

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова³, Е.О. Курнатовская¹¹ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Желтуха грудного молока

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ МДКБ ДЗМ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (905) 728-58-02, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 12.07.2023, принята к печати: 18.12.2023

Представлены результаты современных исследований патогенеза желтухи грудного молока — распространенной формы неонатальной желтухи. Охарактеризованы основные факторы риска, а также методы диагностики, позволяющие исключить другие формы желтушного синдрома при рецидивирующих и затяжных желтухах у новорожденных. Представлены основные подходы к терапии желтухи грудного молока. Обсуждены дискуссионные вопросы показаний к использованию фототерапии. Обоснована целесообразность сохранения грудного вскармливания при развитии желтухи грудного молока. Несмотря на относительно благоприятное течение и исходы желтухи грудного молока, это состояние требует внимания педиатров. Отмечена необходимость продолжения исследований патогенетической терапии пациентов с желтухой грудного молока.

Ключевые слова: желтуха грудного молока, грудное вскармливание, гипербилирубинемия новорожденных, младенцы, фототерапия

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Курнатовская Е.О. Желтуха грудного молока. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):498–505. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2656>

ВВЕДЕНИЕ

Желтуха грудного молока (или желтуха материнского молока, по Н.П. Шабалову [1]) с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией (максимальный уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке крови — 171 мкмоль/л, вплоть до 291 мкмоль/л) была впервые описана в 1963 г. педиатрами Джеком Ньюманом и Самуэлем Гроссом как случаи длительных желтух, связанных с грудным вскармливанием [2]. В остальном, согласно первоначальному описанию, дети были здоровы. Свое название состояние получило позднее — при анализе частот умеренной (205 мкмоль/л) и выраженной (256 мкмоль/л) гипербилирубинемии у младенцев на грудном вскармливании в сравнении с детьми на искусственном вскармливании [3].

В настоящее время желтуху грудного молока определяют при превышении концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови у детей, находящихся на грудном вскармливании, активно сосущих и с достаточной (а иногда и избыточной) прибавкой массы тела, при отсутствии признаков гемолиза, увеличения паренхиматозных органов и неврологических нарушений [4, 5]. Важно указать на принципиальное отличие этой формы желтухи от так называемой «желтухи грудного вскармливания», при которой новорожденные на исключительно грудном вскармливании не получают достаточных объемов материнского молока [6–8]. Развитию гипербилирубинемии при желтухе грудного вскармливания способствуют позднее начало грудного вскармливания, низкая частота, продолжительность прикладываний к груди

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Elena O. Kurnatovskaya¹¹ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Breast Milk Jaundice

The results of modern studies on breast milk jaundice pathogenesis, that is common form of neonatal jaundice, are presented. The major risk factors and diagnostic methods (excluding other forms of jaundice syndrome at recurrent and lingering jaundice in newborns) were defined. The main therapy approaches for breast milk jaundice were presented. Issues of phototherapy indications were discussed. The feasibility of maintaining breastfeeding in case of breast milk jaundice development was proved. This condition requires the attention of pediatricians despite the relatively favorable course and outcomes. The need to continue studies on pathogenetic therapy of such patients was noted.

Keywords: breast milk jaundice, breastfeeding, neonatal hyperbilirubinemia, infants, phototherapy

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Kurnatovskaya Elena O. Breast Milk Jaundice. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):498–505. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2656>

и кормление < 10 мин [9], что проявляется чрезмерной первичной потерей массы тела и обезвоживанием [6, 10]. Манифестация гипербилирубинемии у детей с желтухой грудного вскармливания происходит уже на 3–4-е сут жизни (при желтухе грудного молока, как правило, на 2–3-й нед), но при своевременном выявлении и лечении (в первую очередь обеспечении достаточной лактации) состояние купируется к началу 3-й нед жизни [7]. Желтуха грудного молока может сохраняться до 9–12 нед жизни [8, 11, 12]. При желтухе грудного вскармливания недостаточное энтеральное питание младенца способствует снижению частоты стула в результате задержки опорожнения кишечника и, как следствие, увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина в результате увеличения всасывания его неконъюгированной фракции в кишечнике [13]. Таким образом, можно констатировать, что желтуха грудного вскармливания связана не с грудным вскармливанием как таковым, а с недостаточным объемом энтерального питания. По этой причине рекомендуют называть такую желтуху «гипербилирубинемия недостаточного потребления» (suboptimal intake hyperbilirubinemia) [5, 14]. Следует отметить, что при этой желтухе чаще, чем при желтухе грудного молока, возникает билирубин-индуцированная энцефалопатия [15].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Частота диагностирования желтухи грудного молока зависит от способа определения уровня билирубина. Так, при его транскутанном определении в средней точке грудины у здоровых детей с гестационным возрастом ≥ 35 нед на преимущественно грудном вскармливании (не более 1 кормления молочной смесью в день) в возрасте 21 дня частота выявления показателя ≥ 85 мкмоль/л составила 43%, в то время как клинически явная желтуха определялась только у 34% детей [16]. Желтуха оставалась клинически заметной у 21% младенцев в возрасте 28 сут, в этом возрасте в 34% случаев концентрация общего билирубина по данным транскутанного измерения составляла ≥ 85 мкмоль/л, в 9% случаев — ≥ 171 мкмоль/л, а у 1% детей — ≥ 221 мкмоль/л [5, 16]. Как известно, желтуха становится заметной (прежде всего на лице и склерах) при концентрации сывороточного билирубина около 85 мкмоль/л [15], т.е. более чем у трети обследованных детей этот порог был превышен [16]. При определении уровня общего билирубина в сыворотке крови показатель > 10 мг/дл (171 мкмоль/л) на 3-й нед жизни отмечается у 2–4% младенцев на исключительно грудном вскармливании. Такая концентрация общего билирубина ассоциирована с высоким риском затяжной (более 14 сут) желтухи [7, 8]. Частота развития желтухи грудного молока не зависит от расы детей или региона их проживания, хотя неонатальные желтухи чаще диагностируют у представителей монголоидной расы [8, 17, 18].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Факторы материнского молока

