

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н. И. ВАВИЛОВА»

На правах рукописи

Клюкин Сергей Дмитриевич

**Сравнительная характеристика методов купирования
болевого синдрома при неврологической патологии у
плотоядных**

06.02.01- Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и
морфология животных

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук, профессор

Салаутин В.В.

Саратов 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Характеристика и механизм развития болевого синдрома.....	12
1.2. Методика оценки и лечение болевого синдрома у животных.....	18
1.3. Теоретические и практические предпосылки к включению антиконвульсантов в терапию болевого синдрома у животных.....	27
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	
2.1 Структура опыта.....	51
2.2 Методология и методы исследования.....	53
2.2.1 Клинический	53
2.2.2 Ортопедический	54
2.2.3 Неврологический.....	56
2.2.4 Гематологический	65
2.2.5 Биохимический.....	68
2.2.6 Рентгенографический.....	69
2.2.7 Цитологический.....	75
2.2.8 Ультрасонографический.....	75
2.2.9 Иммунохроматографический	76
2.2.10 Иммуноферментный анализ.....	77
2.2.11 Статистический	78
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Этиологическая структура болевого синдрома при неврологической патологии, видовой, породный и возрастной состав плотоядных, имеющих подверженность к развитию синдрома боли	79
3.2 Цитокиновый профиль ликвора и сыворотки крови плотоядных с острым и хроническим проявлением болевого синдрома.....	83
3.3 Тактика обследования и лечения животных с острым и хроническим течением болевого синдрома	87

3.4 Динамика клинико- гематологических и биохимических показателей при лечении плотоядных с болевым синдромом.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ	109
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	137
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	138
ПРИЛОЖЕНИЯ	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Купирование неврогенных болей - трудный, не всегда поддающийся коррекции процесс, из-за отсутствия научно-обоснованного алгоритма применения лекарственных средств. Болевой синдром (боль) это особое психическое состояние в виде неприятного чувственного и эмоционального переживания, обусловленное совокупностью процессов, происходящих в ЦНС, в ответ на действие повреждающих раздражителей на ткани организма [4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 24, 58, 61, 62, 65].

Предположительный механизм действия противосудорожных средств для лечения боли, это подавление синаптической передачи. Противосудорожные препараты являются наиболее эффективными средствами в лечении боли «режущего» и «колющего» характера. К побочным эффектам относятся седативное действие, тошнота, головокружение и двоение. Подавление функции костного мозга и гепатотоксический эффект наблюдаются редко [15, 16, 31, 32, 33, 50, 73, 88, 98].

Фактически антиконвульсанты - препараты выбора для лечения невропатической боли. Основными механизмами действия антиконвульсантов являются: блокирование натриевых каналов, генерирующих патологическую импульсацию; стимуляция ГАМК-эргической активности; действие как антагонистов глутамата [15, 16, 31, 32, 33, 50, 73, 88, 98].

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли выделяют неврогенные (невропатические) болевые синдромы в отдельную группу и дают им следующее определение: неврогенная (невропатическая боль) – это боль, возникающая вследствие первичного повреждения или дисфункции центральной, или периферической нервной системы (Н. Merskey, N. Bogduk, 1994). В самом определении заложены острота и масштаб проблемы, стоит

только представить себе все многообразие первичных неврологических заболеваний и их распространенность. Лечение неврогенных болевых синдромов представляет существенную трудность, так как знание фундаментальных механизмов боли еще достаточно фрагментарно, а арсенал терапевтических средств, несмотря на их кажущееся многообразие, ограничен несколькими классами препаратов. В обзоре сделана попытка проанализировать мировой опыт медикаментозной терапии невропатической боли [15, 16, 31, 32, 33, 50, 73, 88, 98].

Анализируя, современные литературные источники отечественных и зарубежных ученых, нами установлено, что тема применения антиконвульсантов в терапии болевого синдрома в ветеринарной медицине в отличие от гуманитарной является слабо изученной. Существует проблема низкой информированности ветеринарных специалистов о синдромах острой и хронической боли. Отсутствие знаний о данной патологии приводит к тому, что ветеринарные специалисты не включают этот синдром в свой список дифференциальных диагнозов, а значит, и диагностика, и лечение данной патологии остается одной из самых актуальных проблем в практике ветеринарного врача.

