



## ВЛИЯНИЕ БОЛИ НА РАЗВИТИЕ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© А.В. Андреев, Н.В. Харламова, С.С. Межинский, Н.А. Шилова

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново

Для цитирования: Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Шилова Н.А. Влияние боли на развитие глубоко недоношенных новорожденных // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 11–19. <https://doi.org/10.17816/PED12111-19>

Поступила: 23.12.2020

Одобрена: 20.01.2021

Принята к печати: 19.02.2021

**Введение.** Исследование долгосрочных последствий неконтролируемого воздействия боли у новорожденных первых дней жизни для развития нервной системы в целом и головного мозга в частности представляет научный и клинический интерес.

**Цель исследования** — оценить интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке в раннем неонатальном периоде, и установить ее влияние на развитие ребенка к концу первого месяца жизни.

**Материалы и методы.** Обследовано 92 глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке в раннем неонатальном периоде. Оценку интенсивности боли проводили по шкале EDIN6, оценку нейромышечной зрелости — по шкале J. Ballard. Новорожденные были разделены на 2 группы: I группа — 34 ребенка, которым проводилась инвазивная ИВЛ (масса тела 1120 [865; 1390] г, срок гестации 29 [26; 31] недель); II группа — 58 новорожденных, у которых использовалась неинвазивная респираторная поддержка (НИП/CPAP) (масса тела 1160 [875; 1400] г, срок гестации 29 [28; 31] недель). Новорожденные I группы имели более низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте ( $p = 0,001$ ) и более высокую — по шкале Сильвермана ( $p = 0,001$ ).

**Результаты и обсуждение.** У всех новорожденных максимальная оценка интенсивности боли по шкале EDIN6 была зарегистрирована на 3-и сутки жизни: в I группе она составила 9, а во II — 8 баллов ( $p = 0,041$ ), что соответствует умеренной боли. Детям I группы было проведено большее количество манипуляций ( $20,8 \pm 2,14$  vs  $17,7 \pm 2,05$ ;  $p = 0,016$ ). Увеличение среднего давления в дыхательных путях  $\geq 10$  см  $H_2O$  у детей I группы и  $\geq 6,5$  см  $H_2O$  у пациентов II группы сопровождается увеличением интенсивности боли до сильной и умеренной соответственно. У детей обеих групп выявлена обратная корреляционная зависимость между количеством манипуляций, окружностью головы ( $R = -0,64$ ;  $p = 0,004$ ) и оценкой по шкале J. Ballard на 28-е сутки жизни ( $R = -0,57$ ;  $p = 0,008$ ). Количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде, превышающее 21 процедуру в сутки, увеличивает риск задержки развития ребенка более чем в 3,5 раза ( $p = 0,009$ ; OR = 3,68; CI = 1,12–8,36).

**Заключение.** Количество выполняемых манипуляций и величина среднего давления в дыхательных путях — основные факторы, влияющие на интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных, определяющие их развитие в неонатальном периоде.

**Ключевые слова:** глубоко недоношенные новорожденные; уровень боли; нейромышечное и физическое развитие.

## INFLUENCE OF PAIN ON THE DEVELOPMENT IN PRETERM INFANTS

© A.V. Andreev, N.V. Kharlamova, S.S. Mezinskij, N.A. Shilova

V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia

For citation: Andreev AV, Kharlamova NV, Mezinskij SS, Shilova NA. Influence of pain on the development in preterm infants. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(1):11-19. <https://doi.org/10.17816/PED12111-19>

Received: 23.12.2020

Revised: 20.01.2021

Accepted: 19.02.2021

**Introduction.** The influence of uncontrolled exposure to pain in newborns in the first days of life on the long-term consequences for both the brain and the development of the nervous system as a whole is of interest.

*The aim of the study* was to assess the intensity of pain in preterm infants who need respiratory care in the early neonatal period and to determine its impact on the development of the child by the end of the first month of life.

**Materials and methods.** From December 2018 to December 2019, 92 preterm infants requiring respiratory support in the early neonatal period were examined. Pain intensity was assessed on the EDIN6 scale, and neuro-muscular maturity was assessed on the J. Ballard scale. The preterm infants were divided into 2 groups: Group I – 34 children who underwent invasive ventilation (body weight 1120 [865; 1390] g, gestational age 29 [26; 31] weeks); group II – 58 newborns who used non-invasive respiratory therapy (CPAP) (body weight 1160 [875; 1400] g, gestational age 29 [28; 31] weeks). Group I newborns had a lower Apgar score at 5 minutes ( $p = 0.001$ ) and a higher Silverman score ( $p = 0.001$ ).

