

Влияние ожирения у матери и типа вскармливания на риск неалкогольной жировой болезни печени у подростков

Oyekoya T. Ayonrinde^{1,2,3,*}, Wendy H. Oddy^{4,5}, Leon A. Adams^{1,6}, Trevor A. Mori¹, Lawrence J. Beilin¹, Nicholas de Klerk⁴, John K. Olynyk^{2,3,7}

¹ School of Medicine and Pharmacology, The University of Western Australia, Perth, WA, Australia; ² Department of Gastroenterology and Hepatology, Fiona Stanley Hospital, Murdoch, WA, Australia; ³ Faculty of Health Sciences, Curtin University, Bentley, WA, Australia; ⁴ Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Perth, WA, Australia;

⁵ Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia; ⁶ Department of Hepatology, Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA, Australia; ⁷ Edith Cowan University, Joondalup, WA, Australia

См. редакционную статью А. Alisi и Р. Vajro. (№ 2)

Актуальность и цели. Установлено, что в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у подростков играет роль прогрессирующее ожирение, характер питания и малоподвижный образ жизни, но связь между типом вскармливания в младенческом возрасте и последующей НАЖБП изучена недостаточно. Мы поставили перед собой цель проверить, насколько факторы материнского организма и тип вскармливания влияют на развитие НАЖБП у подростков.

Методы. Диагностика стеатоза печени путем УЗИ у 17-летних подростков, матери которых были участниками исследования Western Australian Pregnancy (Raine) Cohort, и сопоставление его частоты с зарегистрированными в этом проспективном исследовании данными о течении беременности и типе вскармливания в младенческом возрасте.

Ключевые слова: грудное вскармливание, вскармливание на первом году жизни, молочные смеси, докорм, прикорм, неалкогольная жировая болезнь печени, подростки, ожирение, ожирение у матерей, факторы риска.

Получено 13 августа 2016 г., получено с поправками 23 марта 2017 г.; принято в печать 29 марта 2017 г.; доступно онлайн с 12 июня 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Department of Gastroenterology and Hepatology, Fiona Stanley Hospital, 11 Robin Warren Drive, Murdoch 6150, Australia. Tel.: +61 861522827.

E-mail: oyekoya.ayonrinde@health.wa.gov.au (O.T. Ayonrinde).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; НОМА-IR — гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; МКИ — межквартильный интервал; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ОШ — отношение шансов.

Результаты. НАЖБП диагностирована у 15,2 % из 1170 обследованных подростков. Грудное вскармливание в младенчестве получало 94 % обследованных подростков. Его продолжительность до введения докорма молочными смесями у 54,4 % пациентов составляла не менее 4 мес., у 40,6 % — не менее 6 мес. Продолжительность грудного вскармливания до введения молочного докорма не менее 6 мес. (скорректированное отношение шансов [СОШ] 0,64; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,43–0,94; $p = 0,02$), наличие у матери ожирения до беременности (СОШ 2,29; 95% ДИ 1,21–4,32; $p = 0,01$) и ожирение у самих подростков (СОШ 9,08; 95% ДИ 6,26–13,17; $p < 0,001$) продемонстрировали связь с развитием НАЖБП к 17 годам независимо от западной модели питания. У получавших грудное вскармливание без докорма 6 мес. и более подростков с НАЖБП метаболические нарушения были выражены слабее, чем у получавших его менее 6 мес. Введение докорма в возрасте до 6 мес. сопровождалось более высокой распространенностью и тяжестью НАЖБП по данным УЗИ, чем введение в более позднем возрасте (17,7 vs 11,2 %, $p = 0,003$ и 7,8 % vs 3,4 %, $p = 0,005$ соответственно).

Выводы. Основным фактором развития НАЖБП является прогрессирующее ожирение; тем не менее исключительно грудное вскармливание в первые 6 мес. жизни и отсутствие у матери избыточной массы тела до беременности (ИМТ в пределах нормы) снижают вероятность развития НАЖБП в подростковом возрасте.

Резюме. НАЖБП — распространенное заболевание печени, в основе которого стеатоз, не связанный с избыточным потреблением алкоголя. Настоящее крупное исследование показало, что введение докорма молочными смесями до 6-месячного возраста, ожирение у матери до беременности и ожирение в подростковом возрасте повышают вероятность развития НАЖБП к 17 годам. Наши находки указывают, что профилактику НАЖБП у подростков надо начинать до их рождения, поощряя нормализа-

цию ИМТ у планирующих беременность женщин и исключительно грудное вскармливание детей до 6-месячного возраста.

© 2017 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — комплексное расстройство, в основе которого избыточное отложение жира в печени, обычно связано с ожирением и инсулинорезистентностью в отсутствие избыточного потребления алкоголя. В настоящее время НАЖБП — самое распространенное заболевание печени [1]. Его распространенность составляет 2,6 % у детей [2], 15,2 % у подростков [3], 19–25 % у взрослых [4–6]. По данным популяционного исследования National Health and Nutrition Examination Survey (2010 г.) в США, распространенность НАЖБП среди подростков за предшествующие 20 лет удвоилась. Тяжелый стеатоз печени, диагностируемый по УЗИ-картине, демонстрирует независимую связь с повышенной частотой тяжелых расстройств функции печени и смертности от них [8]. До достижения взрослого возраста возможно развитие всего спектра свойственных НАЖБП гистологических изменений — от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и связанного с ним цирроза [9]. Роль прогрессирующего в детстве и подростковом возрасте ожирения как значимого фактора риска НАЖБП у подростков [10–11] и взрослых [12] подтверждена многочисленными исследованиями, тогда как роль вскармливания в младенчестве (грудного или искусственного) изучена недостаточно.

До 2001 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала исключительно грудное вскармливание в первые 4–6 мес. жизни. Современные рекомендации указывают на необходимость в первые 6 мес. жизни исключительно грудного вскармливания [13], преимущества которого не исчерпываются одной только питательной ценностью материнского молока. Оно, по-видимому, снижает риск инфекционных заболеваний в детстве и ожирения и аллергии в дальнейшем [14]. Однако данные о влиянии грудного вскармливания на последующий риск ожирения противоречивы [15]. Одни исследования указывают на протективное действие грудного вскармливания [16, 17], более вероятное при его продолжительности не менее 6 мес. [18–21], другие его не обнаружили [22–24]. Расхождения отражают разнообразие определений грудного [22] и смешанного вскармливания, которое определяют как питание материнским молоком, дополняемое молочными смесями, или как введение дополнительно к грудному вскармливанию блюд прикорма, и искажения за счет материнских и индивидуальных факторов, в т. ч. преобладающего типа питания и малоподвижного образа жизни. Ожирение у матерей сопровождается сокращением продолжительности грудного вскармливания, ранним введением докорма молочными смесями и блюд прикорма, предпочтением нездоровой пищи детьми и последующим развитием у них ожирения [25]. Однако проспективных исследований возможного влияния ожирения у матерей, вскармливания в младенчестве и характера питания в раннем детстве на развитие НАЖБП мало.

