

УДК 612.8053.31

ФЕДОРКОВСКАЯ Б.О.  
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** В обзорной статье представлены основные аспекты формирования нервной системы в пренатальном и постнатальном периодах развития ребенка.

**Ключевые слова:** нервная система, онтогенез, болевая чувствительность, новорожденный ребенок.

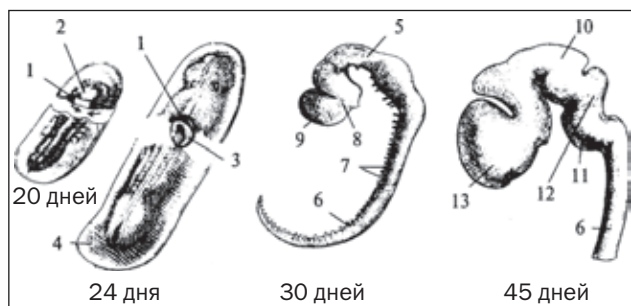
Прежде чем приступить к рассмотрению вопросов об этапах формирования болевой чувствительности у новорожденных, необходимо коснуться основных моментов анатомофизиологического и функционального развития нервной системы в период онтогенеза (пре- и постнатальный периоды).

Анатомическим зачатком нервной системы является нервная трубка, которая образуется на стадии нейрулы (в конце стадии гаструлы). Клеточный материал эктодермы, расположенный на дорсальной поверхности зародыша, утолщается, образуя медуллярную пластинку (рис. 1). Эта пластинка ограничивается с боков медуллярными валиками. Дробление клеток медуллярной пластинки (медуллобластов) и медуллярных валиков приводит к изгибанию пластинки в желоб, а затем к смыканию краев желоба и

образованию медуллярной трубки. При соединении медуллярных валиков образуется ганглиозная пластинка, которая затем делится на ганглиозные валики [8, 11].

Однородные первичные клетки, стенки медуллярной трубки — медуллобласты — дифференцируются на первичные нервные клетки (нейробласты) и исходные клетки нейроглии (спонгиобласты). Клетки внутреннего, прилежащего к полости трубки слоя медуллобластов превращаются в эпендимные, которые выстилают просвет полостей мозга. Все первичные клетки активно делятся, увеличивая толщину стенки мозговой трубки и уменьшая просвет нервного канала. Нейробласты, в свою очередь, дифференцируются на нейроны, спонгиобласты — на астроциты и олигодендроциты, эпендимные клетки — на эпендимоциты (на этом этапе онтогенеза клетки эпендимы могут образовывать нейробласты и спонгиобласты). При дифференцировке нейробластов их отростки удлиняются и превращаются в дендриты и аксон, которые на данном этапе как раз и лишены миелиновых оболочек. Миелинизация начинается с пятого месяца пренатального развития и полностью завершается в возрасте 5–7 лет. На пятом месяце появляются и синапсы. Миелиновая оболочка формируется в пределах центральной нервной системы (ЦНС) олигодендроцитами, а в периферической нервной системе — шванновскими клетками [7].

В процессе эмбрионального развития формируются отростки у клеток макроглии (астроцитов и олигодендроцитов). Клетки микроглии образуются из мезенхимы



**Рисунок 1. Пренатальное развитие нервной системы человека:** 1 — нервный гребень; 2 — нервная пластинка; 3 — нервная трубка; 4 — эктодерма; 5 — средний мозг; 6 — спинной мозг; 7 — спинномозговые нервы; 8 — глазной пузырек; 9 — передний мозг; 10 — промежуточный мозг; 11 — мост; 12 — мозжечок; 13 — конечный мозг

© Федорковская Б.О., 2013

© «Международный неврологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

и появляются в ЦНС вместе с прорастанием в нее кровеносных сосудов [11].