Более 30 лет назад было отмечено, что у детей на грудном вскармливании при развитии физиологической желтухи концентрация сывороточного билирубина превышает 15 мг/дл (256,5 мкмоль/л) в 2% случаев, тогда как у новорожденных на искусственном вскармливании — в 0,3% случаев [3]. По этой причине было высказано предположение о связи высокой концентрации сывороточного билирубина и затяжного характера желтухи у детей на грудном вскармливании с факторами материнского молока [19]. В последующем была изучена

связь такой желтухи с количественными и качественными характеристиками основных нутриентов грудного молока (белки, жиры, углеводы), а также его калорийностью. В результате в сравнении с детьми на грудном вскармливании, не имевшими желтухи, не было обнаружено различий в энергетической ценности получаемого питания, а также содержании микроэлементов, лактозы и белка [20]. Вместе с тем сообщалось о связи «молочной» желтухи с относительно высокой концентрацией в грудном молоке аминокислоты таурина [21], жира [22] и свободных жирных кислот [23], хотя в других работах эти наблюдения не были подтверждены [20, 24]. Как известно, свободные жирные кислоты обладают свойством тормозить метаболизм билирубина [18]. Способность длинноцепочечных моно- и полиненасыщенных жирных кислот ингибировать конъюгацию билирубина обусловлена их свойством подавлять печеночную и кишечную глюкуронилтрансферазу [25]. В исследовании *in vitro* было установлено, что сцеженное молоко женщин, дети которых имели желтуху грудного молока, не обладает ингибирующим действием на печеночные клетки крыс сразу после размораживания, но после хранения в течение 96 ч при $t 4^{\circ}\text{C}$ оно появляется. Нагревание молока до 56°C сразу после размораживания и дальнейшее его хранение в течение 96 ч не сопровождаются ингибированием конъюгации билирубина, в то время как нагрев после хранения в течение 96 ч приводит к ингибирующему действию молока. Таким образом, ингибирующее действие грудного молока на метаболизм билирубина усиливается после длительного хранения, которое ассоциируется с высвобождением свободных жирных кислот из-за присутствия липазы [26]. Обзор, посвященный изменению состава грудного молока при его хранении и обработке приводит разноречивые сведения в отношении содержания жирных кислот в молоке женщин, что может быть связано с разными сроками исследования состава молока после его сцеживания, так как в свежем грудном молоке обнаруживаются лишь следовые количества этих кислот, тогда как в результате его хранения и нагревания их содержание заметно увеличивается [27].

В многочисленных исследованиях в связи с развитием неонатальной желтухи изучалась роль биологически активных субстанций грудного молока, в первую очередь гормонов и, в частности, прегнан- $3\alpha,20\beta$ -диола [8, 20, 27]. Однако связь этого субстрата с развитием желтухи грудного молока не была однозначно подтверждена [27]. Вместе с этим обсуждается значимость прегнан- $3\alpha,20\beta$ -диола как фактора, тормозящего метаболизм билирубина у детей в возрасте не старше 10 сут [1, 27, 28]. Из других биологически активных субстанций грудного молока обсуждалась роль в развитии непрямого гипербилирубинемии β -глюкуронидазы грудного молока [27]. Этот фермент присутствует также и в щеточной кайме энтероцита и таким образом участвует в расщеплении конъюгированного билирубина в кишечнике с образованием неконъюгированного билирубина. Последний, реабсорбируясь из просвета кишки в сосудистое русло, увеличивает энтерогепатическую циркуляцию билирубина [6].

Нативное грудное молоко содержит значительное количество иммунных факторов, в том числе цитокинов [29]. С высоким риском развития желтухи ассоциирована высокая концентрация интерлейкина 1β [29] и эпидермального фактора роста в грудном молоке [30]. Действие последнего связывали с торможением перистальтики кишечника и, как следствие, с усилением резорбции билирубина [6]. Однако в недавно опубликованной работе (исследование «случай – контроль»),

напротив, было установлено, что содержание эпидермального фактора роста в молоке женщин, дети которых имели признаки «молочной» желтухи с поздним началом, было ниже, чем в контрольной группе (дети без желтухи) почти на 17% [20]. Различия в содержании эпидермального фактора роста в молоке женщин были связаны с особенностями их диеты. В частности, было показано, что при увеличении потребления женщиной растительного масла и соевых продуктов концентрация эпидермального фактора роста в грудном молоке дозозависимо повышалась, тогда как концентрация билирубина, измеренная транскутанном способом, незначительно, но статистически значимо снижалась на 0,27–0,34 нг/мл на каждый 1 г соответствующего продукта [20]. У детей с желтухой грудного молока в сыворотке крови также обнаружена высокая концентрация α -фетопroteина [28], однако механизм связи этого белка с гипербилирубинемией остается неизученным.

Роль кишечной микробиоты

Важную роль в патогенезе желтухи грудного молока играют количественные и качественные нарушения состава кишечной микробиоты (дисбиоз) у младенцев [31]. Предполагают, что при дисбиозе метаболиты микробиоты — желчные кислоты, аминокислоты с разветвленной цепью, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триптофан и производные индола [31–33] — способствуют увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина [11]. Ключевым звеном взаимосвязи между дисбиозом и возникновением желтухи грудного молока являются КЦЖК [34, 35]. Эти метаболиты вырабатываются кишечными микробами при ферментации пищевых волокон, а также олигосахаридов грудного молока в верхнем отделе толстой кишки вблизи илеоцекального соустья. Вблизи этой зоны — в нижнем отделе подвздошной кишки — осуществляется гидролитическое расщепление билирубина с повторным образованием неконъюгированного билирубина, который реабсорбируется в процессе энтерогепатической циркуляции [36]. КЦЖК активируют рецепторы GPR41/43 в эпителиальных клетках толстой кишки, которые ингибируют воспалительные изменения [11]. Локальное снижение количества КЦЖК ведет к снижению перистальтики, увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина и посредством этого — к увеличению выраженности желтухи [37, 38]. Таким образом, у младенцев с дисбиозом — ключевым звеном нарушения продукции КЦЖК — увеличивается риск желтухи грудного молока [11].