Данных, подтверждающих причинно-следственную связь снижения риска НАЖБП с грудным вскармливанием, пока нет. Опубликовано всего одно обсервационное исследование влияния грудного вскармливания на риск развития НАСГ, в котором Nobili et al. обнаружили связь между продолжительным грудным вскармливанием и снижением риска НАСГ у детей и подростков [26].

Цель настоящего исследования — изучить связь НАЖБП, диагностированной в 17-летнем возрасте, с продолжительностью грудного вскармливания, сроками введения молочного докорма и густых блюд прикорма, ожирением у матерей до беременности и у самих подростков — участников исследования Western Australian Pregnancy Cohort (Raine).

Материалы и методы

Raine представляет собой длительное когортное исследование с проспективным накоплением данных о материнских факторах, рождении, детстве и подростковом периоде с подробной регистрацией характера питания в первые годы жизни и далее за каждые 2–3 года наблюдения. Исследуемая группа включала 2868 детей, родившихся живыми у 2900 женщин, которые наблюдались в основном в родильных клиниках King Edward Memorial Hospital for Women в Перте (Западная Австралия) в период с 1989 по 1992 г. Показатели, которые определялись у участников исследования Raine исходно и в процессе наблюдения, детально описаны ранее [21]. Ссылки на антенатальные показатели относятся к проспективному наблюдению в период беременности, на неонатальные и младенческие — к периоду новорожденности и первому году жизни. Антенатальные данные включали социальные и демографические характеристики, указания на наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии беременных, массу тела, росте и индексе массы тела (ИМТ); неонатальные — на способ родоразрешения, антропометрические характеристики новорожденного, вскармливание в первые дни жизни и возраст при выписке из акушерского отделения. В ходе проспективного наблюдения заполнялись подробные опросники относительно образа жизни, здоровья, полученной лекарственной терапии, регистрировались антропометрические показатели и параметры функции сердечно-сосудистой системы. Перечень лекарственных препаратов, которые ребенок получал на первом году жизни, составлялся врачом, наблюдавшим ребенка в этот период, или матерью. Рассматривались следующие аспекты питания: продолжительность грудного вскармливания, сроки введения в питание молока животных и тип его потребления, сроки введения густых блюд прикорма (со слов родителей или по данным врача, наблюдавшего ребенка в первые 3 года жизни). Матери отмечали дату прекращения грудного вскармливания в дневнике и сообщали при очередном опросе в ходе проспективного наблюдения (в возрасте 1, 2 или 3 года). Исключительно грудное вскармливание определяли в соответствии с рекомендацией ВОЗ как вскармливание исключительно молоком матери без добавления молочных смесей, молочных продуктов или блюд прикорма [13]. Метаболический эффект прекращения грудного вскармливания и введения в питание молочных смесей зависит от возраста, в котором эти события произошли. Например, по данным исследования Raine, дети, которые продолжали получать молоко матери после 4 мес. жизни, но были переведены на смешанное вскармливание не позднее чем в 4 мес., имели к 14 годам наибольший ИМТ [17]. Это дало основание рассматривать докорм молочной смесью при продолжающемся вскармливании молоком матери и введение блюд прикорма при грудном вскармливании как разные типы питания. Исключительно грудное вскармливание

и грудное вскармливание с докормом молочными смесями рассматриваются как разные типы вскармливания независимо от введения блюд прикорма.

Одномоментное обследование группы подростков проводилось с июля 2006 г. по июнь 2009 г., по мере того как участники исследования достигали 17 лет [3]. Им выполняли УЗИ печени для диагностики стеатоза, интервьюировали с помощью подробного опросника, определяли антропометрические, клинические и биохимические показатели, как описано ранее [3]. Для биохимического исследования кровь брали из локтевой вены утром натощак. Определяли уровень в сыворотке глюкозы, инсулина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатамино-трансферазы (АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, ферритина, насыщенности трансферрина, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), адипонектина и лептина. Тестирование на вирусы гепатитов В и С не проводили, т. к. было известно, что распространенность этих инфекций среди подростков 15–19 лет в Западной Австралии в период исследования составляла в среднем менее 24:100 000 и 23:100 000 соответственно [3]. Антропометрические показатели (масса тела, рост, окружность талии, толщина кожной складки) и показатели гемодинамики (ЧСС в покое, систолическое и диастолическое АД) определяли обученные сотрудники. ИМТ вычисляли путем деления массы тела (кг) на рост (м²). Центральное ожирение определяли как окружность талии более 80 см у девушек и более 94 см у юношей, соответственно возрастным и половым критериям метаболического синдрома, установленным International Diabetes Federation [27]. Окружность талии как критерий ожирения у подростков мы избрали потому, что ранее его использование показало более высокую распространенность центрального ожирения среди подростков, чем применение ИМТ [3]. Для расчета показателя гомеостатической модели для оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR) использовали следующую формулу: $\text{НОМА-IR} = (\text{Уровень инсулина натощак [мкЛ/мл]} \times \text{Уровень глюкозы натощак [ммоль/л]}) / 22,5$.

Техника и протокол УЗИ печени опубликованы ранее [28]. Ультрасонографическим критерием стеатоза печени (стеатогепатоза) была общая оценка по шкале стеатогепатоза не ниже 2, в т. ч. 1 за эхо-текстуру печени. Оценка по ультрасонографической шкале складывается из показателя эхо-текстуры (эхогенности печени, разницы эхогенности печени и почек) 0–3, глубины затухания (доступности визуализации диафрагмы) 0–2 и смазанности контуров сосудов (доступности визуализации внутрипеченочных сосудов) 0–1. Спектр тяжести связанного с НАЖБП стеатоза включает общие оценки по эхо-шкале 0–1 (отсутствие стеатоза), 2–3 (легкий стеатоз) или 4–6 (стеатоз от умеренного до тяжелого). Чтобы привести УЗИ-критерии в соответствие с клиническими согласно последним рекомендациям по диагностике и ведению НАЖБП [29], мы использовали как пороговый уровень потребления алкоголя менее 140 г в неделю у девушек и менее 210 г в неделю у юношей. По достижении подростками 14 лет они сами, родители или наблюдающие подростков врачи заполняли полуколичественный опросник относительно частоты потребления разных продуктов (FFQ — food frequency questionnaire) [30, 31]. На основании данных FFQ питание за предыдущие 12 мес. оценивали как здоровое или западного типа и избыточное. Каждому типу питания была присвоена Z-оценка, указывающая, насколько близок отраженный опросником тип питания к какой-либо из этих категорий [31]. Мы уже описали связь между типом питания и НАЖБП у подростков группы Raine в одной из предыдущих публикаций [31]. Исследование получило одобрение комитета по этике Princess Margaret Hospital for Children Human Research Ethics Committee. Все 17-летние подростки и их родители подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Переменные были суммированы в виде средних значений и стандартных отклонений для симметричного распределения, медиан и межквартильных интервалов (МКИ) — для асимметричного распределения. Различия при нормальном распределении исследовали с помощью критерия Стьюдента или дисперсионного анализа, при ненормальном распределении — с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Для сравнения пропорций использовали критерий χ^2 или, если уместно, точный критерий Фишера; для выявления прогностической значимости относительно НАЖБП факторов материнского анамнеза, вскармливания на первом году жизни, ожирения и типа питания в подростковом возрасте — многофакторную логистическую регрессию. Все статистические критерии двусторонние, опирающиеся на уровень значимости 5 %. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ IBM SPSS для Windows (версия 20.0; IBM Corp., США). В связи с увеличением желательной длительности исключительно грудного вскармливания с 4 до 6 мес. согласно новой рекомендации ВОЗ [13] мы уделили особое внимание различиям при введении докорма после 4 и 6 мес. жизни.

