
  30. Hill MJ, Morson BC, Bussey HJ. Aetiology of adenoma – Carcinoma sequence in large bowel. *Lancet*. 1978;311(8058):245–247. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90487-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90487-7).
  31. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, Scharinger L, Lederer D, Mayr A et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med*. 2011;270(1):41–49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02377>.
  32. Hwang ST, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:562–567. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06117>.
  33. Lee YI, Lim Y-S, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: A retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(1):91–95. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x>.
  34. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).
  35. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402–2411. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>.
  36. Lee H, Lee HW, Kim SU, Chang Kim H. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Increases Colon Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(1):e00435. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000435>.
  37. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, Benson A, Seitz JF, Labianca R et al.; Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) Group. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013;119(8):1528–1536. <https://doi.org/10.1002/cncr.27938>.
  38. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120706>.
  39. Zeng Y, Cao R, Tao Z, Gao Y. Association between the severity of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of colorectal neoplasm: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01659-1>.
  40. Wong VW-S, Wong GL-H, Tsang SW-C, Fan T, Chu WC, Woo J et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2011;60(6):829–836. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.237974>.
  41. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. 2022;71:778–788. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324191>.
  42. Xiao R, Ni C, Cai Y, Zhou Y, Gong X, Xie K, You J. Prevalence and impact of non-alcoholic fatty liver disease in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2023;80(3):619–629. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03312-y>.
  43. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2687–2692. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr025>.
  44. Sun M, Feng W, Wang F, Li P, Li Z, Li M et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018;19(1):28–40. <https://doi.org/10.1111/obr.12621>.
  45. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):627–635. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>.
  46. Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):159–165. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3076-6>.
  47. Kokts-Porietis RL, Elmrayed S, Brenner DR, Friedenreich CM. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(12):e13337. <https://doi.org/10.1111/obr.13337>.
  48. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaber MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol*. 2015;16(3–4):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2015.09.001>.

49. Ливзан МА, Кролевец ТС, Гаус ОВ, Бикбавова ГР, Черкащенко НА, Горбенко АВ, Николаев НА. *Пациентоориентированный подход к диагностике и лечению коморбидных больных с заболеваниями органов пищеварительной системы*. М.: Издательский Дом «Академия Естествознания»; 2020. 172 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44499429&ysclid=lnbt7q64o602729330>.
50. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann K-J, Johannes K-J. Randomised placebo-controlled doubleblind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Dig*. 1988;17(1):61–65. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3404-y>.
51. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Ilu*. 2000;15:277–278.
52. Sun C, Zheng X, Tan Z, Cui F, Zhang R, Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidyl choline and metformin in the treatment of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Focus*. 2008;23(17):1272–1273.
53. Wu Y. Effective Analysis of type 2 diabetic united adiposis hepatica with Polyene Phosphatidylcholine. *Journal of TCM University of Hunan*. 2009;29(12):41–42. Available at: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:86008065>.
54. Zhiguo L. Efficacy of polyene phosphatidylcholine in combination with metformin for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2013;31:10–11.
55. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, Maev IV, Samsonov AA, Sas EI et al. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(3):369–382 <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00250-x>.

#### **Вклад авторов:**

Концепция статьи – М.А. Ливзан  
 Написание текста – М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко, Т.С. Кролевец  
 Обзор литературы – М.И. Сыровенко, Т.С. Кролевец  
 Перевод на английский язык – М.И. Сыровенко  
 Редактирование – М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец  
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

#### **Contribution of authors:**

Concept of the article – Maria A. Livzan  
 Text development – Maria A. Livzan, Maria I. Syrovenko, Tatiana S. Krolevets  
 Literature review – Maria I. Syrovenko, Tatiana S. Krolevets  
 Translation into English – Maria I. Syrovenko  
 Editing – Maria A. Livzan, Tatiana S. Krolevets  
 Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

#### **Информация об авторах:**

**Ливзан Мария Анатольевна**, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, главный внештатный терапевт по Сибирскому федеральному округу, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор Омского государственного медицинского университета; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1; [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru)  
**Сыровенко Мария Ильинична**, аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1; [mariapli@yandex.ru](mailto:mariapli@yandex.ru)  
**Кролевец Татьяна Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1; [mts-8-90@mail.ru](mailto:mts-8-90@mail.ru)

#### **Information about the authors:**

**Maria A. Livzan**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Gastroenterologist, Chief Freelance Therapist in the Siberian Federal District, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru)  
**Maria I. Syrovenko**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Gastroenterologist, Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [mariapli@yandex.ru](mailto:mariapli@yandex.ru)  
**Tatiana S. Krolevets**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Gastroenterologist, Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [mts-8-90@mail.ru](mailto:mts-8-90@mail.ru)