**Results and discussions.** In all newborns, the maximum pain intensity score on the EDIN6 scale was registered on the 3<sup>rd</sup> day of life: in group I, it was 9, and in group II – points ( $p = 0.041$ ), which corresponds to moderate pain. Group I children underwent more manipulations ( $20.8 \pm 2.14$  vs  $17.7 \pm 2.05$ ;  $p = 0.016$ ). An increase in the average airway pressure of  $\geq 10$  cm H<sub>2</sub>O in group I children and  $\geq 6.5$  cm H<sub>2</sub>O in group II patients is accompanied by an increase in the intensity of pain to severe and moderate, respectively. In both groups of children, an inverse correlation was found between the number of manipulations, head circumference ( $R = -0.64$ ;  $p = 0.004$ ) and the J. Ballard score on the 28th day of life ( $R = -0.57$ ;  $p = 0.008$ ). The number of painful manipulations in the early neonatal period, exceeding 21 procedures per day, increases the risk of delayed child development by more than 3.5 ( $p = 0.009$ ; OR = 3.68; CI = 1.12–8.36).

**Conclusion.** The number of manipulations performed and the value of the average airway pressure are the main factors affecting the intensity of pain in preterm infants and determining their development in the neonatal period.

**Keywords:** preterm infants; pain level; neuromuscular and physical development.

Благодаря значительному увеличению выживаемости глубоко недоношенных новорожденных в настоящее время значительное внимание уделяется снижению неврологического дефицита и отдаленных неблагоприятных последствий, связанных с незрелостью центральной нервной системы (ЦНС) и перенесенным стрессом в первые дни жизни [17]. Так как все глубоко недоношенные новорожденные нуждаются в уходе и лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), им значительно чаще требуется проведение многочисленных диагностических и терапевтических манипуляций, многие из которых весьма болезненны. Все это происходит на фоне стресса, вызванного отлучением ребенка от матери. Роль длительного воздействия стресса и боли, которые испытывают глубоко недоношенные новорожденные в условиях ОРИТ, остается неясной и требует детального изучения. Несмотря на то что ЦНС глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде находится в критическом периоде развития, очевидно, что такие дети способны к восприятию боли [7]. Учитывая, что порог тактильного восприятия ниже, а нисходящие тормозные пути незрелы, недоношенные дети, особенно глубоко недоношенные, еще более чувствительны к болевым воздействиям [22].

Вызывает интерес влияние воздействия боли на ранних этапах жизни новорожденных на долгосрочные последствия как для головного мозга, так и для развития нервной системы в целом. Экспериментальные исследования на животных установили, что хронический стресс у матери во время беременности оказывает эксайтотоксическое повреждение головного мозга у новорожденных мышей [20]. Кроме того, несколько исследований,

в которых были предприняты попытки создания условий, направленных на снижение стресса у недоношенных детей, продемонстрировали улучшение краткосрочных и долгосрочных исходов [5, 6]. Чрезмерная боль может изменить структуру и функцию развивающегося головного мозга у недоношенных детей, например, за счет сокращения белого вещества и подкоркового серого вещества [8]. Поэтому такие неблагоприятные воздействия могут быть связаны в последующем с изменением уровня IQ у детей школьного возраста, которое опосредовано микроструктурными изменениями головного мозга [23]. G.C. Smith и соавт. [21] продемонстрировали, что недоношенные дети подвергаются воздействию многих потенциально стрессовых факторов, с повышенным воздействием которых в ОРИТ связаны уменьшение размеров головного мозга в лобной и теменных областях и изменения микроструктуры в височных долях. Нарушения в психомоторном развитии также были связаны с ранним воздействием стресса [21].

*Цель исследования* — оценить интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке в раннем неонатальном периоде и установить ее влияние на развитие ребенка к концу первого месяца жизни.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное контролируемое сравнительное когортное исследование с декабря 2018 г. по декабрь 2019 г. В исследование включено 92 глубоко недоношенных новорожденных, находившихся в ОРИТ новорожденных ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом (протокол № 2 от 24.11.2018), родителями ребенка подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены дети с респираторным дистресс-синдромом, сроком гестации 29 [27; 31] недель и массой тела при рождении 1150 [875; 1400] г. Всем детям в раннем неонатальном периоде проводилась респираторная поддержка — СРАР-терапия или инвазивная ИВЛ [2]. Критериями исключения из исследования со стороны матери стал прием наркотических средств и злоупотребление алкоголем во время настоящей беременности; со стороны ребенка — наличие врожденных пороков развития и заболеваний, требующих оперативного вмешательства, формирование тяжелых геморрагических поражений ЦНС (внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени) и церебральной ишемии III степени в раннем неонатальном периоде, смена стратегии респираторной поддержки. Для исключения влияния сопутствующей патологии и наличия/прогрессирования полиорганной недостаточности на интенсивность боли все дети, включенные в исследование, имели оценку по шкале NEOMOD 2 [1; 3] балла [15].