Степень разработанности темы

На протяжении многих лет вопросы обезболивания, как в медицине человека, так и в ветеринарной медицине остаются очень актуальными. Т.Б. Краснова (2017) приводит виды оценки и распознавания боли и способы ее лечения. В качестве терапии предлагается терапия препаратами «Катадалон» в дозе 5мг/кг и «Кетопрофен» в дозе 1 мг/кг. Vava-Vahe (1990) и Vainio (1989) предлагается руководство по использованию медетомедина и атипамезола в клинической практике для лечения болевого синдрома. Члены Всемирного совета WSAVA по вопросам боли в 2015 году выпустили документ «Руководство WSAVA по распознаванию, оценке и лечению боли» предназначенный для успешного распознавания и лечения боли в

повседневной клинической практике при работе с мелкими домашними животными.

Особенностями показателей крови при синдроме болевой дисфункции занимались Ибрагимов Р.С., Мирзакулова У.Р. с соавт. (2014), Руденко А.А., Ватников Ю.А. с соавт. (2020). А свою очередь вопросами применения антиконвульсантов для коррекции болевого синдрома в разное время занимались Шекунова Е.В., Белозерцева И.В. (2015); Козлов Н.А., Рау Ю.Ю. (2017); Альдяков А.В., Нечаенко В.И. (2019); Сумцова И.С. (2020). А также П.Д. Бохан, Л.Ю. Карпенко с соавт. (2018) предлагают применение препарата «Габапентин» как средство успокоения кошек в предоперационном периоде.

Недостаточно изученными остаются вопросы, связанные с показаниями к применению антиконвульсантов, и их оптимального сочетания с НПВП при терапии болевого синдрома у плотоядных. Вышеизложенное требует детального изучения, так как именно эти данные важны для врачебной практики при диагностике и лечении заболеваний, связанных с болевым синдромом.

Цель и задачи исследования

Цель: представить сравнительную характеристику методов купирования болевого синдрома при неврологической патологии разной степени тяжести у плотоядных.

Задачи:

1. определить этиологическую структуру болевого синдрома при неврологической патологии, видовой, породный и возрастной состав плотоядных, имеющих подверженность к развитию синдрома боли;
2. провести сравнительный анализ клинико-гематологических и биохимических показателей у плотоядных с болевым синдромом разной степени тяжести до и после терапии;

3. изучить уровень фактора некроза опухоли-альфа (TNF-alfa), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона-гамма (IFN-gamma) в ликворе и сыворотке крови;

4. дать сравнительную оценку терапевтической эффективности препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при моно- и мультимодальном применении, при остром и хроническом проявлении болевого синдрома разной степени тяжести у плотоядных.

Объект исследования

Здоровые и с клиническими признаками болевого синдрома на фоне неврологической патологии собаки и кошки двух интактных и четырех опытных групп.

Предмет исследования

Этиологическая структура болевого синдрома, видовой, породный и возрастной состав плотоядных, имеющих подверженность к развитию данной патологии, роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в формировании и проявлении синдрома, методика клинического неврологического обследования больных животных, терапевтическая эффективность препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при моно- и мультимодальной анальгезии.

Научная новизна

Верифицированы современные представления о механизмах развития болевого синдрома у собак и кошек, в частности определена роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в формировании и проявлении данной патологии. Оптимизирована методика клинического неврологического обследования больного животного, путем добавления и расширения общей (описательной) части, необходимой для объективной оценки состояния пациента до и после лечения. Установлены диагностические критерии нарушения электролитного обмена в сыворотке крови у собак и кошек с острым течением болевого синдрома. Усовершенствована тактика патогенетической терапии болевого синдрома

разной степени тяжести у собак и кошек, путем моно- и мультимодальной анальгезии препаратами «Габапентин» и «Флекспрофен».