Результаты

НАЖБП в группе участников исследования Raine

Группа включала 1170 17-летних подростков, наблюдавшихся по месту жительства. Медианное потребление алкоголя в предыдущие 12 мес. составляло у них 10 г в неделю (МКИ 0–90 г в неделю). Из анализа исключено 3 подростка в связи с избыточным потреблением алкоголя. НАЖБП диагностирована у 177 (15,2 %) из 1167 остальных участников, центральное ожирение — у 236 (21,1 %) из 1156 тех, у кого зарегистрирован показатель окружности талии. Центральное ожирение у девушек наблюдалось чаще, чем у юношей (32,7 vs 9,9 %; $p < 0,001$). Однако НАЖБП у страдавших центральным ожирением девушек обнаруживалась реже, чем у юношей, — у 63 (35 %) из 180 и 34 (60,7 %) из 56 соответственно. Характеристики подростков с НАЖБП и без нее представлены в табл. 1.

Грудное вскармливание в группе участников исследования Raine

Продолжительность грудного вскармливания была документирована у 1153 участников Raine. Его медианная продолжительность составила 7 мес. (МКИ 2,0–12,0). У юношей и девушек она статистически значимо не отличалась (7 [2–12] vs 6 [2–11] мес. соответственно; $p = 0,84$) и составляла не менее 4 мес. у 66,5 % подростков, не менее 6 мес. — у 56,3 % и не менее 12 мес. — у 26,7 %. У 42,9 % испытуемых продолжительность исключительно грудного вскармливания была не менее 4 мес., у 7,4 % — не менее 6 мес. У 54,4 % подростков докорм молочными смесями был введен не ранее 4-месячного возраста, у 40,6 % — не ранее 6-месячного. Кроме того, 47,2 % пациентов после введения докорма молочными смесями в возрасте 4 мес. и старше продолжали получать материнское молоко минимум до 6 мес.

Таблица 1. Сравнение материнских факторов, младенческого анамнеза и показателей в подростковом возрасте у подростков с НАЖБП и без нее

Показатель	С НАЖБП (n = 176)	Без НАЖБП (n = 991)	p
В подростковом возрасте			
Ожирение			
Масса тела, кг	80,6 (21,1)	65,4 (11,4)	< 0,001
Окружность талии, см	89,8 (16,1)	77,0 (8,6)	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 (6,0)	22,0 (3,2)	< 0,001
Толщина подкожной жировой ткани, мм	30,5 (14,5)	15,4 (8,7)	< 0,001
Толщина висцеральной жировой ткани, мм	34,7 (14,1)	32,3 (9,7)	0,020
Толщина надостной кожной складки, мм	24,8 (9,8)	14,0 (7,4)	< 0,001
Сердечно-сосудистая система			
Систолическое АД, мм рт. ст.	115,4 (11,6)	114,6 (11,1)	0,400
Диастолическое АД, мм рт. ст.	59,9 (6,4)	59,4 (6,6)	0,350
ЧСС, уд./мин	67,2 (10,5)	64,2 (10,5)	0,001
Биохимические показатели			
АлАТ, ЕД/л	27,1 (20,2)	23,2 (10,3)	< 0,001
АсАТ, ЕД/л	25,1 (11,0)	24,8 (7,5)	0,660
ГГТ, ЕД/л	17,6 (11,2)	14,3 (7,2)	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,6)	1,0 (0,5)	< 0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,3)	1,3 (0,3)	0,001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,5 (0,8)	2,3 (0,6)	0,010
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 (0,9)	4,1 (0,7)	0,030
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (0,4)	4,8 (0,6)	0,680
Инсулин, мЕД/л	10,0 (6,8–16,0)	7,0 (4,7–10,3)	< 0,001
вчСРБ, мг/л	1,2 (0,5–3,3)	0,5 (0,2–1,2)	< 0,001
Показатель НОМА-IR	2,11 (1,38–3,35)	1,46 (0,98–2,16)	< 0,001
Лептин, мкг/л	29,8 (12,8–55,7)	7,9 (2,0–21,2)	< 0,001
Адипонектин, мг/л	8,3 (4,2)	10,0 (6,0)	0,001
Материнские факторы			
Возраст к началу беременности, лет	27,9 (6,1)	28,9 (5,7)	0,040
Масса тела до беременности, кг	64,3 (17,0)	58,8 (10,6)	< 0,001
ИМТ до беременности, кг/м ²	23,8 (6,0)	21,9 (3,7)	< 0,001
Курение во время беременности	49 (27,8 %)	202 (20,5 %)	0,030
Сахарный диабет	5 (2,8 %)	41 (4,1 %)	0,530
Сахарный диабет беременных	2 (1,1 %)	17 (1,7 %)	0,760
Артериальная гипертензия во время беременности	49 (27,8 %)	247 (24,9 %)	0,410
Младенческий анамнез			
Масса тела при рождении, кг	3,33 (0,53)	3,34 (0,58)	0,870
Возраст при выписке из акушерского стационара, дни	5 (4–7)	5 (4–7)	0,620
Продолжительность грудного вскармливания, мес.	5,0 (1,0–10,5)	7,0 (2,8–12,0)	0,010
Возраст введения докорма молочной смесью, мес.	3 (1–6)	4 (2–7)	0,006
Возраст введения густого прикорма, мес.	4 (4–5)	4 (4–5)	0,880

Результаты представлены в виде среднего (стандартное отклонение), медианы (МКИ) или доли (%); для сравнения использовали соответственно критерий Стьюдента или U-критерий Манна—Уитни; разницу считали статистически значимой при p < 0,05.

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Материнские факторы, связанные с продолжительностью исключительно грудного вскармливания

Анализ после коррекции по ИМТ до беременности показал, что матери, прекратившие грудное вскармливание до 4 мес, по сравнению с теми, кто продолжал его 4 мес. и более, были немного (статистически незначимо) моложе, среди них было больше куривших во время беременности, женщин с низкими доходами, незамужних и не состоявших в фактическом браке, не имевших полного среднего образования.