У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, анаэробных бактерий (*Veronococcus* и *Clostridium* spp.) меньше, чем у детей, получающих молочную смесь [39]. Однако у детей с желтухой грудного молока факультативных анаэробов (преимущественно протеобактерий) в кишечной микробиоте заметно больше, чем у детей без желтухи [31]. Также установлено, что у детей с желтухой грудного молока в сравнении младенцами без нее больше протеобактерий (*Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Rothia mucilaginosa*), притом что количество и разнообразие микроорганизмов в кишечной микробиоте не различались. Кроме того, младенцы сравниваемых групп различались по уровням глицериновой и янтарной кислот, а также фенилаланина [31]. Дети с желтухой грудного молока отличаются от детей без желтухи альфа- и бета-разнообразием микробиоты, и в частности большим количеством микробов рода *Klebsiella*, что, по мнению авторов исследования, ведет к увеличению активности β -глюкуронидазы в кишечнике и таким образом способствует развитию желтухи грудного молока [40]. Следует

учитывать, что в последнее исследование включены дети с поздней манифестацией желтухи грудного молока, то есть особенности микробиоты могли быть частично обусловлены возрастом детей.

Роль генетических факторов

О значимости генетических факторов в патогенезе желтухи грудного молока свидетельствуют высокая конкордантность (до 70%) по этому признаку близнецов [1], а также высокий риск развития желтухи грудного молока у братьев и сестер [15]. Кроме того, описаны генетические механизмы наследственных неконъюгированных гипербилирубинемий (синдром Криглера – Найяра, синдром Жильбера) [41], которые, как правило, наследуются по аутосомно-рецессивному типу и связаны с патологическими вариантами гена *UGT1A1*, ответственного за синтез фермента уридиндифосфат(УДФ)-глюкуронозилтрансферазы 1A1 [42]. Этот фермент обнаружен в печени и в стенке тонкой кишки [43]. Патогенные варианты гена *UGT1A1* распространены среди азиатов и вместе с тем ассоциированы с высоким риском развития желтухи грудного молока [44]. В эксперименте на мышах, у которых локус *Ugt1* был заменен на человеческий *UGT1*, установлено, что при кормлении женским молоком экспрессия гена была подавлена, тогда как у мышей, вскармливаемых смесью, была зафиксирована индукция экспрессии гена в клетках кишечника [45]. Показано, что экспрессию гена *UGT1A1* могут также ингибировать и содержащиеся в грудном молоке цитокины [46]. И, напротив, экспрессия гена может быть индуцирована фототерапией, что связано с его экспрессией в клетках кожи (кератиноцитах) [47]. Некоторые варианты гена *UGT1A1* ассоциированы с предрасположенностью к ингибированию биологически активными субстанциями грудного молока, в частности 5β -прегнан-3 α ,20 β -дионом (прегнандиолом), который замедляет процесс глюкуронизации билирубина [48].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

У активно сосущих детей при достаточной лактации у матери желтуха может появиться уже на 1–2-й нед жизни ребенка [6, 8], в то время как частота выделения мочи и каловых масс соответствует состоянию здорового ребенка [15]. Однако у 20–30% новорожденных желтуха грудного молока характеризуется поздним началом — концентрация непрямого билирубина повышается на 2–3-й нед жизни [15]. При этом у таких детей на 1-й нед жизни может отмечаться едва заметный субиктеричный оттенок кожи (физиологическая желтуха) [1, 20, 49]. Показано, что при желтухе грудного молока с началом в возрасте 42 сут концентрация общего билирубина по данным транскутанного измерения составляла $\geq 7,87$ мг/дл (134,6 мкмоль/л) [20]. Кроме того, установлено, что у доношенных детей с поздней желтухой грудного молока прекращение грудного вскармливания на 24–72 ч приводило к снижению концентрации билирубина в сыворотке крови [50]. Если ребенок продолжает получать грудное молоко, желтуха может сохраняться в течение 2–3 мес и затем постепенно ослабевать [14].

ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Желтуха грудного молока может быть заподозрена у доношенного или позднего недоношенного младенца, находящегося на грудном вскармливании и адекватно прибавляющего в массе [4, 5]. Как правило, ребенок хорошо себя чувствует, активно сосет, а лактация у мате-

ри достаточна [15]. Критерии достаточного обеспечения младенца грудным молоком в этом возрастном периоде: частота переходного стула — не реже 3–4 раз в сутки; потребность в смене мокрых подгузников — не реже 6–7 раз в сутки; восстановление первоначальной массы тела к концу 2-й нед жизни или средняя суточная прибавка массы тела около 30 г [15]. Для желтухи грудного молока нехарактерно увеличение размеров печени и селезенки, окраска мочи и кала — обычная [4].

Визуальная оценка интенсивности желтухи не является точной. Связь между степенью желтухи и концентрацией общего билирубина в крови определяется следующим образом: при желтушности лица примерная концентрация 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), середины живота — 15 мг/дл (250 мкмоль/л), подошвы — 20 мг/дл (340 мкмоль/л). Измерение концентрации общего билирубина с помощью неинвазивного транскутанного билирубинометра позволяет достоверно определить содержание билирубина в крови при его концентрации не выше 257 мкмоль/л или в диапазоне 100 до 255 мкмоль/л [4]. Поэтому клинические решения всегда должны основываться на значениях концентрации общего билирубина и его фракций в сыворотке крови.