Клетки ганглиозных валиков дифференцируются сначала в биполярные, а затем в псевдоуниполярные чувствительные нервные клетки, центральный отросток которых уходит в ЦНС, а периферический — к рецепторам других тканей и органов, образуя афферентную часть периферической соматической нервной системы. Эфферентная часть нервной системы состоит из аксонов мотонейронов вентральных отделов нервной трубки. В первые месяцы постнатального онтогенеза продолжается интенсивный рост аксонов и дендритов и резко возрастает количество синапсов в связи с тем, что развивается множество нейронных сетей [1].

Эмбриогенез головного мозга начинается с развития в передней (ростральной) части мозговой трубки двух первичных мозговых пузырей, возникающих в результате неравномерного роста стенок нервной трубки (архэнцефалон и дейтерэнцефалон). Дейтерэнцефалон, как и задняя часть мозговой трубки (впоследствии спинной мозг), располагается над хордой, а архэнцефалон закладывается впереди нее. Затем в начале четвертой недели у зародыша дейтерэнцефалон делится на средний (mesencephalon) и ромбовидный (rhombencephalon) пузыри. Архэнцефалон превращается на этой (трехпузырной) стадии в передний мозговой пузырь (prosencephalon). В нижней части переднего мозга выпячиваются обонятельные лопасти (из них развиваются обонятельный эпителий носовой полости, обонятельные луковицы и тракты). Из дорсолатеральных стенок переднего мозгового пузыря выступают два глазных пузыря, из которых в дальнейшем развиваются сетчатка глаз, зрительные нервы и тракты [12, 16].

На шестой неделе эмбрионального развития передний и ромбовидный пузыри делятся на два и наступает пятипузырная стадия (рис. 2).

Передний пузырь — конечный мозг — разделяется продольной щелью на два полушария. Полость также делится, образуя боковые желудочки. Мозговое вещество увеличивается неравномерно, и на поверхности полушарий образуются многочисленные складки — извилины, отделенные друг от друга более или менее глубокими бороздами и щелями. Каждое полушарие разделяется на четыре доли, в соответствии с этим полости боковых желудочков делятся также на 4 части: центральный отдел и три рога желудочка. Из мезенхимы, окружающей мозг зародыша, развиваются оболочки мозга. Серое вещество располагается в основном на периферии, образуя кору больших полушарий [7].

Задняя часть переднего пузыря остается неразделенной и называется теперь промежуточным мозгом. Функционально и морфологически промежуточный мозг связан с органом зрения. На стадии, когда границы с конечным мозгом слабо выражены, из базальной части боковых стенок образуются парные выросты — глазные пузыри, которые соединяются с местом их происхождения при помощи глазных стебельков, впоследствии превращающихся

в зрительные нервы. Наибольшей толщины достигают боковые стенки промежуточного мозга, которые преобразуются в зрительные бугры или таламус. В соответствии с этим полость III желудочка превращается в узкую сагиттальную щель. В вентральной области (гипоталамус) образуется непарное выпячивание — воронка, из нижнего конца которой происходит задняя мозговая доля гипофиза — нейрогипофиз.

Третий мозговой пузырь превращается в средний мозг, который развивается наиболее просто и отстает в своем росте. Стенки его утолщаются равномерно, а полость превращается в узкий канал — силвиев водопровод, соединяющий III и IV желудочки. Из дорсальной стенки развивается четверохолмие, а из вентральной — ножки среднего мозга.

Ромбовидный мозг делится на задний и добавочный. Из заднего формируется мозжечок — сначала червь мозжечка, а затем полушария, а также мост. Добавочный мозг превращается в продолговатый мозг. Стенки ромбовидного мозга утолщаются — как с боков, так и на дне, только крыша остается в виде тончайшей пластинки. Полость превращается в полость IV желудочка, который сообщается с силвиевым водопроводом и с центральным каналом спинного мозга. Производные архэнцефалона (telencephalon и diencephalon) создают подкорковые структуры и кору [8, 12].

