

Мир науки. Педагогика и психология / World of Science. Pedagogy and psychology <https://mir-nauki.com>

2025, Том 13, № 6 / 2025, Vol. 13, Iss. 6 <https://mir-nauki.com/issue-6-2025.html>

URL статьи: <https://mir-nauki.com/PDF/49PSMN625.pdf>

5.3.2. Психофизиология (психологические науки)

**Ссылка для цитирования этой статьи:**

Иванова, О. А. Профилактика боли у недоношенных детей: стратегия, методы, эффекты для развития мозга / О. А. Иванова // Мир науки. Педагогика и психология. — 2025. — Т. 13. — № 6. — URL: <https://mir-nauki.com/PDF/49PSMN625.pdf>.

**For citation:**

Ivanova O.A. Pain prevention in preterm infants: strategies, methods, and effects on brain development. *World of Science. Pedagogy and psychology*. 2025;13(6): 49PSMN625. Available at: <https://mir-nauki.com/PDF/49PSMN625.pdf>. (In Russ., abstract in Eng.).

УДК 159.9

**Иванова Ольга Анатольевна**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж, Россия  
Доцент преподаватель кафедры «Педагогика и педагогической психологии»

Кандидат психологических наук

E-mail: [korablev\\_sam@mail.ru](mailto:korablev_sam@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9018-4330>

РИНЦ: [https://elibrary.ru/author\\_profile.asp?id=708383](https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=708383)

## **Профилактика боли у недоношенных детей: стратегия, методы, эффекты для развития мозга**

**Аннотация.** Статья посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме исследования наиболее эффективных стратегий, методов профилактики боли у недоношенных детей, а также отсроченных эффектов болевого стресса для развития мозга. Проведен теоретический обзор российских и зарубежных исследований, касающихся противоречивых и крайне разнообразных данных относительно последствий перенесенного в ранний период боли недоношенными детьми для формирования всей их ноцецептивной системы. Рассмотрены статистические данные относительно частоты рождаемости недоношенных детей в разных странах, а также частоты проблем нейроразвития среди них. Приведены результаты эмпирических исследований о том, что преждевременно рожденных детей наблюдаются сдвиги в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, т. к. присутствует повышенный уровень кортизола, даже спустя долгое время после выписки из отделения интенсивной терапии. В разделе о развитии мозга в связи с неонатальной болью проанализированы данные о том, что большее воздействие стрессовых процедур в отделении интенсивной терапии связано с тем, что у недоношенных детей регистрируется меньший объем головного мозга в лобных и теменных областях, происходят изменения в его микроструктурах и нарушаются функциональные связи внутри височных долей по сравнению с детьми, родившимися в срок. Также представлены отличия болевой реакции доношенных и недоношенных детей, которые связаны с тем, что у детей, родившихся раньше срока, нарушена проводимость болевых сигналов и замедлена реакция на них, т. е. происходят необратимые функциональные и структурные изменения центральной нервной системы. В разделе о стратегиях, методах и эффектах профилактики боли недоношенных детей осуществлен анализ крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований в разных странах, которые говорят о противоречивых данных при применении морфинового метода при лечении недоношенных детей. Сделан вывод о том, что анальгетические рецепторы в головном мозге недоношенных младенцев являются незрелыми и еще развиваются. По этой причине

исследования в вопросах нейробиологии обработки боли необходимы для успешных фармакологических решений. В разделе о нефармакологических методах лечения боли представлены данные о применении при профилактике болевого стресса у недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии глюкозы, контакта «кожа к коже» (метод «Кенгуру») при имитации сосания и грудном вскармливании, если оно возможно, анестетиков местного действия, содержащих лидокаина и прилокаина.

**Ключевые слова:** недоношенные дети; боль; болевой стресс; профилактика боли недоношенных детей; методы профилактики боли недоношенных детей; ноцецептивная система; нейроразвитие недоношенных детей

## Введение

Младенцы, родившиеся недоношенными (< 37 недель беременности), особенно уязвимы к воздействию боли в критический период для созревания мозга, который приходится на время их пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных. Опасения относительно влияния неонатальной боли на развитие мозга высказываются давно. Однако эмпирические данные о неблагоприятных отсроченных эффектах боли для нейроразвития детей, родившихся раньше срока, получены относительно недавно.