Диагноз желтухи грудного молока может быть установлен только путем исключения других возможных причин неонатальной желтухи [4, 15, 51]. Если желтуха появляется в первые 24–72 ч жизни ребенка, в первую очередь проводится дифференциальная диагностика между гипербилирубинемиями гемолитического (гемолитическая болезнь новорожденных, дефекты мембран эритроцитов, гемоглобинопатии), метаболического (галактоземия) и инфекционно-воспалительного происхождения (сепсис, инфекция мочевыводящих путей) [15]. При проведении дифференциальной диагностики между желтухой грудного молока и другими желтухами, манифестирующими на 2–3-й нед жизни, в первую очередь исключают желтухи, связанные с недостаточным потреблением грудного молока и с повышением концентрации прямого билирубина (холестатические) [8, 15, 51]. Пациентам с затяжной желтухой (сохраняющейся после 14 сут жизни) и концентрацией общего билирубина в сыворотке > 12 мг/дл (200 мкмоль/л) следует выполнить лабораторное исследование фракций билирубина [52]. При выявлении концентрации конъюгированного билирубина > 1 мг/дл (17 мкмоль/л) следует исключить холестатическую желтуху [51].

ТЕРАПИЯ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Лечение желтухи грудного молока не требуется, если концентрация общего билирубина сыворотки крови не превышает пороговые значения, определенные для детей первых 168–336 ч жизни [4, 5]. В российских клинических рекомендациях (2019) в числе факторов риска упоминаются асфиксия, респираторный дистресс-синдром, выраженное угнетение центральной нервной системы (ЦНС), нарушение терморегуляции, пневмония, менингит, сепсис, ацидоз [4]. При определении пороговых значений общего билирубина сыворотки крови Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует проводить оценку факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии с учетом следующих факторов: гестационный возраст < 38 нед, концентрация сывороточного альбумина < 3,0 г/дл, наличие изоиммунной гемолитической болезни, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или других гемолитических состояний, сепсис или любая значительная клиническая нестабильность (ухудшение состояния ребенка по любой причине) в предыдущие 24 ч [5].

При концентрации общего билирубина сыворотки крови, превышающей эти значения, рекомендуется начать фототерапию [4, 5, 14].

Как известно, для фототерапии используются разнообразное оборудование, типы ламп и спектр излучения. Наиболее эффективным считается излучение в голубой или сине-зеленой спектральных областях [4]. Применяют фиброоптическую и бесконтактную, а также непрерывную и прерывистую фототерапию (в зависимости от ее переносимости ребенком) [4]. От выбранного режима и интенсивности фототерапии зависит скорость разрешения желтухи. Так, интенсивная (двусторонняя) фототерапия снижает исходно высокую концентрацию билирубина (> 500 мкмоль/л) на 30–40% в течение 4–8 ч, менее интенсивная фототерапия — на 20–24% [4, 5]. Прекращение фототерапии показано, если общий билирубин сыворотки крови снизился не менее чем на 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) ниже часового порога в начале фототерапии [4, 5]. Более продолжительная фототерапия возможна при риске рецидива гипербилирубинемии (гестационный возраст < 38 нед, возраст менее 48 ч в начале фототерапии, гемолитическая болезнь) [5].

После окончания фототерапии важен контроль концентрации общего билирубина в сыворотке крови через 12–24 ч для выявления возможного рецидива гипербилирубинемии [5, 53]. Возможно транскутанное измерение билирубина вместо его определения в сыворотке крови, если с момента прекращения фототерапии прошло не менее 24 ч [4, 5]. Риск рецидива гипербилирубинемии наиболее вероятен у младенцев, получавших фототерапию в первые 48 ч жизни при показателях гипербилирубинемии выше пороговых значений, а также у детей с положительной прямой пробой Кумбса и более высоким уровнем билирубина на момент прекращения фототерапии [5]. При этом рецидивирующей («рикошетной») гипербилирубинемией независимо от ее генеза предлагается считать повторное повышение концентрации сывороточного билирубина до значений, являющихся показанием к фототерапии, спустя 72–96 ч после ее прекращения [5, 42, 53]. Частота рецидива гипербилирубинемии у младенцев, по разным данным, варьирует в пределах от 4,6% [54] до 24% [55].

При проведении фототерапии рекомендуется продолжать грудное вскармливание [4, 5, 14], что способствует клиренсу билирубина и позволяет избежать обезвоживания младенца [5]. Прерывание фототерапии для грудного вскармливания не влияет на общую эффективность фототерапии, если она проводится надлежащим образом [5, 56]. Вместе с тем перерывы должны быть сведены к минимуму, если концентрация билирубина требует эскалации лечения [5]. Временное прекращение грудного вскармливания требуется очень редко, в частности при необходимости urgentного снижения концентрации общего билирубина или в ситуациях, когда фототерапия недоступна. При этом важно поддерживать лактацию, обучая мать эффективно и часто сцеживать молоко вручную или с помощью молокоотсоса. После возобновления грудного вскармливания младенцу необходимо обеспечить соответствующее физиологической потребности количество грудного молока, так как недостаточность питания может привести к рецидиву гипербилирубинемии [5, 14].