Головной мозг новорожденного имеет относительно большую величину и масса его в среднем составляет 1/8 массы тела, т.е. около 400 г, причем у мальчиков она несколько больше, чем у девочек. У новорожденного хорошо выражены борозды, крупные извилины, но глубина и высота их невелики. Мелких борозд отно-

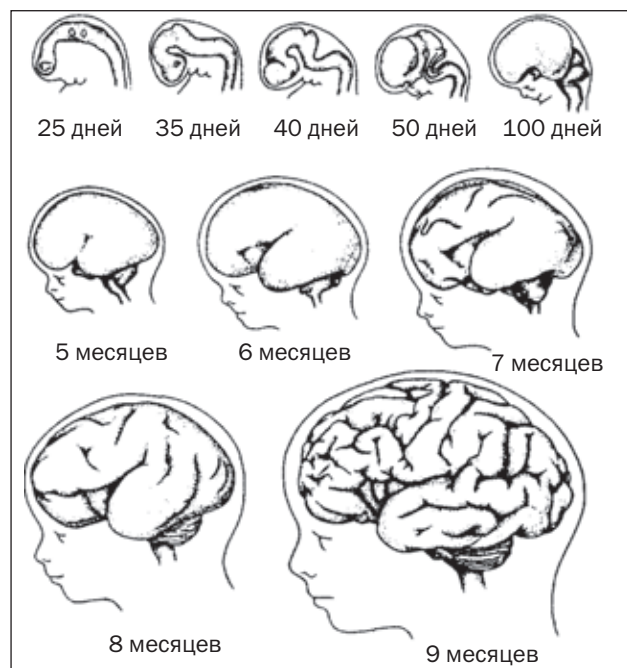


Рисунок 2. Этапы развития головного мозга человека

нительно мало, они появляются постепенно, в течение первых лет жизни [13].

К 9 месяцам первоначальная масса мозга удваивается и к концу первого года составляет 1/11–1/12 массы тела. К 3 годам масса головного мозга по сравнению с массой его при рождении утраивается, а к 5 годам она составляет 1/13 — 1/14 массы тела.

Мозговая ткань новорожденного малодифференцирована. Кортикальные клетки, стриарное тело, пирамидные пути недоразвиты, плохо дифференцируется серое и белое вещество. Нервные клетки новорожденных расположены концентрированно на поверхности больших полушарий и в белом веществе мозга.

С увеличением поверхности головного мозга нервные клетки мигрируют в серое вещество, концентрация их в расчете на 1 см<sup>3</sup> общего объема мозга уменьшается. В то же время плотность мозговых сосудов увеличивается.

Особенностью нервной системы новорожденного является ее значительная морфологическая и функциональная незрелость по сравнению с организмом взрослого. Дальнейшее созревание как бы отставлено на послеродовой период, причем длительность этого периода не имеет себе равных во всем эволюционном ряду [11].

Наряду с недостаточным развитием клеток коры большого мозга и ее центров отмечается ее функциональная слабость. Множество импульсов, поступающих в нее от интеро- и экстерорецепторов, вызывают в коре пассивное, длительное, иногда запредельное торможение. Поэтому дети первых месяцев жизни спят большую часть суток. Основные жизненные функции новорожденного регулируются промежуточным мозгом (подкорковыми центрами таламопаллидарной системы), что объясняет, в частности, бессознательные, некоординированные, атеозоподобные движения новорожденных. Постепенная дифференцировка и миелинизация нервных клеток VII слоя коры и их аксонов, составляющих пирамидные пути, обуславливают последовательность развития статических и моторных функций ребенка. По мере созревания коры движения становятся все более точными, целенаправленными, а подкорковые узлы остаются регуляторами тонуса мышечных групп [12, 13].

К моменту рождения головной мозг ребенка является незрелым, особенно большие полушария. Наиболее высокие компенсаторные возможности имеет именно незрелый мозг, находящийся в стадии бурного развития. Главным повреждающим фактором у этой категории детей является гипоксия, которая приводит как к гипоксемии, так и к ишемии мозга и является главным фактором, predisposing к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии. В большинстве случаев головной мозг новорожденного, подвергшийся гипоксическому воздействию, обладает целым рядом особенностей, оцениваемых как феномены самозащиты [6].