Частота преждевременных родов (с гестационным возрастом < 37 недель) возросла во всем мире, составляя примерно 11 % живорождений (от 5 % в Европе, 6 % в России, 8 % в Северной Америке до 18 % в некоторых странах Африки) и являясь основной причиной нарушений нейроразвития в развитых странах [1]. Из них более 15 % рождаются глубоко недоношенными ( $\leq 32$  недель гестации) [2]. Более того, частота проблем нейроразвития у детей, родившихся глубоко недоношенными, встречается у 50 % выживших [3; 4]. Такие младенцы проводят от нескольких недель до нескольких месяцев в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в критический период очень быстрого развития мозга и программирования стрессовых систем [5; 6]. В процессе их выхаживания с ними проводится множество инвазивных медицинских вмешательств для диагностики и лечения угрожающих жизни состояний. Эта среда резко контрастирует со спокойной и защитной материнской утробой, подвергая этих хрупких новорожденных повторяющимся крайне стрессовым и потенциально болезненным воздействиям. По этой причине в медицине давно принята парадигма по сокращению количества стрессовых процедур, связанных с болью у новорожденных [7]. Несмотря на это, к сожалению, некоторые младенцы по-прежнему подвергаются от 2 до 14 инвазивных болезненных процедур в день [7–9].

M. Ranger и R.E. Grunau провели обзор исследований последствий многократного воздействия неонатального болевого стресса на развивающуюся нервную систему и ноцицептивную обработку сигналов недоношенных детей [10]. В нем они приводят данные о том, что подобные процессы достаточно изучены на животных моделях [11]. Повторяющийся укол иглой в течение первой недели жизни крысят оказывали острое и долгосрочное воздействие на формирование ноцицептивных цепей, увеличивали время проводимости сигнала от афферентных волокон в спинном мозге без изменений периферической иннервации в целом [12] и влияли на изменения поведения во взрослом возрасте [13]. По данным M.A. Ruda и соавторов, аналогичные результаты касаются и последствий неонатальной воспалительной боли [14].

R.V. Grunau и др. проводили исследования влияния боли, перенесенной в младенчестве, на последующее развитие уязвимых групп новорожденных. Они показали, что глубоко недоношенные дети, родившиеся с экстремально низкой малой массой тела (< 1 001 гр.), в возрасте 18 месяцев менее чувствительны к болевым воздействиям по сравнению с

недоношенными детьми, рожденными с большим (> 1 500 гр.) и нормальным весом при рождении (> 2 500 гр.) [15]. Также R.V. Grunau, J. Weinberg, M.F. Whitfield (2004), а вслед за ними J.L. Laprairie с соавторами установили, что интенсивный неонатальный болевой стресс у недоношенных детей влияет на изменение в их развитии. У них наблюдаются сдвиги в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, т. к. присутствует повышенный уровень кортизола, даже спустя долгое время после выписки из отделения интенсивной терапии [16; 17].

Эти данные свидетельствуют об очевидной актуальности исследования нейробиологических последствий болевого стресса для развития детей, родившихся недоношенными, а также поиска наиболее эффективных методов и стратегии профилактики болевого стресса в неонатальный период и оценки их эффектов для функционирования нервной системы детей.

### **Развитие мозга в связи с неонатальной болью**

Большее воздействие стрессовых процедур в отделении интенсивной терапии связано с тем, что у недоношенных детей регистрируется меньший объем головного мозга в лобных и теменных областях, происходят изменения в его микроструктурах и нарушаются функциональные связи внутри височных долей по сравнению с детьми, родившимися в срок. Влияние неонатальной процедурной боли ассоциируется с более медленным созреванием белого и серого вещества у преждевременно рожденных младенцев [18]. Таким образом, регистрация и профилактика стрессового воздействия болезненных процедур скорее всего могли бы снизить нарушения развития головного мозга недоношенных детей. Очевидно, необходима защита развивающегося мозга в первые дни жизни от подобных воздействий. Это подтверждают и данные, что повторяющаяся боль у преждевременно рожденных младенцев имеет долгосрочные последствия для формирования белого вещества и подкорковых структур. Так, в возрасте 7 лет у таких детей наблюдается снижение корковой толщины нескольких отделов головного мозга, включая центральные и фронтальные его отделы. При этом наряду с такими клиническими факторами подобных наблюдаемых данных, как гестационный возраст при рождении, тяжесть состояния в 1 день после родов, искусственная вентиляция легких, общая доза обезболивающих препаратов, именно боль является наиболее надежным из них [19].