Если непрямая гипербилирубинемия (в том числе связанная с желтухой грудного молока) с уровнем общего билирубина сыворотки крови выше порога назначения фототерапии, или впервые выявлена, или рецидивировала у новорожденного после выписки, фототерапия может проводиться в домашних условиях [5]. Согласно рекомен-

дациям ААП, лечение младенцев с помощью домашнего фототерапевтического устройства на основе светодиодов вместо повторной госпитализации допустимо в следующих случаях: гестационный возраст ≥ 38 нед, возраст ≥ 48 ч, клинически удовлетворительное состояние при адекватном кормлении, отсутствие вышеперечисленных факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии, фототерапия ранее не проводилась, концентрация общего билирубина сыворотки крови не более чем на 1 мг/дл (17 мкмоль/л) выше порога для начала фототерапии, устройство для фототерапии на основе светодиодов будет доступно в домашних условиях без промедления, измерение общего билирубина сыворотки крови проводится ежедневно [5]. В случаях, когда 1) концентрация общего билирубина нарастает, 2) разница между концентрацией общего билирубина сыворотки крови и показателем порога для начала фототерапии уменьшается и 3) концентрация общего билирубина сыворотки крови превышает порог для начала фототерапии на ≥ 1 мг/дл, младенцы должны быть госпитализированы для проведения фототерапии в стационаре [13]. Хотя фототерапия в домашних условиях может быть менее дорогостоящей и уменьшает стресс родителей в сравнении с повторной госпитализацией для проведения фототерапии [57], ее эффективность зависит от качества домашнего устройства для фототерапии, а также от способности семьи правильно его использовать. Поэтому домашнюю фототерапию не следует применять при наличии сомнений относительно соблюдения этих условий, а также возможности быстрой доставки устройства на дом и ежедневного измерения билирубина [5]. Как и в случае стационарной фототерапии, домашнюю фототерапию можно начать при более низком пороге (например, на 2 мг/дл ниже порога фототерапии), чтобы снизить риск повторной госпитализации [5].

Другие консервативные методы лечения желтухи грудного молока

Ранее применявшиеся консервативные методы лечения желтухи грудного молока (применение фенобарбитала, серноокислой магнезии, L-карнитина) в современные клинические протоколы не включены [4, 5]. Указывается на опыте однократного или двукратного использования фенофибрата (производное фибровой кислоты, оказывает гипополипидемический и антиагрегационный эффекты) для усиления эффективности фототерапии при неяркой гипербилирубинемии у доношенных детей [58]. Эффективность и безопасность этого препарата нуждается в дальнейшем изучении. Требуется обоснования и применение при желтухе грудного молока желчегонных средств. Обсуждается целесообразность использования урсодезоксихолевой кислоты как препарата, потенцирующего терапевтический эффект фототерапии при неярких гипербилирубинемиях [59]. Описан опыт успешного лечения младенцев с неяркой гипербилирубинемией при подтверждении дисбиоза кишечной микробиоты с использованием перорального пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG [60].

НЕОБХОДИМОСТЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЖЕЛТУХОЙ ГРУДНОГО МОЛОКА

Обеспечение исключительно грудного вскармливания младенцев первого полугодия жизни является необходимым условием их полноценного развития, профилактики инфекционных заболеваний, снижения риска отсроченных метаболических и эндокринных расстройств [61, 62]. Продолжительное грудное вскармливание важно и для обеспечения здоровья матери, и для формирования пси-

хологических связей в диаде «мать – дитя» [11, 63, 64]. Даже кратковременное прекращение грудного вскармливания (с целью купирования предполагаемой желтухи грудного молока) может снизить вероятность его возобновления [14]. Вместе с тем концентрация общего билирубина сыворотки крови > 95 -го центиля в течение 1-й нед жизни ребенка опасна для его жизни и здоровья, поскольку незрелый гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не препятствует проникновению билирубина в мозг и развитию нейроинтоксикации [12, 65, 66]. Вместе с тем при желтухе грудного молока концентрация билирубина обычно не достигает потенциально токсичных значений, и более того, она постепенно нормализуется даже на фоне грудного вскармливания [6–8].

Протективная роль исключительно грудного вскармливания в отношении нейронов и ГЭБ не вызывает сомнений. Такое действие грудного молока обусловлено длинноцепочечными жирными кислотами, которые стимулируют процесс миелинизации и таким образом способствуют формированию кортикальных связей [67]. У детей на грудном вскармливании в сравнении с детьми, получавшими смеси, отмечены более высокие показатели когнитивного развития [68–70], причем адекватное грудное вскармливание стимулирует развитие и тех структур мозга, которые обычно страдают при билирубин-индуцированных неврологических дисфункциях [71]. Защитные свойства грудного вскармливания в случае гипербилирубинемии обсуждаются также и в отношении младенцев с желтухой грудного молока [12]. Отмечается значимость стимулирования грудным молоком у таких новорожденных сниженной вследствие незрелости функции рецепторов и ферментов в эпителии кишечника и эндотелии сосудов, обеспечивающих барьерную способность ГЭБ, что отчасти защищает мозг незрелого младенца от билирубиновой интоксикации [12, 72]. Немаловажное значение в снижении токсического влияния билирубина на ЦНС имеет адекватное состояние гликокаликса сосудистого эндотелия. Известно, в частности, что гликопротеины грудного молока, а также лизоцим обеспечивают дополнительную защиту ЦНС от интоксикаций и инфекций [73, 74]. Способствуют формированию эндотелия ГЭБ и защите нейронов от токсического действия билирубина также и содержащиеся в грудном молоке материнские стволовые клетки, микрохимеры и нейротрофические факторы [75–77]. Таким образом, генетическая информация, передаваемая через молоко матери, так же как и его эпигенетические факторы, возможно, участвует в защите мозга от нейротоксического действия билирубина [78].

Для противодействия повреждающему действию факторов оксидативного стресса важными представляются антиоксидантные свойства грудного молока [79]. Такими же свойствами обладает и билирубин в низких концентрациях [80]. Высказывается даже предположение о защитной роли физиологической желтухи в отношении неонатальных инфекций и о значимости билирубина как универсального цитопротектора [81]. Поэтому, как правило, отказ от грудного вскармливания при желтухе грудного молока при условии клинико-лабораторного контроля состояния младенца нецелесообразен [12]. Однако в реальной практике педиатры нередко сталкиваются с прекращением (или сокращением объемов) грудного вскармливания по инициативе родителей в случаях «молочной» и даже физиологической желтухи, особенно когда дети получали фототерапию в связи с желтухой [82, 83]. Вместе с тем показано, что неонатальная желтуха у детей связана с продолжением и распространением грудного вскармливания в стационаре [84]. Отмечена

недостаточность знаний матерей и медицинских работников в отношении желтухи грудного молока, что может способствовать необоснованному отказу от грудного вскармливания [83].