Научная новизна выполненной работы подтверждена патентом на изобретение №2670680 С1 - "Способ нейрорепарации при пояснично-крестцовом синдроме".

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные дополняющие и расширяющие представление об этиологической структуре болевого синдрома, видовому, породному и возрастному составу плотоядных, имеющих подверженность к развитию данной патологии.

Определены показатели цитокинового профиля ликвора и сыворотки крови, позволяющие дать оценку динамики иммунного статуса животных с болевым синдромом.

Усовершенствован протокол неврологического обследования больного животного, путем добавления и расширения общей (описательной) части, необходимой для объективной оценки состояния пациента до и после лечения.

Усовершенствована тактика патогенетической терапии болевого синдрома разной степени тяжести у собак и кошек, путем моно- и мультимодальной анальгезии препаратами «Габапентин» и «Флекспрофен».

Полученные результаты позволяют расширить возможности проведения ранней диагностики и тактики купирования болевого синдрома у плотоядных.

Материалы диссертационной работы используются в практической работе ветеринарных клиник гг. Саратова, Энгельса, Пензы, Волгограда, Москвы, Санкт-Петербурга, Тимашевска Краснодарского края, Перми, а также в учебном процессе на кафедрах «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» и ФКОУ ВО «Пермский институт ФСИН России».

Методология и методы исследования

Методологической основой явилось комплексное изучение объектов, анализ и обобщение полученных данных. Для достижения цели и реализации поставленных задач использовали различные методы исследований: сбор анамнестических данных, клинический, неврологический, ортопедический, гематологический, биохимический, иммунохроматографический, рентгенологический, ультрасонографический, цитологический, иммуноферментный методы исследований, проведенные на современном сертифицированном оборудовании со статистической обработкой полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. болевой синдром с неврологической симптоматикой наиболее часто встречается у собак пород - немецкая овчарка и такса, среди кошек - шотландская порода в возрасте от 3 до 7 лет на фоне спондиломиелопатий и переломов позвоночного столба;
2. критерии нарушения электролитного обмена в сыворотке крови животных с острым течением болевого синдрома характеризуются повышением уровня натрия и снижением уровня кальция у собак и кошек в опытных группах;
3. показатели цитокинового профиля ликвора и сыворотки крови, позволяют дать оценку динамики иммунного статуса животных с болевым синдромом (IL-4, IL-6, IFN- gamma). Результаты показали высокую значимость при диагностике болевого синдрома. Так, показатели IL-4 в ликворе у собак в первой опытной группе были в 3,5 раза и в 3,4 раза во второй опытной группе выше контроля, у кошек первой опытной группы в 4,3 и 4,6 раза во второй опытной группе. Так же как IL-4 свою высокую активность показали и IL-6, и IFN-gamma, в отличии от TNF-alfa который оказался менее чувствительным к изменениям при болевом синдроме;

4. мультимодальная терапия болевого синдрома с применением антиконвульсантов и НПВП (габапентин + флексопрофен) в дозах 45-60 мг/кг/день у собак и 25-30 мг/кг/день у кошек является методикой выбора при купировании боли 3 и 4 степени тяжести.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные научные положения и заключение, а также рекомендации производству, изложенные в диссертационной работе, отвечают цели и задачам исследования, логически вытекают из представленного фактического материала, научно обоснованы и аргументированы. Достоверность доказана и подтверждается большим объемом исследований, проведенных на современном сертифицированном оборудовании со статистической обработкой полученных данных.