К таким феноменам можно отнести:

— повышенную толерантность развивающегося мозга к гипоксии (меньшее количество нейронов и от-

ростков, меньшее число синапсов и в конечном итоге меньшая зависимость от потребляющей энергию ионного насоса);

— его нейропластичность (современные исследователи утверждают, что мозг в ответ на повреждение может образовывать новые нейроны и осуществлять трансплантацию незрелых нейронов в определенные отделы, способствуя тем самым образованию устойчивых нервных связей, а денервированные нейроны способны к реиннервации структуры);

— минимизацию очага повреждения за счет нейротрофических факторов (при повреждениях нейронов происходит выход во внеклеточное пространство нейротрофических факторов, что способствует не только сохранению функций, но и активному восстановлению ткани мозга);

— ауторегуляцию мозгового кровотока и перераспределение крови в головном мозге (при гипоксии происходит перераспределение кровотока в головном мозге, при этом кровоток возрастает в стволе и спинном мозге и ослабевает в белом веществе и в коре головного мозга) [2, 3].

Развитие структур, участвующих в передаче болевого ощущения, начинается на 6-й неделе гестации, когда формируются межнейронные связи между клетками дорсальных рогов мозгового ствола, где на 12–26-й неделе развития появляется Р-вещество, которое участвует в передаче болевого импульса. На 8–14-й неделе обнаруживается большинство нейропептидов и других веществ, являющихся нейротрансмиттерами болевого ощущения. Допплер-ультрасонографическое исследование обнаруживает изменения мозгового кровотока в ответ на инвазивное вмешательство с 18-й недели гестационного возраста.

К 20-й неделе развиты практически все чувствительные рецепторы, в том числе кожи и слизистых; в коре каждого полушария головного мозга уже содержится нормальное количество нейронов (10 млрд). К 24-й неделе постконцептуального возраста, как правило, сформированы ноцицептивные рецепторы, развиты все синаптические связи в коре головного мозга. Завершение полного формирования ноцицептивной системы происходит к 30-й неделе. К этому же возрасту заканчивается формирование синаптических связей между чувствительными нервными окончаниями и спинным мозгом. К особенностям болевой реакции у новорожденных относят гиперальгезию — генерализованный характер ответа на болевое раздражение, который максимально выражен у недоношенных детей. Новорожденный гораздо быстрее привыкает к повторяющемуся болевому раздражителю или к продолжительной боли за счет истощения функции симпатической нервной системы. Незрелая нервная система не способна к продолжительному сопротивлению, к стрессу (если новорожденный не проявляет реакции на стресс, это еще не значит, что ему не больно) [5].

У недоношенных детей все болевые реакции внешне проявляются гораздо слабее, чем у доношенных. В настоящее время полагают, что боль, перенесенная в период новорожденности, нарушает развитие системы

ноцицепции и приводит к необратимым функциональным и структурным изменениям в ЦНС, тем самым изменяя программу ответа на боль в будущем. Все это имеет поздние поведенческие и психологические последствия. Существует понятие «память и боль», которое было исследовано и доказано многими исследователями: «...воспоминания о болезненных событиях включены в нервную память. Эта информация закодирована в виде структурных или функциональных изменений в ноцицептивной системе и других нейрональных структурах...» (Hovner R.F., 2005); «...чрезмерная активность в развивающейся центральной нервной системе, вызываемая болью, может изменить или повредить нормальное синаптическое развитие. Это может привести к изменениям в соматосенсорной обработке ноцицептивной информации и нейроповеденческим изменениям в будущем...» (Ruda M.A., Ling Q.D., Nuhmann A.G. et al., 2000) [10].