В подтверждение указанных выше тезисов о том, что переживание боли недоношенными младенцами влияет на развитие их нервной системы, S.M. Doesburg и др. предприняли исследование функциональной активности мозга. У глубоко недоношенных детей ( $\leq 28$  недель гестации) в школьном возрасте было выявлено более высокое соотношение  $\gamma$ -к- $\alpha$ -осцилляции и большая подверженность кумулятивной неонатальной боли, чем у детей, рожденных с III степенью недоношенности (28–32 недель гестационного возраста), и доношенных школьников [20]. Эти результаты свидетельствуют о том, что неонатальная боль связана с изменениями церебральной активности в определенных структурах мозга и в целом влияет на функциональное состояние нервной системы.

### **Отличия болевой реакции доношенных и недоношенных детей**

Ответ на болевой раздражитель как недоношенных, так и доношенных новорожденных имеет за собой в основе одинаковые поведенческие, физиологические, нейроэндокринные и обменные реакции. К поведенческим относятся: отсутствие контакта с осматривающим, отказ от еды, вскрикивания, стоны, продолжительный неэмоциональный крик, болезненный плач и гримасы, гипертонус конечностей и сжатые в кулаки руки, спонтанный рефлекс Моро, отсутствие спонтанных движений или локальное обездвиживание. Физиологические болевые

реакции новорожденных включают: изменения частоты и механики дыхания, изменения частоты и ритма сердечных сокращений, изменения повышения артериального давления, снижение сатурации крови и тканей, неустойчивая температура тела, быстрая охлаждаемость и т. д. Об нейроэндокринных и обменных болевых реакциях новорожденных говорят: увеличение синтеза и высвобождения катехоламинов, эндорфинов, глюкокортикоидов, глюкагона, кортизола, снижение секреции инсулина и тиреоидного гормона, увеличение рениновой активности плазмы, гипергликемия, метаболический ацидоз за счет увеличения уровней лактата, пирувата, кетоновых тел, катаболическая направленность обмена, отрицательный азотистый обмен и отсутствие прибавок массы тела.

Однако болевые реакции недоношенных младенцев все же обладают и особенностями, которые связаны с нарушенным формированием всей ноцицептивной системы. Недоношенные дети реагируют более частыми эпизодами апноэ, цианозом носогубного треугольника и увеличением ЧСС. Меньшая встречаемость элементов общей двигательной активности и некоторых показателей лицевой активности у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными, по-видимому, свидетельствует об ограниченных физиологических ресурсах. Доношенные дети сильнее самовыражаются криком и двигательной активностью, стремятся принять флексорную позу и закрыться от раздражителей [21]. Подобные различия связаны с тем, что в норме лишь на 23–30 недели внутриутробного развития только начинается миелинизация нервных структур, отвечающих за ноцицепцию. Лишь к 37 неделе полностью завершается миелинизация таламокортикальных путей, а остальных — еще позже. Таким образом, у детей, родившихся раньше срока, нарушена проводимость болевых сигналов и замедлена реакция на них, т. е. происходят необратимые функциональные и структурные изменения центральной нервной системы. Это проявляется в трансформации программы ответа на боль, что обнаруживает поздние поведенческие и психологические последствия. При этом, следует отметить, что недоношенные младенцы чувствительны к боли на поведенческом и эмоциональном уровнях, а их реакции на повреждающий стимул находятся под влиянием биологических и средовых факторов. J.P. McGrath и A.M. Unruh связывают это с тем, что незрелость ноцицептивной системы новорожденных связана не с неспособностью переживать боль, а с тем, что у них есть трудности сообщить о ней. Переживание же боли повышает риск развития у них внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, ишемии головного мозга [22]. По этой причине профилактика боли при манипуляциях и процедурах не только снижает данное переживание у ребенка, но и минимизирует гормональные и метаболические изменения его организма в ответ на стресс.