Степень дыхательных нарушений оценивали по шкале Сильвермана. Оценивалась также длительность респираторной поддержки. Наблюдение за детьми проводили ежедневно, что включало клинико-лабораторную и инструментальную оценку состояния органов и систем. Нейромышечную и физическую зрелость оценивали по шкале J. Ballard в 1-е сутки жизни и каждые последующие 7 сут до конца неонатального периода. Оценку уровня боли проводили ежедневно с помощью модифицированной шкалы боли и дискомфорта у новорожденных EDIN6 (Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Né, 6) [12, 19]. Ежедневно проводили также подсчет количества выполняемых манипуляций. На 7-е сутки жизни у детей была проведена оценка антропометрических данных, нейромышечной и физической зрелости по шкале J. Ballard.

В связи с различными способами респираторной поддержки новорожденные были разделены на две группы: I группу составили 34 ребенка, которым проводилась инвазивная ИВЛ; II группу — 58 новорожденных, где использовалась СРАР-терапия.

Характеристика групп приводится в табл. 1. Пациенты были сопоставимы по антропометрическим показателям, сроку гестации и наличию

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследованных новорожденных  
Characteristics of the examined preterm infants

Показатели / Indications	Группа I / Group I (n = 34)	Группа II / Group II (n = 58)	p
Женский/мужской пол, n / Female/male, n	15/19	30/28	–
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	29 [26; 31]	29 [28; 31]	0,081
Вес тела при рождении, г / Weight, g	1120 [865; 1390]	1160 [875; 1400]	0,320
Длина, см / Length, cm	36 [33; 39]	37 [34; 40]	0,071
Окружность головы, см / Head circumference, cm	26 [24; 28]	27 [25; 28]	0,067
Без профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, n / Without prevention of RDS, n	16 (47,0 %)	23 (39,7 %)	0,480
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, балл / Apgar score for 1 min, points	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0,078
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, балл / Apgar score for 5 min, points	5 [4; 6]	6 [5; 6]	0,001
Оценка по шкале Сильвермана, балл / Score for scale Silverman, points	6 [6; 7]	5 [5; 6]	0,001
Длительность первичной реанимации, мин / Total time of primary resuscitation, min	10 [10; 12]	5 [5; 10]	0,001
FiO <sub>2 max</sub> при проведении респираторной поддержки в родильном зале / FiO <sub>2 max</sub> when performing respiratory support in the delivery room	0,42 [0,3; 0,5]	0,21 [0,21; 0,3]	0,001

Примечание. FiO<sub>2 max</sub> — максимальная фракция кислорода в кислородно-воздушной смеси.

Note. FiO<sub>2 max</sub> — the maximum fraction of oxygen in the oxygen-air mixture.

антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. Анамнестические сведения матерей также были сопоставимы. Новорожденные I группы имели более низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте ( $p = 0,001$ ) и более высокую — по шкале Сильвермана, что свидетельствовало о наличии у них тяжелой дыхательной недостаточности ( $p = 0,001$ ).

Первичную реанимационную помощь в родильном зале проводили согласно современным рекомендациям [2, 3]. Детям I группы экзогенный сурфактант в родильном зале вводили в дополнительный порт эндотрахеальной трубки, детям II группы — с помощью малоинвазивной техники LISA (Less invasive surfactant administration, менее инвазивное введение сурфактанта).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica v.10.0 (Statsoft Ink, США), система Open Epi (<http://www.openepi.com>). Количественные характеристики представлены в виде  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$  для непараметрических выборок и  $M \pm m$  для параметрических выборок. Проверку нормальности распределения значений признаков проводили с помощью  $W$ -критерия Шапиро–Уилка. Для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок, точный критерий Фишера — для малых выборок. Корреляционный анализ проведен с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки влияния отдельных факторов риска на исследуемые группы проведен расчет отношения шансов [Odds Ratio (OR)] с определением 95 % доверительного интервала (95 % CI).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе первичных реанимационных мероприятий в родильном зале у детей I группы выявлена статистически значимо большая длительность первичных реанимационных мероприятий ( $p = 0,001$ ). Детям I группы с первых минут жизни начата ИВЛ через интубационную трубку, детям II группы — СРАР. При респираторной поддержке у новорожденных I группы требовалась статистически значимо большая ( $p = 0,001$ ) максимальная фракция кислорода в кислородно-воздушной смеси ( $FiO_{2\max}$ ). В непрямом массаже сердца и введении медикаментов не нуждался ни один ребенок из обеих групп.