Аналогичная разница наблюдалась в отношении введения в питание молочных смесей дополнительно к грудному молоку в возрасте до 4 и 6 мес. (табл. 2). Независимыми предикторами продолжительности грудного вскармливания не менее 6 мес. были возраст матери старше 30 лет (отношение шансов [ОШ] 2,35; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,80–3,09; p < 0,001), отсутствие курения во время беременности (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,81–3,43; p < 0,001), нормальный ИМТ до беременности (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,20–2,38; p = 0,003) и годовой семейный доход более 36 000 долларов США к моменту родов (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,11–2,55; p = 0,02).

Таблица 2. Характеристики матерей в зависимости от продолжительности грудного вскармливания

	Истинное исключительно грудное вскармливание ≥ 4 мес. (n = 471)	p	Грудное вскармливание без докорма молочными смесями ≥ 4 мес. (n = 616)	p	Грудное вскармливание без докорма молочными смесями ≥ 6 мес. (n = 461)	p
Возраст матери, лет						
≥ 25	47,3 %	< 0,001	60,2 %	< 0,001	46,3 %	< 0,001
< 25	29,3 %		36,0 %		22,9 %	
Избыточная масса тела или ожирение к началу беременности						
Да	38,3 %	0,100	47,0 %	0,010	35,8 %	0,090
Нет	44,9 %		53,3 %		42,6 %	
Курение во время беременности						
Да	30,9 %	< 0,001	36,6 %	< 0,001	23,6 %	< 0,001
Нет	46,3 %		59,5 %		45,5 %	
Состояние в браке, в т. ч. фактическом, во время беременности						
Да	45,9 %	< 0,001	57,3 %	< 0,001	43,2 %	< 0,001
Нет	26,9 %		39,2 %		26,4 %	
Уровень образования, лет						
≥ 12	50,5 %	< 0,001	65,0 %	< 0,001	50,6 %	< 0,001
< 12	37,4 %		46,4 %		33,1 %	
Семейный доход, доллары США						
> 36 000	47,9 %	0,020	60,8 %	0,002	49,2 %	< 0,001
12 000–35 999	43,3 %		54,4 %		38,6 %	
< 12 000	33,8 %		44,1 %		30,3 %	

Для сравнения характеристик использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Влияние вскармливания в первые дни жизни и в младенчестве на риск НАЖБП в подростковом возрасте

Большинство (94 %) детей при выписке из акушерского отделения получали грудное вскармливание. Новорожденные, выписанные на грудном вскармливании, к 6 мес. находились на нем чаще, чем вскармливаемые смесями (59 vs 3 %; $p < 0,001$). Распространенность НАЖБП среди подростков, получавших в момент выписки из акушерского отделения грудное вскармливание, была ниже, чем среди вскармливаемых смесями (14,6 vs 24,3 %; $p = 0,03$). Однако при сравнении подгруппы получавших, несмотря на это, грудное вскармливание в младенчестве статистически значимой разницы не выявлено (14,5 vs 19,8 %; $p = 0,12$). У подростков с НАЖБП продолжительность грудного вскармливания была меньше, чем у подростков без нее (см. табл. 1).

Влияние грудного вскармливания продолжительностью ≥ 4 мес. на распространенность НАЖБП

У подростков, получавших исключительно грудное вскармливание по крайней мере 4 мес., распространенность НАЖБП была ниже, чем у получавших его менее 4 мес. (12,1 vs 17,1 %; $p = 0,02$). Исключительно грудное вскармливание в первые 4 мес. жизни и дольше по скорректированному относительно ожирения до беременности у матерей данным снижало вероятность развития НАЖБП (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,48–0,96; $p = 0,03$), но при введении в модель ожирения у самих подростков разница утратила статистическую значимость (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,49–1,07; $p = 0,10$). Точно так же статистически значимо снижало вероятность

НАЖБП по скорректированным относительно ожирения до беременности у матери данным грудное вскармливание в первые 4 мес. жизни и дольше без учета введения блюда прикорма (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,50–0,98; $p = 0,04$), но при коррекции относительно ожирения у самих подростков разница становилась статистически незначимой (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,50–1,04; $p = 0,10$). Однако при грудном вскармливании без докорма молочными смесями не менее чем до 4 мес. распространенность НАЖБП была ниже, чем при более раннем введении докорма (12,9 vs 17,6 %; $p = 0,03$).

Влияние грудного вскармливания до ≥ 6 -месячного возраста на распространенность и тяжесть НАЖБП

Грудное вскармливание до 6 мес. и более без докорма молочными смесями оставалось независимым фактором снижения риска НАЖБП после коррекции по ожирению у матерей и самих подростков (скорректированное ОШ 0,64; 95% ДИ 0,43–0,94; $p = 0,02$) и после коррекции по типу питания в подростковом возрасте — здоровому или западному (скорректированное ОШ 0,60; 95% ДИ 0,41–0,87; $p = 0,008$). Грудное вскармливание без докорма молочными смесями в первые 6 мес. жизни и дольше сопровождалось меньшей распространенностью НАЖБП по сравнению с более ранним введением докорма, даже если на фоне грудного вскармливания до 6-месячного возраста вводились густые блюда прикорма (11,1 vs 17,9 %; $p = 0,002$). Введение докорма не ранее чем в 6 мес. сопровождается меньшей, чем при более раннем введении, распространенностью НАЖБП (12,6 vs 18,3 %; $p = 0,007$). По сравнению с более ранним введением докорма исключительно грудное вскармливание до 6 мес. жизни и дольше

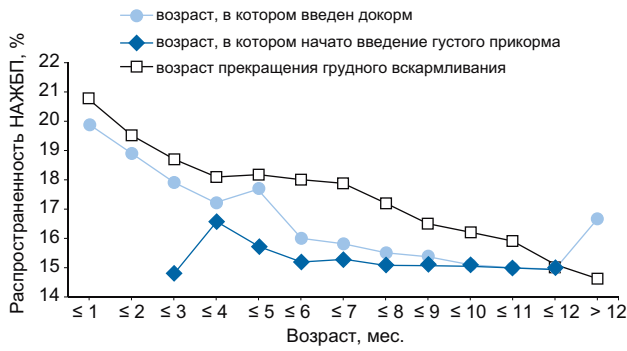


Рис. 1. Связь между типом вскармливания на первом году жизни и распространенностью НАЖБП в подростковом возрасте. Распространенность НАЖБП демонстрирует обратную зависимость от продолжительности грудного вскармливания и возраста, в котором введен докорм молочными смесями.

более чем вдвое снижает распространенность тяжелого стеатоза при НАЖБП у подростков (3,5 vs 7,7 %; $p = 0,005$).