### **Стратегия, методы и эффекты профилактики боли недоношенных детей**

Физиологическая незрелость и развивающаяся нейронная сеть недоношенных новорожденных делает их особенно уязвимыми к стрессу. Крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования в Нидерландах [23], США [24] и во Франции [25] показали, что инфузии морфина в условиях искусственной вентиляции легких имеют достаточно краткосрочный анальгезирующий эффект. До недавнего времени предлагалось разумное использование внутривенной анальгезии морфином недоношенным детям, находящимся на ИВЛ, как упреждающее средство при профилактике боли. Однако более поздние исследования показали, что это приводит к увеличению продолжительности пребывания на ИВЛ и увеличению времени достижения полного энтерального питания [24], а также существенны опасения по поводу долгосрочных эффектов анальгезии и седации на развивающийся мозг [26–30]. S.H. Simons с коллегами получили достаточно противоречивые данные о применении морфинового метода при лечении недоношенных детей. Так, с одной стороны, ими установлено, что риск неблагоприятных неврологических исходов (тяжелое внутрижелудочковое

кровоизлияние (3 и 4 степени), перивентрикулярная лейкомаляция и др.) [23] значительно ниже в группе младенцев, где применялась данная стратегия, по сравнению с контрольной группой. В то же время, в данной группе отсутствовали благоприятные эффекты профилактики боли в целом, т. к. ее показатели были такими же, что и у детей из группы контроля.

Американские исследователи также изучали метод применения морфина для профилактики боли у недоношенных младенцев, однако, вводили им дозу препарата выше (10–30 мкг/кг/сут. по сравнению с голландским испытанием 10 мкг/кг/сут.). Результаты показали, что в группе младенцев, где применялась анальгезия с помощью морфина, был выше риск внутрижелудочкового кровоизлияния, перивентрикулярной лейкомаляции и других неблагоприятных исходов [24].

Последующие исследования данного метода профилактики боли и отсроченных его эффектов для когнитивного, моторного и поведенческого развития также имеют довольно неоднозначные результаты [26–32]. J. de Graaf с коллективом соавторов не обнаружили значительных различий в 5 лет в интеллекте, поведении или зрительно-моторной функции между недоношенными детьми, которые подвергались обезболиванию с помощью морфина, и в группе плацебо [32]. Также воздействие морфина в неонатальный период не имело влияния на интернализирующее поведение в 5 лет [26; 32] или в 8–9 лет [31]. Сходные данные были получены и в исследованиях В. Larroque и др., J. Roze и др., которые не выявили взаимосвязи между методом длительной анальгезии в отделении интенсивной терапии и риска когнитивных и двигательных нарушений в возрасте 5 лет у детей, родившихся раньше срока [25; 28].

В то же время S.A. Ferguson с коллегами [26] установили, что недоношенные новорожденные, подвергшиеся превентивной инфузии морфина, имели меньшую окружность головы и меньший объем кратковременной памяти в возрасте 5 лет.

R.E. Grunau с коллегами выявили ассоциированную связь между введением морфина у недоношенных новорожденных и задержкой их моторного развития в 8 мес., но к 18 мес. подобные негативные эффекты уже не наблюдались [33]. J.G. Zwicker с соавторами предположили, что это связано с неблагоприятным воздействием морфина на мозжечок, который играет важную роль в моторном контроле [34]. Таким образом, воздействие более высоких доз морфина на глубоко недоношенных новорожденных может иметь неблагоприятные последствия для двигательного развития в связи с нарушениями работы мозжечка. Однако морфин защищает ноцицептивную систему у недоношенных младенцев.

R. MacGregor с группой исследователей обнаружили, что инфузии морфина при профилактике болевого стресса у недоношенных детей менее 7 дней в неонатальном периоде не оказывают повреждающего воздействия на развитие нервной системы и поведение, которые можно было бы зарегистрировать в их 5 лет [35].

Влияние других широко используемых обезболивающих и седативных средств отдельно или в комбинации на развития мозга данной уязвимой группы новорожденных пока остается слабо изученным. Анальгетические рецепторы в головном мозге недоношенных младенцев являются незрелыми и еще развиваются. По этой причине исследования в вопросах нейробиологии обработки боли необходимы для успешных фармакологических решений [36].