При поступлении в ОРИТ всем детям была продолжена респираторная терапия, параметры которой представлены в табл. 2. Максимальная концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси при проведении ИВЛ у детей I группы была статистически значимо больше ( $p = 0,001$ ), чем у детей II группы. Также при сравнении длительности респираторной поддержки выявлено, что у детей I группы она была статистически значимо больше ( $p = 0,001$ ), чем у детей II группы.

В неврологическом статусе у детей обеих групп отмечен синдром угнетения. При первичной оценке по шкале J. Ballard выявлено, что у большинства (67,6 % — I группа и 60,3 % — II группа) присутствует отставание нейромышечного и физического развития ( $p > 0,05$ ). Развитие, соответствующее сроку гестации, было лишь у 26,5 % новорожденных I группы и у 29,3 % II группы. Уровень развития, превышающий срок гестации, в I группе имел место у 5,9 % новорожденных, а во II — у 10,3 % пациентов ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2 / Table 2

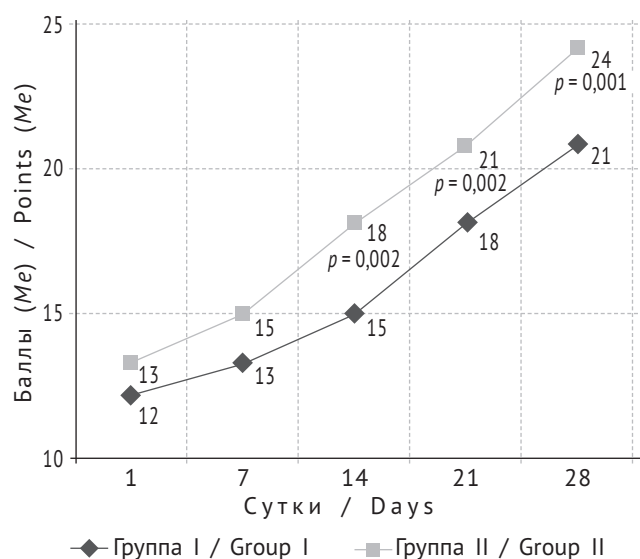
Параметры респираторной поддержки глубоко недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде

The parameters of respiratory support for premature infants in the NICU in the early neonatal period

Показатели / Indications	Группа I / Group I ( $n = 34$ )	Группа II / Group II ( $n = 58$ )	$p$
$FiO_{2\max}$	0,42 [0,3; 0,65]	0,25 [0,21; 0,3]	0,001
$V_{te}$ , мл / $V_{te}$ , ml	7 [6; 10]	—	—
МАР, см вод. ст. / MAP, cm H <sub>2</sub> O	9 [8; 10]	6 [6; 7]	0,001
Длительность респираторной поддержки, ч / Duration of respiratory support, hours	185 [96; 297]	72 [48; 92]	0,001

Примечание.  $FiO_{2\max}$  — максимальная фракция кислорода в кислородно-воздушной смеси;  $V_{te}$  — экспираторный дыхательный объем; МАР — среднее давление в дыхательных путях.

Note.  $FiO_{2\max}$  — the maximum fraction of oxygen in the oxygen-air mixture;  $V_{te}$  — expiratory respiratory volume; MAP — average airway pressure.