ИСХОДЫ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Желтуха материнского молока отличается благоприятным течением и прогнозом. Считается, что желтуха материнского молока разрешается самостоятельно [4, 5, 15]. В нескольких исследованиях не было отмечено развития тяжелых поражений мозга — ядерной желтухи [1, 8, 11]. Вместе с тем вероятность ядерной желтухи ненулевая (описана у < 2% доношенных младенцев с желтухой грудного молока) [49]. Кроме того, обсуждается влияние высокой пиковой концентрации билирубина и персистенции гипербилирубинемии в неонатальном периоде, регистрируемых при желтухе грудного молока, на развитие нарушений нервной системы как в детском, так и во взрослом возрасте [6]. В проспективном 30-летнем когортном исследовании было показано, что у детей, перенесших неонатальную гипербилирубинемию с пиковой концентрацией билирубина > 340 мкмоль/л или заменное переливание крови, вероятность поведенческих расстройств в возрасте 9 лет была более чем в 4,5 раза выше, чем у детей без неонатальной гипербилирубинемии, а у 45% когнитивные нарушения отмечены и во взрослом возрасте [85]. В другом популяционном когортном исследовании (66 тыс. новорожденных) установлено, что у 7-летних детей, перенесших значительную неонатальную желтуху, частота детского церебрального паралича, потери слуха, речевых расстройств (дизартрия, дислалия), умственной отсталости, задержки психомоторного развития, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и расстройств аутистического спектра были в 1,5–3 раза выше, чем в контрольной группе (дети без такой желтухи) [86]. Помимо этого, считается, что для детей с желтухой материнского молока характерен высокий риск инфекций вследствие отказа матерей от кормления грудью из-за опасения вредного влияния желтухи, а также из-за задержки вакцинации [18, 87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желтуха грудного молока — это широко распространенное состояние у детей первых месяцев жизни,

значимость которого в генезе нарушений здоровья и развития детей еще недостаточно изучена. Негативные последствия желтухи грудного молока могут быть связаны с необоснованным прекращением (или сокращением) грудного вскармливания. Требуют дальнейшего изучения свойства биологически активных субстанций грудного молока, связанные с ингибированием метаболизма билирубина, а также индивидуальная конституционно-генетическая предрасположенность ребенка к возникновению и длительному течению желтухи грудного молока. Исследования в указанных направлениях позволяют обосновать новые подходы к патогенетической коррекции желтухи грудного молока. Необходима разработка организационных принципов ведения детей с желтухой грудного молока на педиатрическом участке, прежде всего в плане контроля динамики концентрации билирубина, а также предотвращения необоснованного отказа от грудного вскармливания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний «Прогресс», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyayeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Е.О. Курнатовская

<https://orcid.org/0009-0007-3515-018X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шабалов Н.П., Софронова Л.Н. *Неонатология*: в 2 т.: учебное пособие. — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 720 с. [Shabalov NP, Sofronova LN. *Neonatologiya*: In 2 vol.: Tutorial. 7th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 720 p. (In Russ).]
2. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in Breast-Fed Infants. *Pediatrics*. 1963;32(6):995–1001. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.32.6.995>
3. Schneider AP 2nd. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA*. 1986;255(23):3270–3274. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03370230076034>
4. *Неонатология: клинические рекомендации* / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 320 с. [*Neonatologiya: Clinical Guidelines*. Volodin NN, Degtyareva DN, Kryuchko DS, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 320 p. (In Russ).]
5. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022058859. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859>
6. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):F461–F466. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.184416>
7. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. 2016; 45(5):558–568.
8. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. 2023 Jan 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
9. Ketsuwan S, Baiya N, Maelhacharoenporn K, Puapornpong P. The Association of Breastfeeding Practices with Neonatal Jaundice. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(3):255–261.
10. Noel-Weiss J, Courant G, Woodend AK. Physiological weight loss in the breastfed neonate: a systematic review. *Open Med*. 2008;2(4):e99–e110.
11. Huang H, Huang J, Huang W, et al. Breast milk jaundice affects breastfeeding: From the perspective of intestinal flora and SCFAs-GPR41/43. *Front Nutr*. 2023;10:1121213. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1121213>
12. Prameela KK. Breastfeeding during breast milk jaundice — a pathophysiological perspective. *Med J Malaysia*. 2019;74(6):527–533.
13. Levitt DG, Levitt MD. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:307–328. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S64283>