### **Нефармакологические методы лечения боли**

В общей мировой медицинской практике профилактики болевого стресса у недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии традиционно используют глюкозу, контакт «кожа к коже» (метод «Кенгуру») при имитации сосания и грудном вскармливании, если оно возможно, анестетики местного действия, содержащие лидокаина и прилокаина

[21; 37–39]. Однако, например, в случае применения глюкозы на данный момент мало что известно о долгосрочных последствиях ее многократного воздействия на развитие незрелых недоношенных новорожденных [40–42]. С.С. Johnston, F. Filion, L. Snider оценивали эффект повторного введения глюкозы глубоко недоношенным новорожденным на развитие их нервной системы. Исследователи показали, что большее воздействие (> 10 доз в течение 24 часов) связано с ухудшением моторики и внимания в возрасте 36 и 40 недель [43]. С.Д. Walker указывает на трудности регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ответственной за контроль реакции на стресс, при длительном введении недоношенным младенцам глюкозы с целью обезболивания [44]. Также определенную обеспокоенность ученых вызывает использование глюкозы в сочетании с опиоидами (морфин), т. к. на моделях крыс было установлено, что постоянное ее введение оказывает опиатно-подобное воздействие на экспрессию генов, чувствительных к дофамину, в более позднем взрослом возрасте [45]. Таким образом, необходимы исследования долгосрочных последствий постоянного воздействия подсластителей на развитие нервной системы у недоношенных детей.

### Заключение

В период выхаживания в отделении интенсивной терапии недоношенные новорожденные подвергаются воздействию множества факторов, которые могут изменить развивающийся мозг. Исследование специфических эффектов, связанных с перенесенной ими болью, является актуальной, но сложной задачей. Пренатальные и послеродовые клинические факторы и методы лечения могут взаимодействовать или приводить к схожим конечным результатам, что затрудняет их изолированное изучение и профилактику [46]. Неонатальная процедурная боль в значительной степени связана со специфическими изменениями в развитии мозга, наблюдаемыми в популяции недоношенных детей, независимо от других факторов, связанных с преждевременным появлением на свет. Объединение фундаментальных научных моделей и клинических исследований в едином комплексном подходе значительно улучшит понимание сложностей, связанных с болью недоношенных детей.

Понимание того, как развиваются реакции на ноцицептивные стимулы у недоношенных детей, и как связана активность их мозга к изменениям боли по мере развития, имеет важное значение для точного определения обработки болевых сигналов у недоношенных детей. Известно, что различение безвредных и вредных раздражителей у глубоко недоношенных детей затруднено из-за незрелости соматосенсорной системы. Таким образом, высокосенсорная стимулирующая окружающая среда отделения интенсивной терапии может оказывать аддитивное или кумулятивное воздействие на развивающуюся ЦНС и стрессовую систему недоношенных детей. Также повышенное возбуждение нейронов, вызванное болью, может быть вредным для незрелой и быстро развивающейся нейронной сети недоношенных новорожденных за счет развития апоптоза (запрограммированная гибель клеток) [47]. Таким образом, настоящий обзор исследований стратегий, методов, эффектов для развития мозга профилактики боли у недоношенных детей ставит практическую научную задачу экспериментального исследования в русле психофизиологической проблемы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // *Lancet*, 2009. — Vol. 379(9832). — P. 2162–2172.