К настоящему времени многочисленными исследованиями по нейроанатомии и нейрофизиологии установлено, что новорожденный ребенок, даже глубоко недоношенный, способен чувствовать боль, а здоровый доношенный новорожденный рождается биологически хорошо подготовленным к восприятию боли. К особенностям болевой чувствительности новорожденного следует отнести низкий порог восприятия боли, перехлест рецепторных полей, более широкие рецепторные поля, длительную реакцию на боль, незрелую систему нисходящего контроля боли (модуляция), а также отсутствие влияния внешних факторов (социальных, культурных, индивидуальных), накладывающих отпечаток на конечное ощущение боли.

Исходя из всего перечисленного выше можно сделать вывод, что неонатальный период является одним из важных этапов анатомического и функционального развития ноцицептивной системы. И все болевые события, которые происходят с новорожденным ребенком, накладывают отпечаток на становление системы восприятия боли. Это особенно важно для детей, которые находятся в отделении интенсивной терапии и/или подвергаются оперативным вмешательствам, т.е. неоднократным и тяжелым болезненным воздействиям. В связи с этим необходимо принятие и широкое распространение клинических руководящих принципов предотвращения и лечения болевого синдрома у доношенных и недоношенных новорожденных.

Федорковська Б.О.

ДУ «Луганський державний медичний університет»

#### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ НОЦИЦЕПТИВНОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** В оглядовій статті представлені основні аспекти формування нервової системи в пренатальному і постнатальному періодах розвитку дитини.

**Ключові слова:** нервова система, онтогенез, больова чутливість, новонароджена дитина.

#### Список литературы

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. — Москва: Триада-Х, 2001. — 640 с.
2. Барашнев Ю.И. Влияние медикаментозной терапии на процессы компенсации в мозге (экспериментальное исследование) // *Невропат. и психиат.* — 1970. — № 12. — С. 1815-1819.
3. Барашнев Ю.И., Озерова О.Е., Вьяскова М.Г., Сорокина З.Х. Компенсаторные возможности центральной нервной системы у недоношенных детей // *Акуш. и гинекол.* — 1990. — № 11. — С. 49-53.
4. Вельтищев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — М., 1994. — 67 с.
5. Власов А.А., Снисарь В.И. Компоненты оценки болевого синдрома у новорожденных // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* — 2006. — № 1 (доп.). — С. 112-113.
6. Євтушенко С.К., Шестова О.П., Морозова Т.М. Гіпоксичні ушкодження головного мозку у новонароджених. — К.: *Інтермед*, 2003. — 101 с.
7. Запорожан В.М., Аряєв М.Л. Перинатологія: Підручник. — Одеса, 2000. — 302 с.
8. Мошчич П.С., Суліма О.Г. Неонатологія: Навч. посібник. — К.: Вища школа, 2004. — 407 с.
9. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. — Казань, 1995. — 367 с.
10. Снисарь В.И. Боль у детей // *Здоровье Украины.* — 2007. — 15-18.
11. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. — 4-е изд., испр. и доп. — Т. 1. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 608 с.
12. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. — 4-е изд., испр. и доп. — Т. 2. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 656 с.
13. Gaffney G., Flavell K., Johnson A. et al. // *Arch. Dis. Child.* — 1994. — Vol. 70. — P. 195-200.
14. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Apgar Scores as Predictors of Chronic Neurologic Disability // *Pediatrics.* — 1981. — Vol. 68. — P. 36-44.
15. Nelson K.B., Leviton A. // *Am. J. Dis. Child.* — 1991. — Vol. 145, № 11. — P. 1325-1331.
16. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn.* — Philadelphia: Saunders, 2001.

Впервые опубликовано в журнале  
«Медицина неотложных состояний»,  
№ 3 (50), 2013  
Получено 08.05.13 □

Fedorkovskaya B.O.

State Institution «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

#### MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF NOCICEPTIVE SYSTEM IN NEWBORNS (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** This review article presents the main aspects of the formation of the nervous system during prenatal and postnatal development of child.

**Key words:** nervous system, ontogenesis, pain sensitivity, newborn child.