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава Саратовского ГАУ (Саратов, 2017-2021); седьмой Всероссийской межвузовской конференции по ветеринарной хирургии (Москва, 2017); международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (Саратов, 2017); конкурсе научно-инновационных работ молодых ученых СГАУ (Саратов, 2020); научно-практической конференции молодых ученых «Ветеринарная медицина: проблемы и перспективы» (Саратов, 2020); II этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений МСХ России по ПФО (Киров, Казань, 2020); III этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений МСХ России (Краснодар, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние и перспективы развития ветеринарной и зоотехнической науки» (г. Чебоксары, 2020)

Личный вклад

В диссертации представлены результаты исследований, проведенных автором в период с 2017 по 2021 гг. Соискателем определены научная проблема, цель, задачи и структура исследования. Лично автором проведены экспериментальные исследования, анализ, обобщение полученных результатов и формулирование выводов, опубликованы статьи.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных научных работ, в которых отражены основные положения диссертации, в том числе 2 из них в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ. Получен патент на изобретение "Способ нейрорепарации при пояснично-крестцовом синдроме" RU 2670680 C1, 24.10.2018. Общий объем публикаций составляет 1,74 п.л., из которых 1,2 п.л. принадлежат лично соискателю.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 161 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, объекта, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, рекомендаций производству, перспектив разработки темы, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений, словаря терминов и приложения. Список литературы включает 223 источника, в том числе 57 отечественных и 166 зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 11 таблицами и 48 рисунками, содержит 20 приложений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Характеристика и механизм развития болевого синдрома

Боль это генетически заложенное тягостное ощущение, которое возникает под воздействием внутренних и внешних раздражителей [4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 24, 58, 61, 62, 65].

Процесс восприятия боли происходит через анализаторную систему. Анализатор это нервный механизм, который превращает энергию внешнего раздражения в факт сознания (И.П. Павлов). Начинается анализатор с рецепторов расположенных в коже, сосудах, внутренних органах и т.д. [4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 24, 58, 61, 62, 65].

Первой инстанцией чувствительности при прохождении импульса к коре головного мозга являются подкорковые узлы (зрительные бугры) – инстанция безусловно рефлекторной деятельности, эмоций, влечений [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78].

Второй инстанцией является кора головного мозга, с ее первой сигнальной системой (образное и чувственное мышление) [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78].

Третья инстанция восприятия внешних раздражителей - вторая сигнальная система (абстрактное мышление). Трансформация ощущения в факт сознания начинается с рецепции внешних раздражений с передачей в первую сигнальную систему, а затем обработки во второй сигнальной систем. Пути прохождения чувствительных импульсов до коры головного мозга состоят через нейроны, особенности проведения поверхностной и глубокой чувствительности, прохождения путей через заднее вентральное ядро зрительного бугра и окончание их у корковых клеток, через перекрест, обеспечивают половинам тела перекрестную связь с полушариями головного мозга и проецирование в перевернутом виде на заднюю центральную извилину половина тела обеспечивают особенности болевых ощущений [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78].

Механизм развития боли связан с ноцицептивной и антиноцицептивной системами. При раздражении рецепторов боли (механо- и хемоницицепторов) уколом, механическим действием в области кожи, слизистых, поверхностях фасций, суставных сумок возникает боль [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78].

Сила боли зависит от интенсивности, силы и времени болевого раздражителя. Возникает быстрая передача импульса по волокнам А с участием неоспиноталамических путей. Формируется также вторичная не локализованная боль через безмиелиновые волокна с участием палеонеоталамического пути, где происходит формирование медиаторов боли и их усиление. Во время раздражения болевых рецепторов задних рогов спинного мозга выделяются медиаторы воспаления (гистамин, кинины, простагландины), при этом локализованная боль переходит в нелокализованную [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78].

Связь таламуссоматосенсорно-соматомоторные области головного мозга способствуют формированию боли. Связь таламус - кора головного мозга - гипоталамус обеспечивают сенсомоторные, вегетативно эмоциональные нарушения. Хемонорецепторы кожи, слизистых оболочек, стенки мелких артерий передают импульсацию через волокна С и реагируют на воздействие альгогенных веществ, нарушающих окислительно-восстановительные процессы в организме (простогландины Е и F₂, гистамин, кинины, субстанция П и др/) [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78].