2. Martin J., Hamilton B., Ventura S., Osterman M., Mathiew T. Births final data for 2011 // *Natl Vital Stat. Rep.*, 2013. — Vol. 62(1).
3. Aarnoudse-Moens C., Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J., Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or low birth weight children // *Pediatrics*, 2009. — Vol. 124(2). — P. 717–728.
4. Synnes A.R., Anson S., Arkesteijn A., et al. School entry age outcomes for infants with birth weight  $\leq 800$  grams // *J. Pediatr*, 2010. — Vol. 157(6). — P. 989–994.
5. Grunau R.E., Whitfield M.F., Petrie-Thomas J. et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants // *Pain*. 2009. — Vol. 143(1-2). — P. 138–146.
6. Volpe J.J. The encephalopathy of prematurity — brain injury and impaired brain development inextricably intertwined // *Semin. Pediatr. Neurol*, 2009. — Vol. 16(4). — P. 167–178.
7. Carbajal R., Rousset A., Danan C. et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units // *JAMA*, 2008. — Vol. 300(1). — P. 60–70.
8. Simons S.H., Anand K.S., Roofthoof D., van Lingen R.A., Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2003. — Vol. 157(11). — P. 1058–1064.
9. Johnston C., Barrington K.J., Taddio A., Carbajal R., Filion F. Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? // *Clin. J. Pain*, 2011. — Vol. 27(3). — P. 225–232.
10. Ranger M., Grunau R.E. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain // *Pain Manag.*, 2014. — Vol. 4(1). — P. 57–67.
11. Fitzgerald M., Walker S.M. Infant pain management: a developmental neurobiological approach // *Nat. Clin. Pract. Neuro*, 2009. — Vol. 5(1). — P. 35–50.
12. Knaepen L., Patijn J., van Kleef M. et al. Neonatal repetitive needle pricking: Plasticity of the spinal nociceptive circuit and extended postoperative pain in later life // *Dev. Neurobiol.*, 2013. — Vol. 73(1). P: 85–97.
13. Anand K.J., Coskun V., Thirivikraman K.V. et al. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups // *Physiol. Behav.*, 1999. — Vol. 66(4). — P. 627–637.
14. Ruda M.A., Ling Q.D., Hohmann A.G. et al. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation // *Science*, 2000. — Vol. 289(5479). — P. 628–630.
15. Grunau R.V., Whitfield M.F., Petrie J.H. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birthweight premature toddlers and preterm and full-term controls // *Pain*, 1994. — Vol. 58(3). — P. 341–346.
16. Grunau R.E., Weinberg J., Whitfield M.F. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months // *Pediatrics*, 2004. — Vol. 114(1). — P. 77–84.
17. Laprairie J.L., Johns M.E., Murphy A.Z. Preemptive morphine analgesia attenuates the long-term consequences of neonatal inflammation in male and female rats // *Pediatr. Res.*, 2008. — Vol. 64(6). — P. 625–630.
18. Grunau R. Early Pain in Preterm Infants: a model of long-term effects // *Clin. Perinatol.*, 2002. — Vol. 29 — P. 373–394.
19. Ranger M., Chau C.M., Garg A. et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm // *PLoS ONE*, 2013. — Vol. 8(10). — P. 76702.

20. Doesburg S.M., Chau C.M., Cheung T.P.L. et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age // *Pain*, 2013. — Vol. 154(10). — P. 1946–1952.
21. Недоношенные дети: концепция развития и абилитация семей / О.А. Иванова, Л.И. Ипполитова, Н.В. Коротаева, Е.С. Першина. — Воронеж: ВГМУ имени Н.Н. Бурденко, 2018. С. 124–130.
22. McGrath J.P., Unruh A.M. Pain in children and adolescents. — Amsterdam: Elsevier, 1987. 386 p.
23. Simons S.H., van Lingen R.A. et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial // *JAMA*, 2003. — Vol. 290(18). — P. 2419–2427.
24. Anand K.J.S., Hall R.W., Desai N. et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial // *Lancet*, 2004. — Vol. 363(9422). P. 1673–1682.
25. Larroque B., Breart G., Kaminski M. et al. Survival of very preterm infants: epipage, a population based cohort study // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2004. — Vol. 89(2). — P. 139–144.
26. Ferguson S.A., Ward W.L., Paule M.G. et al. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: Effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood // *Neurotoxicol. Teratol.*, 2012. — Vol. 34(1). — P. 47–55.
27. de Graaf J., van Lingen R.A., Simons S.H. et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on childrens functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial // *Pain*, 2011. — Vol. 152(6). — P. 1391–1397.
28. Roze J., Denizot S., Carbajal R. et al. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: Results from the epipage cohort // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2008. — Vol. 162(8). — P. 728–733.
29. Bellu R., de Waal K.A., Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008. — 1:CD004212.
30. Johnston C.C., Collinge J.M., Henderson S.J. et al. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units // *Clin. J. Pain*, 1997. — Vol. 13(4). — P. 308–312.
31. de Graaf J., van Lingen R.A., Valkenburg A.J. et al. Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? // *Pain*, 2013. — Vol. 154(3). — P. 449–458.
32. de Graaf J., van Lingen R.A., Simons S.H. et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on childrens functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial // *Pain*, 2011. — Vol. 152(6). — P. 1391–1397.
33. Grunau R.E., Whitfield M.F., Petrie-Thomas J. et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants // *Pain*, 2009. — Vol. 143(1–2). — P. 138–146.
34. Zwicker J.G., Miller S.P., Grunau R.E. et al. Morphine exposure is associated with altered cerebellar growth in premature newborns // Presented at: Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 28 April — 1 May 2012. — Boston, MA, USA.