14. Flaherman VJ, Maisels MJ. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation-Revised 2017. *Breastfeed Med.* 2017;12(5):250–257. doi: <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.29042.vjf>
15. Deshpande PG, Aslam M. Breast Milk Jaundice. In: *Medscape*. Updated: Nov 18, 2021. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/973629-overview>. Accessed on November 22, 2023.
16. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e340–e345. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4299>
17. Bentz MG, Carmona N, Bhagwat MM, et al. Beyond “Asian”: Specific East and Southeast Asian Races or Ethnicities Associated With Jaundice Readmission. *Hosp Pediatr.* 2018;8(5):269–273. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0234>
18. Gao C, Guo Y, Huang M, et al. Breast Milk Constituents and the Development of Breast Milk Jaundice in Neonates: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(10):2261. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15102261>
19. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(alpha), 20(beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* 1964;43(11):2037–2047. doi: <https://doi.org/10.1172/jci105078>
20. Guo Q, Cui M, Liu X, et al. Effect of Epidermal Growth Factor in Human Milk and Maternal Diet on Late-Onset Breast Milk Jaundice: A Case-Control Study in Beijing. *Nutrients.* 2022;14(21):4587. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214587>
21. Demirkol M, Bohles H. Breast milk taurine and its possible influence on the development of breast milk induced jaundice of the neonate — a hypothesis. *Adv Exp Med Biol.* 1994;359:405–410. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1471-2_42
22. Amato M, Howald H, von Muralt G. Fat Content of Human Milk and Breast Milk Jaundice. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 1985;74(5):805–806. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1985.tb10039.x>
23. Poland RL, Schultz GE, Garg G. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res.* 1980;14:1328–1331. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-198012000-00011>
24. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt-stimulated lipase, and free fatty acids in breast milk: Normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11(2):205–210. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-199008000-00009>
25. Shibuya A, Itoh T, Tukey RH, Fujiwara R. Impact of fatty acids on human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity and its expression in neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep.* 2013;3:2903. doi: <https://doi.org/10.1038/srep02903>
26. Foliot A, Ploussard JP, Housset E, Christoforov. Breast milk jaundice: In vitro inhibition of rat liver bilirubin-uridine diphosphate glucuronyltransferase activity and Z protein-bromosulphophthalein binding by human breast milk. *Pediatr Res.* 1976;10(6):594–598. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-197606000-00007>
27. Gao C, Miller J, Middleton PF, et al. Changes to breast milk fatty acid composition during storage, handling and processing: A systematic review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019;146:1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.04.008>
28. Manganaro R, Marsiglia L, Mami C, et al. Serum alphafetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia. *Early Hum Dev.* 2008;84:487–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.01.005>
29. Apaydin K, Ermis B, Arasli M, et al. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice. *Pediatr Int.* 2012;54(6):801–805. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03680.x>
30. Kumral A, Ozkan H, Duman N, et al. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatr Res.* 2009;66(2):218–221. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181ac4a30>
31. Li Y, Shen N, Li J, et al. Changes in intestinal Flora and Metabolites in neonates with breast Milk jaundice. *Front Pediatr.* 2020;8:177. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00177>
32. McCarville JL, Chen GY, Cuevas VD, et al. Microbiota metabolites in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:147–170. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-071219-125715>
33. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021;70(6):1174–1182. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>
34. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):558–572. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/iz029>
35. Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:23–48. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070119-115104>
36. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1291–346. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2019>
37. Chen K, Yuan T. The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Transl Res.* 2020;12:7459–7474.
38. Novák P, Jackson AO, Zhao GJ, Yin K. Bilirubin in metabolic syndrome and associated inflammatory diseases: new perspectives. *Life Sci.* 2020;257:118032. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118032>
39. Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10:15792. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>
40. Guo Q, Liu X, Cui M, et al. Characteristics of intestinal microbiota in infants with late-onset breast milk jaundice. *Front Nutr.* 2023;10:119768. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.119768>
41. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:581–616. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.40.1.581>
42. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(7):669–672. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.7.669>
43. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;289(1):124–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.08.018>
44. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics.* 2000;106(5):E59. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.106.5.e59>
45. Fujiwara R, Chen S, Karin M, Tukey RH. Reduced expression of UGT1A1 in intestines of humanized UGT1 mice via inactivation of NF-κB leads to hyperbilirubinemia. *Gastroenterology.* 2012;142(1):109–118. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.045>
46. Assenat E, Gerbal-Chaloin S, Larrey D, et al. Interleukin 1beta inhibits CAR-induced expression of hepatic genes involved in drug and bilirubin clearance. *Hepatology.* 2004;40(4):951–960. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20387>
47. Sumida K, Kawana M, Kouno E, et al. Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 expression in skin and its induction by UVB in neonatal hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol.* 2013;84(5):679–686. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.113.088112>
48. Ota Y, Maruo Y, Matsui K, et al. Inhibitory effect of 5β-pregnane-3α,20β-diol on transcriptional activity and enzyme activity of human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Pediatr Res.* 2011;70(5):453–457. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31822f242e>
49. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician.* 2014;89(11):873–878.
50. Xiao LL, Zhang XF, Wang XY. Changes in epidermal growth factor concentrations in neonates with late-onset breast milk jaundice after stopping breast feeding. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013;15(12):1079–1081.
51. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154–168. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001334>
52. Banakar MK, Subbarayan A. A study of prolonged jaundice screen in healthy term babies. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(3):286–289. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0064-9>

53. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child*. 2006;91(1):31–34. <https://doi.org/doi:10.1136/adc.2005.081224>
54. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A Clinical Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia Following Inpatient Phototherapy. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162896. doi: <https://doi.org/doi:10.1542/peds.2016-2896>
55. So V, Coe H, Khurshid F. Validation of published rebound hyperbilirubinemia risk prediction scores during birth hospitalization after initial phototherapy: a retrospective chart review. *Pediatr Res*. 2022; 91(4):888–895. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41390-021-01478-7>
56. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, Kandraj H. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(2):177–181. doi: <https://doi.org/doi:10.1007/s00431-014-2373-8>
57. Pettersson M, Eriksson M, Odland A, Ohlin A. Home phototherapy of term neonates improves parental bonding and stress: findings from a randomized controlled trial. *Acta Paediatr*. 2022;111(4): 760–766. doi: <https://doi.org/doi:10.1111/apa.16231>
58. Awad MH, Amer S, Hafez M, et al. Fenofibrate as an adjuvant to phototherapy in pathological unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a randomized control trial. *J Perinatol*. 2021;41(4): 865–872. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41372-020-00861-2>
59. Lazarus G, Francie J, Roeslani RD, et al. Role of ursodeoxycholic acid in neonatal indirect hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ital J Pediatr*. 2022; 48(1):179. doi: <https://doi.org/doi:10.1186/s13052-022-01372-w>
60. Mutlu M, Aslan Y, Kader Ş, Aktürk Acar F. Preventive Effects of Probiotic Supplementation on Neonatal Hyperbilirubinemia Caused by Isoimmunization. *Am J Perinatol*. 2020;37(11):1173–1176. doi: <https://doi.org/doi:10.1055/s-0039-1692690>
61. Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME, Peroni DG. Breast milk: more than just nutrition! *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021;73(2):111–114. doi: <https://doi.org/doi:10.23736/S2724-5276.21.06223-X>
62. Geddes DT, Gridneva Z, Perrella SL, et al. 25 Years of Research in Human Lactation: From Discovery to Translation. *Nutrients*. 2021;13(9):3071. doi: <https://doi.org/doi:10.3390/nu13093071>
63. Rahkonen P, Heinonen K, Pesonen AK, et al. Mother-child interaction is associated with neurocognitive outcome in extremely low gestational age children. *Scand J Psychol*. 2014;55(4): 311–318. doi: <https://doi.org/doi:10.1111/sjop.12133>
64. Liu J, Leung P, Yang A. Breastfeeding and active bonding protects against children's internalizing behavior problems. *Nutrients*. 2013;6(1):76–89. doi: <https://doi.org/doi:10.3390/nu6010076>
65. Vidavalur R, Devapatla S. Trends in hospitalizations of newborns with hyperbilirubinemia and kernicterus in United States: an epidemiological study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7701–7706. doi: <https://doi.org/doi:10.1080/14767058.2021.1960970>
66. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, et al. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190858. doi: <https://doi.org/doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0858>
67. McNamara RK, Vannest JJ, Valentine CJ. Role of perinatal long-chain omega-3 fatty acids in cortical circuit maturation: Mechanisms and implications for psychopathology. *World J Psychiatry*. 2015;5(1):15–34. doi: <https://doi.org/doi:10.5498/wjp.v5.i1.15>
68. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(4):525–535. doi: <https://doi.org/doi:10.1093/ajcn/70.4.525>
69. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):578–584. doi: <https://doi.org/doi:10.1001/archpsyc.65.5.578>
70. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):14–19. doi: <https://doi.org/doi:10.1111/apa.13139>
71. Deoni SCL, Dean DC, Piryatinsky I, et al. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. *Neuroimage*. 2013;82:77–86. doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.090>
72. Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24:48. doi: <https://doi.org/doi:10.1186/s13049-016-0239-y>
73. Kutuzov N, Flyvbjerg H, Lauritzen M. Contributions of the glycocalyx, endothelium, and extravascular compartment to the blood–brain barrier. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(40): E9429–E9438. doi: <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1802155115>
74. Liu B, Newburg DS. Human milk glycoproteins protect infants against human pathogens. *Breastfeed Med*. 2013;8(4):354–362. doi: <https://doi.org/doi:10.1089/bfm.2013.0016>
75. Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells*. 2012;30(10):2164–2174. doi: <https://doi.org/doi:10.1002/stem.1188>
76. Velasco I, Santos C, Limón J, et al. Bioactive components in human milk along the first month of life: effects of iodine supplementation during pregnancy. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):130–136. doi: <https://doi.org/doi:10.1159/000443800>
77. Aydın MS, Yiğit EN, Vatandaşlar E, et al. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Sci Rep*. 2018; 8(1):4289. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-018-32715-5>
78. Irmak MK, Oztas Y, Oztas E. Integration of maternal genome into the neonate genome through breast milk mRNA transcripts and reverse transcriptase. *Theor Biol Med Model*. 2012;9:20. doi: <https://doi.org/doi:10.1186/1742-4682-9-20>
79. Păduraru L, Dimitriu DC, Avasiloiu AL, et al. Total antioxidant status in fresh and stored human milk from mothers of term and preterm neonates. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(6):600–605. doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.pedneo.2018.02.004>
80. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, O'Keefe JH. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications. *Open Heart*. 2018;5(2):e000914. doi: <https://doi.org/doi:10.1136/openhrt-2018-000914>
81. Hansen R, Gibson S, De Paiva Alves E, et al. Adaptive response of neonatal sepsis-derived Group B Streptococcus to bilirubin. *Sci Rep*. 2018;8(1):6470. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-018-24811-3>
82. Altuntaş N. Is There Any Effect of Hyperbilirubinemia on Breastfeeding? If Any, at Which Level? *Breastfeed Med*. 2020;15(1):29–34. doi: <https://doi.org/doi:10.1089/bfm.2019.0176>
83. Huang Y, Chen L, Wang X, et al. Maternal knowledge, attitudes and practices related to neonatal jaundice and associated factors in Shenzhen, China: a facility-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022;12(8):e057981. doi: <https://doi.org/doi:10.1136/bmjopen-2021-057981>
84. Chu KH, Teng SW, Tai CJ, et al. Does Jaundice in Newborn Infants Affect Exclusivity and Duration of Breastfeeding in Taiwan? *J Nurs Res*. 2021;29(2):e145. doi: <https://doi.org/doi:10.1097/jnr.0000000000000420>
85. Hokkanen L, Launes J, Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates — A 30 year prospective follow-up study. *PeerJ*. 2014;2:e294. doi: <https://doi.org/doi:10.7717/peerj.294>
86. Tsao PC, Yeh HL, Shiau YS, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes of significant neonatal jaundice in Taiwan from 2000–2003: A nationwide, population-based cohort study. *Sci Rep*. 2020; 10(1):11374. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-020-68186-w>
87. Chiu YW, Cheng SW, Yang CY, Weng YH. Breastfeeding in Relation to Neonatal Jaundice in the First Week After Birth: Parents' Perceptions and Clinical Measurements. *Breastfeed Med*. 2021; 16(4):292–299. doi: <https://doi.org/doi:10.1089/bfm.2020.0293>