**Рис. 1. Динамика нейромышечной и физической зрелости у глубоко недоношенных новорожденных по шкале J. Ballard**

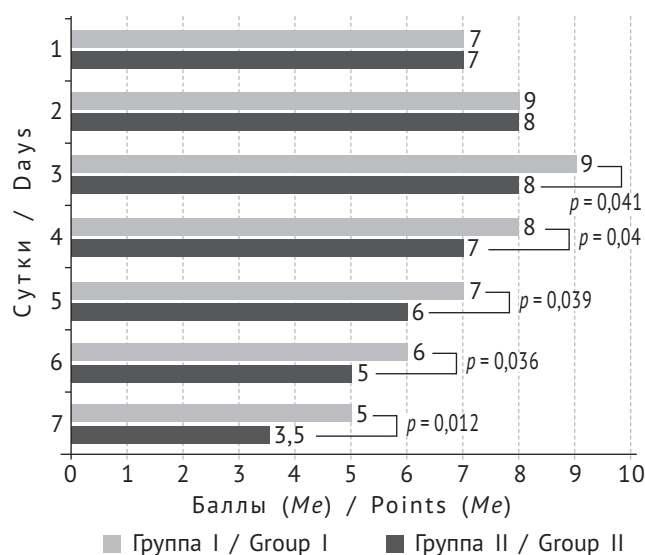
**Fig. 1. Dynamics of neuromuscular and physical maturity in preterm infants according to the J. Ballard scale**

С 14-х суток жизни у новорожденных I группы отмечается статистически значимое отставание в нейромышечном и физическом развитии по шкале J. Ballard ( $p = 0,002$ ), эта тенденция сохраняется до конца неонатального периода ( $p = 0,001$ ) (рис. 1).

Уровень боли в первые сутки жизни составил в I группе 7 [7; 9] баллов и во II группе 7 [6; 9] баллов ( $p > 0,05$ ), что интерпретируется как умеренная боль. Ежедневная оценка интенсивности боли у глубоко недоношенных новорожденных на протяжении всего раннего неонатального периода представлена на рис. 2.

В первые двое суток уровень боли у пациентов обеих групп также был статистически неразличим ( $p > 0,05$ ). Максимальная интенсивность боли у детей I группы была отмечена на третьи сутки жизни, оценка по шкале EDIN6 составила 9 баллов. Начиная с третьих суток жизни и до конца раннего неонатального периода, интенсивность боли была статистически значимо выше у детей I группы ( $p < 0,05$ ).

При анализе частоты болезненных манипуляций выявлено, что детям I группы в раннем неонатальном периоде проводилось статистически значимо большее количество манипуляций ( $20,8 \pm 2,14$  манипуляций за сутки в I группе против  $17,7 \pm 2,05$  манипуляций за сутки во II группе;  $p = 0,016$ ), которые вызывали боль или оказывали стрессовое воздействие. Наиболее частыми процедурами (% общего количества манипуляций), вы-



**Рис. 2. Уровень боли по шкале EDIN6 у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде**

**Fig. 2. Pain level on the EDIN6 scale in preterm infants in the early neonatal period**

зывающими острую боль у глубоко недоношенных новорожденных, являлись: смена пеленок и подгузников (43 %), изменение положения тела (21 %), прокол кожи для забора анализов (12 %), манипуляции для правильного закрепления интерфейса для обеспечения СРАР-терапии (9 %), санация трахеи (6 %), взвешивание (4 %), санация полости рта и носовых ходов (4 %), постановка назо- или орогастрального зонда для кормления детей (3 %) и др. (10 %). Помимо этого, все новорожденные испытывали и фоновое воздействие боли и/или стресса: проведение респираторной поддержки методом СРАР или ИВЛ в зависимости от группы, установка эндотрахеальной трубки при проведении ИВЛ у детей I группы, постоянное присутствие орогастрального зонда при проведении респираторной поддержки, постоянная инфузия через глубокую венозную линию, фототерапия.

При анализе респираторной поддержки выявлено, что у тех детей, которым при проведении ИВЛ (I группа) требовалось среднее давление в дыхательных путях ( $MAP \geq 10$  см  $H_2O$  [ $n = 6$  (17,6 %)]), уровень боли составил 11 [10; 11] баллов, что соответствует критериям сильной боли по шкале EDIN6 и статистически значимо больше ( $p = 0,001$ ), чем у детей на ИВЛ с  $MAP < 10$  см  $H_2O$  (рис. 3).

Установлено, что у детей, которым для проведения СРАР-терапии был необходим уровень  $MAP \geq 6,5$  см  $H_2O$  [ $n = 9$  (15,5 %)], уровень боли фиксировался как самый большой в группе — 8 [7; 9] баллов



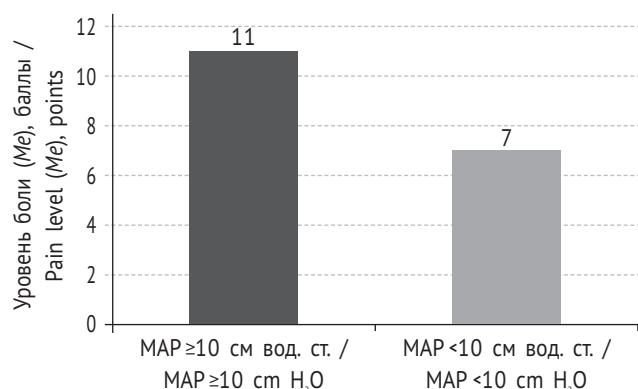


Рис. 3. Уровень боли у детей, которым проводится ИВЛ (I группа), в зависимости от MAP