Влияние продолжительности грудного вскармливания и возраста, в котором введен докорм молочными смесями, на уровень печеночных ферментов у подростков с НАЖБП

Отмечается отрицательная корреляция между продолжительностью грудного вскармливания и распространен-

ностью НАЖБП (рис. 1), а также между продолжительностью грудного вскармливания и периода до введения докорма молочными смесями и уровнем ГГТ в сыворотке ($r = -0,08, p = 0,01$ и $r = -0,09, p = 0,006$ соответственно). Статистически значимой корреляции между каким-либо из этих показателей и уровнем АлАТ не выявлено ($r = -0,03, p = 0,70$ и $r = -0,04, p = 0,31$ соответственно).

Связь между продолжительностью грудного вскармливания и метаболическими характеристиками при НАЖБП у подростков

У подростков с НАЖБП, которые получали грудное вскармливание 6 мес. и более, метаболический профиль был благоприятнее, чем у получавших его менее чем до 6 мес.; в частности, у них были ниже масса тела и ИМТ, меньше окружность талии, тоньше подкожный жировой слой, меньше ЧСС в покое, ниже уровень ГГТ, триглицеридов, лептина, вчСРБ в сыворотке и показатель НОМА-IR (табл. 3).

Влияние возраста введения докорма молочными смесями на грудное вскармливание и НАЖБП

Медианный период (МКИ) продолжительности грудного вскармливания у детей, которым докорм молочными смесями введен до 4-месячного возраста, короче, чем у тех, кому докорм введен позднее [2 [0–4] vs 10 [7–13]

Таблица 3. Связь между продолжительностью грудного вскармливания, метаболическими характеристиками и уровнем печеночных ферментов у подростков с НАЖБП и без нее

	С НАЖБП		p	Без НАЖБП		p
	Грудное вскармливание ≥ 6 мес.	Грудное вскармливание < 6 мес.		Грудное вскармливание ≥ 6 мес.	Грудное вскармливание < 6 мес.	
Масса тела, кг	74,2 (20,4)	83,8 (20,9)	0,006	65,7 (1,1)	65,3 (11,3)	0,59
ИМТ, кг/м ²	25,2 (5,1)	28,5 (6,1)	0,001	21,9 (3,3)	22,1 (3,2)	0,36
Окружность талии, см	84,8 (15,6)	92,2 (15,9)	0,008	77,1 (8,7)	76,9 (8,4)	0,63
Толщина надостной кожной складки, мм	21,4 (8,1)	26,8 (10,1)	0,002	13,6 (7,1)	14,4 (7,4)	0,04
Толщина подкожной жировой ткани, мм	26,2 (13,7)	32,7 (14,4)	0,006	14,8 (8,3)	15,8 (8,9)	0,07
Толщина висцеральной жировой ткани, мм	32,3 (8,8)	36,0 (14,9)	0,150	31,8 (9,0)	32,8 (10,0)	0,12
Систолическое АД, мм рт. ст.	112,9 (12,1)	116,3 (11,1)	0,080	114,1 (11,4)	114,9 (10,7)	0,27
Диастолическое АД, мм рт. ст.	58,7 (6,0)	60,3 (6,4)	0,150	59 (7,0)	59 (6,0)	0,64
ЧСС, уд./мин	64 (9)	69 (11)	0,003	64 (10)	65 (10)	0,85
АлАТ, ЕД/л	23,2 (19,6)	29,0 (20,7)	0,100	20,0 (10,2)	20,4 (10,3)	0,62
АсАТ, ЕД/л	24,3 (14,8)	25,3 (9,0)	0,600	25,0 (8,1)	24,3 (6,6)	0,19
ГГТ, ЕД/л	14,8 (10,1)	18,9 (11,7)	0,040	13,7 (6,7)	14,7 (7,7)	0,06
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (0,3)	4,8 (0,6)	0,360	4,8 (0,5)	4,7 (0,5)	0,15
Общий холестерин, ммоль/л	4,06 (0,79)	4,33 (0,89)	0,080	4,12 (0,71)	4,07 (0,75)	0,33
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,28 (0,31)	1,21 (0,25)	0,180	1,34 (0,30)	1,29 (0,29)	0,02
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,31 (0,71)	2,53 (0,76)	0,090	2,34 (0,61)	2,30 (0,66)	0,39
Триглицериды, ммоль/л	1,03 (0,49)	1,26 (0,62)	0,030	0,98 (0,39)	1,05 (0,59)	0,04
Лептин, мкг/л	26,2 (7,9–43,5)	36,9 (18,0–62,1)	0,010	7,9 (1,7–22,8)	8,1 (2,2–21,2)	0,75
Адипонектин, мг/л	8,5 (5,0–12,2)	7,4 (5,2–9,8)	0,410	8,8 (6,4–12,8)	9,0 (6,1–11,9)	0,29
Показатель НОМА-IR	1,67 (1,26–2,73)	2,24 (1,56–4,0)	0,020	1,41 (0,92–2,14)	1,52 (1,00–2,18)	0,35
вчСРБ, мг/л	0,70 (0,31–1,99)	1,44 (0,64–4,55)	0,003	0,47 (0,20–1,22)	0,49 (0,21–1,20)	0,67

Результаты представлены в виде среднего (стандартное отклонение), медианы (МКИ) или доли (%); для сравнения использовали соответственно критерий Стьюдента или U-критерий Манна—Уитни; разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$. ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

мес.; $p < 0,001$). Подростки, у которых развилась НАЖБП, начали получать докорм в значительно более раннем возрасте, чем те, у кого НАЖБП не было (см. табл. 1). Между возрастом введения докорма и распространенностью НАЖБП имеется обратная зависимость (см. рис. 1). Введение докорма молочными смесями ранее 6 мес. жизни сопровождалось большей распространенностью и тяжестью НАЖБП, чем введение в более позднем возрасте (17,7 vs 11,2 %, $p = 0,003$ для распространенности НАЖБП; 7,8 vs 3,4 %, $p = 0,005$ для тяжелого стеатоза). Введение докорма молочной смесью ранее 6 мес. повышает риск развития НАЖБП в подростковом возрасте (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,02–2,43; $p = 0,003$). Разница сохранила статистическую значимость после коррекции по типу питания в подростковом возрасте (здоровому или западному) (скорректированное ОШ 1,62; 95% ДИ 1,11–2,37; $p = 0,01$).

Влияние типа вскармливания на первом году жизни и возраста введения густых блюд прикорма на вероятность развития НАЖБП

На первом году жизни только материнское молоко получало 18,4 % подростков, только молочные смеси — 9,3 %, смеси только на основе коровьего молока — 60,3 %, только на основе сои — 5,7 %. У 6,3 % подростков тип питания и смесей не установлен или имели место другие сочетания. Статистически значимой разницы в распространенности НАЖБП у подростков, получавших на первом году жизни преимущественно тот или иной тип молока, не выявлено (материнское молоко — 14,9 %, молочные смеси — 16,8 %, коровье молоко — 16,1 %; $p = 0,30$). Густые блюда прикорма до 4 мес. начало получать 18,6 % детей, до 6 мес. — 79 %. Возраст, в котором был введен прикорм густыми блюдами, не оказал статистически значимого влияния на вероятность развития НАЖБП (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,89–1,15; $p = 0,85$) (см. рис. 1).