В механизмах развития боли важную роль играет целый ряд медиаторов воспаления и боли:

1. Субстанция Р – нейропептид, высвобождаемый из терминалей безмиелиновых первичных афферентных волокон. Провоспалительные эффекты субстанции Р включают: вазодилатацию, экстравазацию плазмы, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина,

хемоаттрактивное действие на лейкоциты и их пролиферацию, высвобождение цитокинов. Эффекты субстанции Р могут быть блокированы нейротоксином капсаицином, разрушающим терминали афферентных нервов [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

2. Брадикинин – основная альгогенная субстанция, оказывающая прямое активирующее действие на ноцицепторы [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

3. Гистамин содержится в гранулах тучных клеток, откуда высвобождается под действием субстанции Р и других медиаторов. Эффекты гистамина – вазодилатация и отек за счет повышения проницаемости посткапиллярных венул [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

4. Серотонин (или 5-гидрокситриптамин, 5-НТ) накапливается в плотных гранулах тромбоцитов, он повышает проницаемость микрососудов [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

5. Простагландины играют существенную роль в начальной активации ноцицепторов, а также усиливают воспаление и отек тканей в зоне повреждения. Активация циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) приводит к быстрому образованию простаноидов (простагландинов и тромбксана А₂) из арахидоновой кислоты, выделяющейся из поврежденных мембран клеток [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

6. Высвобождение цитокинов и интерлейкинов является компонентом периферического воспалительного ответа. Циркулирующие цитокины могут способствовать увеличению синтеза простагландинов в головном мозге.

Накопление медиаторов воспаления в зоне повреждения, приводит к стойкой стимуляции ноцицепторов, образованию новых ноцицепторов и формированию первичной гипералгезии [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Первичная гиперальгезия развивается вследствие первичной активации ноцицепторов (трансдукции) в ответ на механическую, термическую или химическую стимуляцию. Периферические медиаторы механического и термического повреждения включают ионы K^+ и H^+ , простагландины (ПГЕ₂), цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α) и так называемые аутокоиды (субстанцию Р, ангиотензин II, брадикинин, гистамин, серотонин). Под действием медиаторов боли и воспаления ноцицепторы становятся сенситизированными, они деполяризуются спонтанно или под влиянием низкопороговой стимуляции. Ноцицепторные терминалы содержат ряд мембранных рецепторов и ионных каналов, в т. ч. ванилоидные (TPRV-1) рецепторы, пуринергические рецепторы. TPRV-1-рецепторы инициируют образование потенциалов в периферических терминалах, они же ответственны за трансформацию ноцицептивных стимулов в поток потенциалов действия. Повышение активности ЦОГ-2 способствует конвертации арахидоновой кислоты, высвобождающейся из мембран поврежденных клеток, в ПГЕ₂ первичный медиатор ноцицепции и инициатор трансдукции. Брадикинин и каллидин связываются с конституциональными G-протеиновыми рецепторами (именуемыми В₂-рецепторами), которые, в свою очередь, активируют фосфолипазы А и С, а также протеинкиназу С. Брадикинин также активирует потенциалзависимые ионные каналы, изменяя ионные потоки K^+ и Na^+ , что приводит к повышению чувствительности термомеханических С-ноцицепторов. Взаимодействие брадикинина с TPRV-1- рецепторами играет значительную роль в механизмах брадикинин-индуцированной гиперальгезии. Сенситизированные брадикинином TPRV-1- рецепторы приобретают способность активироваться при более низкой температуре. В механизмах

ранних фаз первичной гипералгезии основное значение имеют медиаторы воспаления, на более поздних стадиях свою роль играют патофизиологические изменения, включающие повреждения нейронов, эффекты эфферентной симпатической потенциации, влияние нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Поздняя фаза ассоциируется с появлением эктопических разрядов и прочими проявлениями нейрональной активности, не зависящей от внешней стимуляции [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Вторичная гипералгезия – форма центральной сенситизации, являющейся следствием повреждения тканей и тканевого воспаления. Ее клинические проявления – значительное усиление ответов на ноцицептивную и неноцицептивную стимуляцию неповрежденной ткани вокруг зоны повреждения. Вторичная гипералгезия играет важную роль в повышении интенсивности боли, обусловленной физической нагрузкой и ограничивающей мобильность пациентов. Кроме того, она служит основой трансформации острой боли в хроническую. Вторичная гипералгезия является отражением активации и прогрессирующей сенситизации ноцицептивных специфических нейронов второго порядка, а также нейронов ШДД задних рогов спинного мозга. Кроме того, в ее формировании играет роль активация нейронов ствола головного мозга и таламуса. Указанные клетки активируются потоками ноцицептивных афферентных стимулов из поврежденных тканей [3, 5, 10, 17, 24, 31, 36, 38, 62, 80, 83, 86, 87, 98, 102, 111, 117, 118, 119, 123, 129, 131, 140, 141, 142, 143, 154, 156, 161].