Fig. 3. The level of pain in preterm infants with mechanical ventilation (group I) depending on the MAP

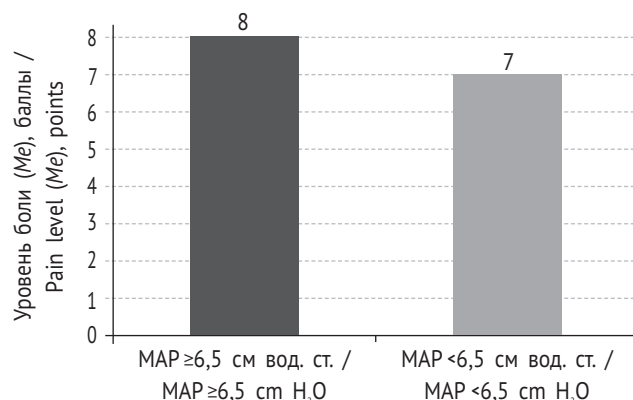


Рис. 4. Уровень боли у детей, получающих СРАР (II группа) в зависимости от MAP

Fig. 4. The level of pain in preterm infants with CPAP (group II) depending on the MAP

и соответствовал критериям умеренной боли (рис. 4).

Наблюдение за детьми в динамике показало, что в конце неонатального периода у детей I группы масса тела составила 1450 [1130; 1610] г, а у детей II группы — 1520 [1150; 1650] г ( $p > 0,05$ ); длина тела новорожденных в I группе — 35 [31; 38] см и 36 [31; 39] см у детей II группы ( $p > 0,05$ ); окружность головы у детей II группы — 28 [27; 31] см, а у детей I группы — 27 [26; 29] см ( $p = 0,043$ ). Статистически меньшая окружность головы у детей I группы в конце неонатального периода может говорить о значимых влияниях различных факторов, действовавших в раннем неонатальном периоде (наличие инвазивной вентиляции, длительность ИВЛ,  $\text{FiO}_{2\text{ max}}$  при проведении респираторной поддержки и т. д.), в том числе и интенсивность боли.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между средним количеством манипуляций в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных обеих групп и окружностью головы к 28-м суткам жизни ( $R = -0,64$ ;  $p = 0,004$ ), а также обратная зависимость между средним количеством манипуляций в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных обеих групп с оценкой по шкале J. Ballard на 28-е сутки жизни ( $R = -0,57$ ;  $p = 0,008$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках реализации концепции развивающего ухода глубоко недоношенных новорожденных большое внимание уделяется не только успешному сохранению жизни ребенка, но и снижению частоты поздних нарушений развития, а также влиянию манипуляций и действий медицинского персонала в первые дни жизни на отдаленный исход заболевания.

Результаты исследования показали, что общее количество болезненных процедур в течение всего раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных, которые находились на респираторной поддержке, составило в среднем  $18,8 \pm 1,6$  за сутки. Полученные результаты сопоставимы с результатами других авторов, демонстрирующими, что новорожденные могут испытывать 10–18 болезненных манипуляций в сутки [9, 11]. Несмотря на то что многие процедуры, учитываемые нами как болезненные (смена подгузника, обработка кожи при наличии локальной инфекции, использование назальных канюль), являются обычной практикой в ОРИТ новорожденных и чаще всего большинством врачей не определяются как стрессовые, их способность влиять на дальнейшие исходы, в частности психоневрологическое развитие ребенка, необходимо учитывать в будущем [1, 18, 25].

Особое внимание следует обратить на то, что в первые двое суток жизни статистически значимой разницы по интенсивности боли у детей обеих групп отмечено не было, у всех детей максимальная интенсивность боли была отмечена на третьи сутки жизни. Можно предположить, что в первые двое суток жизни у глубоко недоношенных новорожденных включаются защитные механизмы, в том числе выработка опиоидных пептидов, обладающих анальгезирующим и седативным действиями, наличие эндогенных глюкокортикоидов [4, 14, 16]. Однако при наличии тяжелой патологии компенсаторные механизмы быстро истощаются, и интенсивность боли возрастает. По-видимому, концентрации эндогенных активных веществ у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, в динамике снижаются, поэтому одной из

основных задач персонала ОРИТ на третьи сутки жизни будет контроль интенсивности боли с расширением мероприятий, направленных на ее устранение [14, 16].