Влияние антибиотикотерапии на первом году жизни на продолжительность грудного вскармливания и последующий риск НАЖБП

Данные о применении антибиотиков на первом году жизни были доступны у 1114 подростков. Антибактериальную терапию в возрасте до 1 года получило 16 из них. У применявших антибиотики продолжительность грудного вскармливания была меньше, чем у неприменявших (4 [1,3–5,8] vs 7 [3–12] мес.; $p = 0,02$). Однако разницы в частоте антибиотикотерапии в младенчестве между подростками с НАЖБП и без нее не обнаружилось (0,6 vs 1,7 % соответственно; $p = 0,35$).

Прогностические факторы подростковой НАЖБП

В табл. 4 представлены результаты однофакторного анализа связей вероятности НАЖБП с потенциальными факторами риска. С помощью множественной логистической регрессии проанализировано возможное прогностическое значение ряда клинических и статистических ковариат, в т. ч. продолжительности исключительно грудного (без докорма молочными смесями) вскармливания (< 6 vs ≥ 6 мес.) или возраста, в котором в питание введена молочная смесь, ожирения у матери до беременности, возраста матери, курения во время беременности, ожирения у самих подростков и типа их питания (табл. 5). В группе в целом статистически значимой связи между типом питания в 14 лет (здоровым или западным) и развитием НАЖБП к 17 годам не обнаружено (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,80–1,21, $p = 0,89$; ОШ 1,06, 95% ДИ 0,86–1,29, $p = 0,61$ соответственно). У подростков с ожирением западный тип питания в 14 лет сопровождался повышением риска НАЖБП (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,05–2,00; $p = 0,03$), в то время как здоровый тип питания при нескорректированном анализе статистически значимым снижением риска не сопровождался (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,54–1,07; $p = 0,12$). Однако после коррекции по продолжительности грудного вскарм-

Таблица 4. Риск НАЖБП, связанный с материнскими факторами и питанием на первом году жизни

Фактор	Участники исследования (n = 1153)		
	ОШ для НАЖБП	95% ДИ	p
Исключительно грудное вскармливание ≥ 4 мес. vs < 4 мес.	0,67	0,47–0,95	0,020
Введение докорма молочными смесями в возрасте < 6 мес.	1,71	1,20–2,43	0,003
Грудное вскармливание без докорма молочными смесями ≥ 6 мес.	0,57	0,40–0,82	0,002
Ожирение у матери до беременности (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	3,16	1,83–5,44	$< 0,001$
Возраст матери	0,97	0,95–0,999	0,040
Женский пол ребенка	2,05	1,47–2,85	$< 0,001$
Курение во время беременности	1,50	1,04–2,16	0,030
Кормление смесями при выписке из акушерского стационара	1,88	1,06–3,33	0,030
Потребление материнского молока к 12 мес.	0,45	0,27–0,74	0,002
Потребление соевого молока к 12 мес.	0,89	0,60–1,32	0,570
Потребление коровьего молока в ≤ 12 мес.	1,06	0,57–1,95	0,860
Введение густого прикорма в ≥ 6 мес.	0,78	0,51–1,20	0,490
Семейный доход ($\geq 35\ 000$ vs $< 35\ 000$ долларов США)	0,69	0,43–1,09	$< 0,001$
Уровень образования матери (≥ 12 vs < 12 лет)	0,89	0,65–1,23	0,490

Результаты анализа с помощью однофакторной логистической регрессии представлены в виде нескорректированных ОШ и 95% ДИ. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Таблица 5. Независимые прогностические факторы риска НАЖБП

Фактор	Участники, у которых имелись данные о грудном вскармливании (n = 1153)		
	ОШ для НАЖБП	95% ДИ	p
Продолжительность грудного вскармливания без докорма молочными смесями ≥ 6 vs < 6 мес.	0,64	0,43–0,94	0,020
Ожирение у матери до беременности	2,29	1,21–4,32	0,010
Ожирение у подростка	9,08	6,26–13,17	< 0,001

Результаты анализа с помощью многофакторной логистической регрессии представлены в виде скорректированных ОШ и 95% ДИ. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$. Показатели, по которым проводилась коррекция: возраст, в котором введен густой прикорм, возраст матери, курение во время беременности, семейный доход, тип питания в подростковом возрасте.

ливания и наличию ожирения у матери до беременности связь НАЖБП с западным типом питания статистическую значимость утратила (ОШ 1,251, 95% ДИ 0,877–1,786, $p = 0,217$; ОШ 0,527, 95% ДИ 0,289–0,998, $p = 0,049$; ОШ 3,651, 95% ДИ 1,426–9,351; $p = 0,007$ соответственно).

Обсуждение

Наше исследование выявило обратную корреляцию между продолжительностью грудного вскармливания в младенчестве, равно как и с возрастом, в котором введен докорм молочной смесью, и последующим развитием НАЖБП у подростков. Продолжительность грудного вскармливания оказывала влияние независимо от таких неблагоприятных факторов, как повышение ИМТ у матери до беременности и ожирение у самого подростка. При нескорректированном анализе грудное вскармливание в течение 6 мес. и более вероятность развития НАЖБП в подростковом возрасте была на 40 % ниже, чем при продолжительности грудного вскармливания до менее 6 мес. Кроме того, у подростков, получавших исключительно грудное вскармливание до 6 мес. и дольше, была ниже распространенность тяжелого стеатоза, тогда как более раннее введение докорма повышало вероятность НАЖБП на 70 %. Грудное вскармливание без докорма по крайней мере до 6 мес., по данным скорректированного относительно ожирения у матерей и подростков анализа, снижало вероятность НАЖБП приблизительно на 40 %. Срок введения густых блюд прикорма на риск развития НАЖБП не влиял.

По данным ранее опубликованных исследований, продолжительное грудное вскармливание снижало распространенность и тяжесть НАЖБП и НАСГ подобно кумулятивной дозе лекарственного средства [26]. Наши обширные наблюдения показали, что более продолжительное грудное вскармливание и более позднее введение докорма молочными смесями снижают распространенность НАЖБП и тяжелого стеатоза. В частности, они уменьшают выраженность метаболических отклонений у подростков с НАЖБП. Подростки с НАЖБП, получавшие грудное вскармливание по крайней мере до 6 мес. жизни, имели более благоприятный метаболический профиль, чем те, у кого продолжительность грудного вскармливания была короче. Это дает основание предположить, что продолжительное (≥ 6 мес.) грудное вскармливание защищает от НАЖБП, улучшая метаболическую среду печени.