35. MacGregor R., Evans D., Sugden D. et al. Outcome at 5–6 years of prematurely born children who received morphine as neonates // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 1998. — Vol. 79(1). — P. 40–43.
36. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits // *Nat. Rev. Neurosci.*, 2005. — Vol. 6(7). — P. 507–520.
37. Cignacco E., Hamers J.P., Stoffel L. et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review // *Eur. J. Pain*, 2007. — Vol. 11(2). — P. 139–152.
38. Campbell-Yeo M., Fernandes A., Johnston C. Procedural pain management for neonates using nonpharmacological strategies: part 2: mother-driven interventions // *Adv. Neonatal. Care*, 2011. — Vol. 11(5). — P. 312–318.
39. Fernandes A., Campbell-Yeo M., Johnston C.C. Procedural pain management for neonates using nonpharmacological strategies: part 1: Sensorial interventions // *Adv. Neonatal Care*, 2011. — Vol. 11(4). — P. 235–241.
40. Harrison D., Beggs S., Stevens B. Sucrose for procedural pain management in infants // *Pediatrics*, 2012. — Vol. 130(5). — P. 918–925.
41. Holsti L., Grunau R.E. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants // *Pediatrics*, 2010. — Vol. 125(5). — P. 1042–1047.
42. Slater R., Cornelissen L., Fabrizi L. et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial // *Lancet*, 2010. — Vol. 376(9748). — P. 1225–1232.
43. Johnston C.C., Fillion F., Snider L. et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age // *Pediatrics*, 2002. — Vol. 110(3). — P. 523–528.
44. Walker C.D. Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005. — Vol. 29(8). — P. 1249–1263.
45. Spangler R., Wittkowski K.M., Goddard N.L. et al. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain // *Mol. Brain Res.*, 2004. — Vol. 124(2). — P. 134–142.
46. Grunau R.E., Holsti L., Peters J.W.B. Long-term consequences of pain in human neonates // *Semin.Fetal. Neonatal. Med.*, 2006 — Vol. 11(4). — P. 268–275.
47. Anand K.J. Effects of perinatal pain and stress // *Prog. Brain Res.*, 2000. — Vol. 122. — P. 117–129.

**Ivanova Olga Anatol'evna**

Voronezh State University, Voronezh, Russia

E-mail: [korablev\\_sam@mail.ru](mailto:korablev_sam@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9018-4330>

RSCI: [https://elibrary.ru/author\\_profile.asp?id=708383](https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=708383)

## **Pain prevention in preterm infants: strategies, methods, and effects on brain development**

**Abstract.** This article explores the current challenges of investigating the most effective strategies and methods for preventing pain in premature infants, as well as the delayed effects of pain stress on brain development. This article provides a theoretical review of Russian and international studies, addressing the conflicting and extremely diverse data regarding the effects of early pain on the development of premature infants' nociceptive system. Statistical data on the birth rate of premature infants in various countries and the incidence of neurodevelopmental problems among them are examined. Empirical studies are presented demonstrating that premature infants experience altered hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function, with elevated cortisol levels persisting long after discharge from the intensive care unit. The section on brain development in relation to neonatal pain analyzes data showing that the greater impact of stressful procedures in the intensive care unit is associated with smaller brain volumes in the frontal and parietal regions of premature infants, changes in its microstructure, and disrupted functional connections within the temporal lobes compared to infants born at term. Differences in the pain response of full-term and premature infants are also presented, which are associated with the fact that premature infants have impaired pain signal conduction and a slower response to them, i.e., irreversible functional and structural changes in the central nervous system. The section on strategies, methods, and effects of pain prevention in premature infants analyzes large-scale randomized controlled trials from various countries, which reveal conflicting data regarding the use of morphine in the treatment of premature infants. It is concluded that analgesic receptors in the brain of premature infants are immature and still developing. For this reason, research into the neurobiology of pain processing is essential for successful pharmacological solutions. The section on non-pharmacological pain treatments presents data on the use of glucose, skin-to-skin contact (Kangaroo care), and local anesthetics containing lidocaine and prilocaine for the prevention of painful stress in premature infants in intensive care units (ICUs). This includes kangaroo mother care, simulating sucking, and breastfeeding, if possible.

**Keywords:** premature infants; pain; pain stress; pain prevention in premature infants; methods for preventing pain in premature infants; nociceptive system; neurodevelopment of premature infants