К концу раннего неонатального периода отмечается тенденция к снижению интенсивности боли в обеих группах ( $p = 0,003$  и  $p = 0,001$  соответственно), при этом ее средние значения во II группе на седьмые сутки жизни находятся на границе диапазона умеренного и минимального уровней боли. Вероятнее всего, это обусловлено стабилизацией пациентов и регрессированием основного патологического процесса на фоне лечебных мероприятий к концу раннего неонатального периода. Необходимо отметить, что у детей, которым проводили инвазивную ИВЛ, интенсивность боли, начиная с третьих суток жизни, была статистически значимо выше ( $p = 0,001$ ), чем у новорожденных на СРАР-терапии. Установлены различия в интенсивности боли в зависимости от среднего давления в дыхательных путях.

Мы полагаем, что при наличии признаков сильной боли (оценка по шкале EDIN6  $>10$  баллов) с целью ее устранения необходимо использовать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы анальгезии [10, 16].

У детей, которым при проведении СРАР-терапии был необходим уровень  $\text{MAP} \geq 6,5$  см  $\text{H}_2\text{O}$ , интенсивность боли фиксировалась как самая большая в группе («умеренная» боль по шкале EDIN6). Это можно объяснить негативным воздействием высокого потока и среднего давления на ирритативные рецепторы носовых ходов [16].

При оценке нейромышечной и физической зрелости по шкале J. Ballard (рис. 1) в обеих группах отмечается минимальный прирост ( $p = 0,047$  в I группе и  $p = 0,031$  во II группе) в баллах к концу раннего неонатального периода, что может объясняться тяжестью состояния детей, требующих проведения интенсивной терапии; и дальнейшая статистически значимая ( $p = 0,001$  в обеих группах) положительная динамика в развитии к 28-м суткам жизни. По результатам корреляционного анализа можно предположить, что большое количество манипуляций, выполняемых глубоко недоношенным новорожденным, способствует снижению прироста окружности головы, а также замедлению нервно-мышечного и физического развития к концу неонатального периода. Исследования показали [13], что стрессовые события являются предикторами худшего развития моторики, силы и ориентации у недоношенных детей. Большое количество болезненных процедур было напрямую связано с последующим

снижением роста окружности головы и функции головного мозга у глубоко недоношенных детей; выявлено, что повторяющаяся боль во время периода стабилизации может активировать каскад передачи сигналов стресса, который влияет на последующий рост и развитие [24, 25]. Можно предположить, что выявленные различия антропометрических показателей и динамики нервно-мышечного и физического развития (по шкале J. Ballard) обследованных новорожденных в зависимости от уровня боли будут иметь значение для дальнейшего нервно-психического развития глубоко недоношенного ребенка.

На основании проведенного исследования нами был рассчитан риск замедления нервно-мышечного и физического развития к 28-м суткам жизни у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке. Количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде, превышающее 21 процедуру в сутки, увеличивает риск задержки развития ребенка более чем в 3,5 раза ( $p = 0,009$ ;  $\text{OR} = 3,68$ ;  $\text{CI} = 1,12-8,36$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Общее количество болезненных манипуляций у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, составляет  $18,8 \pm 1,6$  за сутки. Максимальная интенсивность боли в раннем неонатальном периоде характерна для трех суток жизни, когда выполняется большая часть инвазивных процедур.

2. Интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, соответствует умеренной, причем максимальная оценка по шкале EDIN6 была отмечена у детей, нуждавшихся в инвазивной ИВЛ.

3. Среднее давление в дыхательных путях — один из основных факторов, определяющих интенсивность боли у глубоко недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке. При проведении инвазивной ИВЛ «критической» величиной  $\text{MAP}$  считается уровень  $\geq 10$  см  $\text{H}_2\text{O}$ , а у пациентов, где использовалась СРАР-терапия  $\geq 6,5$  см  $\text{H}_2\text{O}$ .