У людей влияние продолжительности грудного вскармливания и ожирения у матери на риск последующе-

го развития НАЖБП изучено недостаточно. Исследования на экспериментальных моделях у мышей указывают, что ожирение у матери и способствующее ожирению питание потомства программируют у последнего развитие НАЖБП [32, 33]. Кроме того, исследования на экспериментальных моделях у крыс продемонстрировали активацию программы усиленного липогенеза в печени, окисления жиров и стеатогепатоза при высокожировом питании во внутриутробный (за счет ожирения у матери до и во время беременности) и постнатальный периоды [34]. Наше исследование не выявило связи НАЖБП у подростков с артериальной гипертензией и сахарным диабетом у матерей во время беременности в отличие от ожирения и курения. Механизм направленного против метаболических расстройств, в т. ч. НАЖБП, защитного действия материнского молока неясен. Возможно, он обусловлен не только его пищевой ценностью, но и ослаблением неблагоприятного программирования метаболизма под влиянием ожирения у матери и самого ребенка и действия кишечного микробиома. Известно, что грудное вскармливание [35, 36] и антибактериальная терапия [37] влияют на кишечный микробиом грудных детей. Кроме того, по последним данным, особенности кишечного микробиома отражают прогрессирование НАЖБП и НАСГ у детей и подростков [38]. Грудное молоко содержит гормоны, регулирующие жировой обмен и влияющие на состав кишечного микробиома и, возможно, будущие вкусовые предпочтения [39], тогда как антибиотикотерапия на фоне грудного вскармливания ослабляет отдаленное благоприятное действие грудного вскармливания на метаболизм [40]. По данным нашего исследования, антибиотикотерапия сопровождается укорочением периода грудного вскармливания, но сама по себе не влияет на риск НАЖБП в подростковом возрасте.

Состав грудного молока колеблется в широких пределах. Содержание в нем жирных кислот и триглицеридов, зависящее от таких факторов, как секреция лептина и инсулина, ожирение и характер питания матери, и генетические факторы могут влиять на программирование метаболизма ребенка в направлении ожирения и НАЖБП [25, 32]. Кроме того, состав молока зависит от срока беременности к моменту родов и длительности лактации. В отличие от молочных смесей грудное молоко содержит не только питательные компоненты, но и ростовые факторы, цитокины, иммуноглобулины и пищеварительные ферменты [41]. Вскармливание высокобелковыми молочными смесями сопровождается более быстрой прибавкой массы тела, чем вскармливание низкобелковыми, но независимо от типа смеси искусственное вскармливание со-

проводится более быстрой прибавкой массы тела, чем грудное [40], более высокой секрецией инсулина и более обильной выработкой глюкозы печенью, что отражается на липогенезе [43] и предрасполагает к развитию НАЖБП.

Высокий ИМТ до беременности у матери отрицательно влияет на продолжительность грудного вскармливания [44]. Как показало наше исследование, грудное вскармливание в период новорожденности после выписки из акушерского отделения повышает вероятность того, что ребенок будет получать исключительно материнское молоко до 6 мес. и дольше и последующий риск НАЖБП благодаря этому уменьшится. Развитию НАЖБП способствует ожирение у матери до беременности, малая продолжительность грудного вскармливания, раннее введение в питание молочных смесей, ожирение в детском и подростковом возрасте. Тяжелая НАЖБП, в свою очередь, повышает риск связанных с расстройством функции печени осложнений и смерти от них [8]. Следовательно, чрезвычайно важно идентифицировать многочисленные обстоятельства, способствующие возникновению факторов риска, и пытаться их устранить: а) предпринимать усилия для уменьшения распространенности ожирения у женщин детородного возраста; б) поощрять грудное вскармливание в первые 6 мес. жизни; в) пропагандировать отказ от докорма молочными смесями до 6-месячного возраста; г) предпринимать усилия для уменьшения распространенности ожирения у детей и подростков. Все это требует участия врачей и средних медицинских работников разных специальностей (семейных врачей, акушеров, педиатров, акушерок, детских патронажных сестер и т. д.).

Ограничения нашего исследования состоят в том, что а) оно наблюдательное и не позволяет сделать окончательного заключения относительно причинно-следственных связей; б) для диагностики стеатогепатоза мы использовали только УЗИ без подтверждения биопсией или МРТ; в) оценка вскармливания на первом году жизни опиралась только на сообщаемые родителями сведения; г) возможна недооценка роли ИМТ матери и его влияния на продолжительность грудного вскармливания; д) УЗИ печени проведено только 40 % участников исходной группы, что делает проблематичным приложение результатов исследования ко всей группе или населению в целом. Однако постановка диагноза стеатогепатоза на основании УЗИ-картины поддерживается рекомендациями Американской и Европейской ассоциаций по изучению болезней печени. Согласно им, УЗИ печени без биопсии является первоочередным методом выявления стеатогепатоза [29, 45]. Гистологическое исследование — «золотой стандарт» дифференциального диагноза простого стеатогепатоза и НАСГ, но в наблюдательном исследовании многочисленной группы подростков в отсутствие у большинства из них жалоб применение биопсии ни в коей мере не оправдано. Исходя из этого, мы использовали УЗИ по протоколу, высокая чувствительность и специфичность которого в диагностике стеатогепатоза подтверждена ранее [28], не полагаясь на уровень сывороточных аминотрансфераз, который при НАЖБП часто остается нормальным, как и у наблюдавшихся нами подростков [3]. Поскольку известно, что УЗИ-картина тяжелого стеатогепатоза является независимым фактором риска тяжелых расстройств функции печени и связанной с

ними смертности, УЗИ можно рассматривать как ценный диагностический инструмент [8]. Кроме того, повторный подробный опрос о начале и продолжительности грудного вскармливания после достижения детьми 3 лет, как в нашем исследовании, обеспечивает достаточную ценность и надежность сообщаемых матерями сведений [46]. Это подтверждает и последнее Австралийское национальное исследование материнских факторов, влияющих на распространенность грудного вскармливания [47].

В заключение следует отметить, что грудное вскармливание, отказ от докорма молочными смесями по крайней мере до 6-месячного возраста и дозачаточная нормализация ИМТ матери снижают вероятность НАЖБП у подростков, хотя решающую роль в ее развитии играет ожирение. Для уяснения вклада факторов риска, связанных с наследственностью, индивидуальными особенностями материнского организма, питанием и физической активностью, требуются дальнейшие исследования.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования или написания рукописи.

Вклад авторов

ОТА — план исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи; WHO — сбор данных, рецензирование рукописи; LAA — сбор данных, рецензирование рукописи; TAM — сбор данных, рецензирование рукописи; LJB — сбор данных, рецензирование рукописи; NDK — сбор данных, рецензирование рукописи; JKO — сбор данных, рецензирование рукописи.

Спонсоры

Исследование финансировалось грантами проекта National Health and Medical Research Council (403968, 634445, 353514, 403981 и 634445), аспирантской стипендией для Оуекоуа Т. Аюонринде (404166), исследовательскими стипендиями от National Health and Medical Research Council Practitioner Fellowship для John K. Olynyk (1042370) и Research Fellowship для Trevor A. Mori, Gastroenterology Society of Australia (грантом Astra Zeneca Career Development Award для Leon A. Adams), Fremantle Hospital Medical Research Foundation (грантом на медицинское исследование) и грантом University of Western Australia Ada Bartholomew.