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90074.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., и др. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65 – № 4. – С. 5–15. [Andreev AV, Kharlamova NV, Mezinskiy SS, et al. Clinical assessment of pain in newborns. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2020;65(4): 5-15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-5-15>
2. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. – М., 2016. [Volodin NN, editor. *Vedenie novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom*. Klinicheskie rekomendacii. Moscow, 2016. (In Russ.)] Дата обращения: 19.07.2020. Режим доступа: <http://www.raspm.ru/files/0236-rds-br2.pdf>.
3. Методическое письмо Минздрава России «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» от 21 апреля 2010 г. № 15-4/10/2-3204. [Metodicheskoe pis'mo Minzdrava Rossii "Pervichnaya i reanimacionnaya pomoshh' novorozhdennym detjam" ot 21 aprelja 2010 g. N15-4/10/2-3204. (In Russ.)]
4. Фомин С.А., Александрович Ю.С., Фомина Е.А. Эволюция подходов к оценке боли у новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 47–59. [Fomin SA, Aleksandrovich YS, Fomina EA. Evolution of approaches to evaluation pain in newborns. *Neonatology. News, Opinions, Training*. 2018;6(1):47–59. (In Russ.)]
5. Als H. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP): New frontier for neonatal and perinatal medicine. *J Neonatal Perinatal Med*. 2009;2(3):135-147. <https://doi.org/10.3233/NPM-2009-0061>
6. Als H. Reading the premature infant. In: *Developmental Interventions in the Neonatal Intensive Care Nursery*. Goldson E., editor. NY: Oxford University Press, 1999:18-85.
7. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321-1329. <https://doi.org/10.1056/NEJM198711193172105>
8. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;7(3):385-396. <https://doi.org/10.1002/ana.22267>
9. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008;300(1):60-70. <https://doi.org/10.1001/jama.300.1.60>
10. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2016;137(2): e20154271. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4271>
11. Courtois E, Droutman S, Magny JF, et al. Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud*. 2016;59:79-88. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.03.014>
12. Debillon T, Zupan V, Ravault N, et al. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85:36-41. <https://doi.org/10.1136/fn.85.1.F36>
13. Gorzilio DM, Garrido E, Gaspardo CM, et al. Neurobehavioral development prior to term-age of preterm infants and acute stressful events during neonatal hospitalization. *Early Hum Dev*. 2015;91(12):769-775. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.09.003>
14. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, et al. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2001;107(1): 105-112. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.105>
15. Janota J, Simak J, Stranak Z, et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;77(1): 11-17. <https://doi.org/10.1007/s11845-008-0115-5>
16. Marko T, Dickerson ML. Clinical handbook of neonatal pain management for nurses. NY; 2017. 219 p. <https://doi.org/10.1891/9780826194381>
17. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379:445-452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)
18. Lyngstad LT, Tandberg BS, Storm H, et al. Does skin-to-skin contact reduce stress during diaper change in preterm infants? *Early Hum Dev*. 2014;90(4):169-172. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.011>
19. Raffaelli G, Cristofori G, Befani B, et al. EDIN Scale Implemented by Gestational Age for Pain Assessment in Preterms: A Prospective Study. *Biomed Res Int*. 2017;1: e9253710. <https://doi.org/10.1155/2017/9253710>
20. Rangon CM, Fortes S, Lelievre V, et al. Chronic mild stress during gestation worsens neonatal brain lesions in mice. *J Neurosci*. 2007;27(28):7532-7540. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5330-06.2007>
21. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol*. 2011;70(4): 541-549. <https://doi.org/10.1002/ana.22545>
22. Valeri BO, Holsti L, Linhares MB. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain*. 2015;31(4):355-362. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000114>



23. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, et al. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*. 2014;133(3):412-421. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1863>
24. Vinall J, Miller SP, Chau V, et al. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*. 2012;153(7):1374-1381. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.007>
25. Williams MD, Lascelles BD. Early Neonatal Pain-A Review of Clinical and Experimental Implications on Painful Conditions Later in Life. *Front Pediatr*. 2020;8:30. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00030>

## ◆ Информация об авторах

Арте́м Влади́мирович Андре́ев — аспирант кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: andrejev@gmail.com.

Ната́лья Вале́рьевна Харла́мова — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

Се́мен Серге́евич Ме́жвинский — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: semen.mezhinsky@yandex.ru.

Ната́лия Алексе́андровна Ши́лова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: shilova37@gmail.com.

## ◆ Information about the authors

Artem V. Andreyev — Postgraduate Student, the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation. V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia. E-mail: andrejev@gmail.com.

Natalya V. Kharlamova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Children's Age. V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

Semen S. Mezhinskij — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation. V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia. E-mail: semen.mezhinsky@yandex.ru.

Natalya A. Shilova — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Children's Age. V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia. E-mail: shilova37@gmail.com.