Уведомления

Авторы благодарят участников исследования Raine и их семьи, а также исследовательскую команду за взаимодействие с участниками и сбор данных и выражают признательность за финансовую поддержку исследования National Health and Medical Research Council, University of

Western Australia, Raine Medical Research Foundation, Faculty of Medicine, Dentistry, and Health Sciences of the University of Western Australia, Telethon Kids Institute, Women's and Infant's Research Foundation и Curtin University.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.029>.

Литература

- [1] Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004;89:648–652.
- [2] Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002–2009.
- [3] Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ, Mori TA, Pennell CE, de Klerk N, et al. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011;53:800–809.
- [4] Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupta P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007;6:161–163.
- [5] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52.
- [6] Caballeria L, Pera G, Auladell MA, Toran P, Munoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of non-alcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:24–32.
- [7] Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *J Pediatr* 2013;162:496–500 e1.
- [8] Unalp-Arida A, Ruhl CE. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population. *Hepatology* 2016;63:1170–1183.
- [9] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641–649.
- [10] Ayonrinde OT, Olynyk JK, Marsh JA, Beilin LJ, Mori TA, Oddy WH, et al. Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:163–171.
- [11] Anderson EL, Howe LD, Fraser A, Callaway MP, Sattar N, Day C, et al. Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: The ALSPAC study. *J Hepatol* 2014;61:626–632.
- [12] Zimmermann E, Gamborg M, Holst C, Baker JL, Sorensen TI, Berentzen TL. Body mass index in school-aged children and the risk of routinely diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in adulthood: a prospective study based on the Copenhagen School Health Records Register. *BMJ Open* 2015;5:e006998.
- [13] Fewtrell MS, Morgan JB, Duggan C, Gunnlaugsson G, Hibberd PL, Lucas A, et al. Optimal duration of exclusive breastfeeding: what is the evidence to support current recommendations? *Am J Clin Nutr* 2007;85:635S–638S.
- [14] Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827–e841.
- [15] Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding. A systematic review. In: Geneva: World Health Organisation; 2013. Viewed 17 January 2017 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf.
- [16] Parikh NI, Hwang SJ, Ingelsson E, Benjamin EJ, Fox CS, Vasan RS, et al. Breastfeeding in infancy and adult cardiovascular disease risk factors. *Am J Med* 2009;122:656–663 e1.
- [17] Chivers P, Hands B, Parker H, Bulsara M, Beilin LJ, Kendall GE, et al. Body mass index, adiposity rebound and early feeding in a longitudinal cohort (Raine Study). *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1169–1176.
- [18] Toschke AM, Martin RM, von Kries R, Wells J, Smith GD, Ness AR. Infant feeding method and obesity: body mass index and dual-energy X-ray absorptiometry measurements at 9–10 y of age from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Am J Clin Nutr* 2007;85:1578–1585.
- [19] Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo Jr CA, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001;285:2461–2467.
- [20] Scott JA, Ng SY, Cobiac L. The relationship between breastfeeding and weight status in a national sample of Australian children and adolescents. *BMC Public Health* 2012;12:107.
- [21] Oddy WH, Mori TA, Huang RC, Marsh JA, Pennell CE, Chivers PT, et al. Early infant feeding and adiposity risk: from infancy to adulthood. *Ann Nutr Metab* 2014;64:262–270.
- [22] Meyerkort CE, Oddy WH, O'Sullivan TA, Henderson J, Pennell CE. Early diet quality in a longitudinal study of Australian children: associations with nutrition and body mass index later in childhood and adolescence. *J Dev Orig Health Dis* 2012;3:21–31.
- [23] Cope M, Allison D. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on evidence of the longterm effects of breastfeeding: systematic reviews and metaanalysis' with respect to obesity. *Obes Rev* 2008;9:594–605.
- [24] Fall CH, Borja JB, Osmond C, Richter L, Bhargava SK, Martorell R, et al. COHORTS group. Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: data from five cohorts in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2011;40:47–62.
- [25] Thompson AL. Intergenerational impact of maternal obesity and postnatal feeding practices on pediatric obesity. *Nutr Rev* 2013;71:S55–S61.
- [26] Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobbattista A, Alterio A, Tiribelli C, et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child* 2009;94:801–805.
- [27] Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:2059–2061.
- [28] Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2708–2715.
- [29] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592–1609.
- [30] Baghurst K, Record S. A computerised dietary analysis system for use with diet diaries or food frequency questionnaires. *Community Health Stud* 1984;8:11–18.
- [31] Oddy WH, Herbison CE, Jacoby P, Ambrosini GL, O'Sullivan TA, Ayonrinde OT, et al. The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic Fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol* 2013;108:778–785.
- [32] Oben JA, Mouralidarane A, Samuelsson AM, Matthews PJ, Morgan ML, McKee C, et al. Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. *J Hepatol* 2010;52:913–920.
- [33] Mouralidarane A, Soeda J, Visconti-Pugmire C, Samuelsson AM, Pombo J, Maragkoudaki X, et al. Maternal obesity programs off-

- spring nonalcoholic fatty liver disease by innate immune dysfunction in mice. *Hepatology* 2013;58:128–138.
- [34] Li M, Reynolds CM, Segovia SA, Gray C, Vickers MH. Developmental programming of nonalcoholic fatty liver disease: the effect of early life nutrition on susceptibility and disease severity in later life. *Biomed Res Int* 2015;2015:437107.
- [35] Reinhardt C, Reigstad CS, Backhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:249–256.
- [36] Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:412–425.
- [37] Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:461–468.
- [38] Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, Stefanis C, Gnani D, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated metagenomics-based approach. *Hepatology* 2017;65:451–464.
- [39] Paoletta G, Vajro P. Childhood obesity, breastfeeding, intestinal microbiota, and early exposure to antibiotics: what is the link? *JAMA Pediatr* 2016;170:735–737.
- [40] Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, de Vos WM. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding: role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170:750–757.
- [41] Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:94.
- [42] Grote V, von Kries R, Closa-Monasterolo R, Scaglioni S, Gruszfeld D, Sengier A, et al. Protein intake and growth in the first 24 months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:S117–S118.
- [43] Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:195–200.
- [44] Oddy WH, Li J, Landsborough L, Kendall GE, Henderson S, Downie J. The association of maternal overweight and obesity with breastfeeding duration. *J Pediatr* 2006;149:185–191.
- [45] European Association for the Study of the Liver (EASL) European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. (Electronic address: easloffice@easloffice.eu.) *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.
- [46] Li R, Scanlon KS, Serdula MK. The validity and reliability of maternal recall of breastfeeding practice. *Nutr Rev* 2005;63:103–110.
- [47] AIHW 2011. 2010 Australian national infant feeding survey: indicator results. Cat. no. PHE 156. Canberra: AIHW. Viewed 17 January 2017 <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737420927>.