Описаны две формы вторичной гипералгезии:

а) гипералгезия на легкую ноцицептивную стимуляцию (пункционной иглой);

б) гиперальгезия на легкую неноцицептивную стимуляцию (аллодиния).

Аллодиния - патологическое состояние, сопровождающееся возникновением болезненных ощущений при воздействии не болевыми раздражителями, например, при поглаживании или обычном прикосновении.

В зависимости от видов раздражителей, различают следующие типы патологии:

- динамическая - боль появляется даже при легком поглаживании кожи;
- механическая - болезненные ощущения возникают при легком прикосновении;
- статическая - боль вызывает надавливание;
- тепловая - может возникать вследствие воздействия умеренно холодного или теплого предмета (воздуха);
- аллодиния движения - болезненные ощущения появляются при обычном движении мышц или суставов .

Формирование хронического болевого синдрома подразумевает развитие пластических изменений в структурах ЦНС, скорость которых увеличивается при условии неадекватной фармакотерапии в раннем послеоперационном периоде. Длительная «бомбардировка» нейронов задних рогов спинного мозга ноцицептивными стимулами из поврежденных тканей приводит к прогрессирующему увеличению количества их связей с нейронами ШДД, а также возрастанию числа NMDA-рецепторов на постсинаптических мембранах. Аксоны ШДД-нейронов проникают в зоны, где находятся клеточные тела ноцицептивных нейронов. Таким образом, расширяются рецептивные поля, которые приобретают способность воспринимать и неноцицептивные стимулы. В результате всех указанных

изменений неноцицептивная афферентная стимуляция (механическая и проприоцептивная) воспринимается как ноцицептивная, что создает условия поддержания сенситизации даже после заживления первичного повреждения тканей. Знание основ патофизиологии острой боли является залогом успеха комплексного лечения и профилактики острого послеоперационного болевого синдрома [3, 5, 10, 17, 24, 31, 36, 38, 62, 80, 83, 86, 87, 98, 102, 111, 117, 118, 119, 123, 129, 131, 140, 141, 142, 143, 154, 156, 161].

1.2 Методика оценки и лечение болевого синдрома у животных

Для правильного понимания принципов лечения боли необходимо не только знание особенностей физиологических процессов, анатомии нервной системы, фармакологии, принципов оценки болевого синдрома. На первый план, у ветеринарного врача, должно выходить само признание наличия боли как проблемы у пациента, понимание актуальности адекватного обезболивания как необходимого компонента успешного лечения огромного количества болезней [2, 6, 9, 11, 13, 14, 19, 29, 30, 31, 37, 39, 64, 72,].

В медицинской практике существует специальный алгоритм RAT – Recognize Assessment Treatment – распознавание, оценка и лечение боли. Как и в любом алгоритме, соблюдение шагов является принципиальным моментом. Если мы пропустим первый шаг (распознавание) – мы не сможем начать лечение болевого синдрома, так как не будем знать о его наличии. Если мы не будем оценивать боль (ее тип, интенсивность), то мы не сможем назначить правильные методы лечения и оценить динамику коррекции болевого синдрома. В ветеринарной практике мы руководствуемся, в первую очередь, рекомендациями WSAVA Pain Management guidelines [73, 75, 77, 107, 113, 114, 122, 149].

Распознавание боли является одним из самых сложных в работе ветеринарного врача. Во-первых, не все врачи признают саму вероятность наличия болевых синдромов у животных. Во-вторых, для распознавания боли необходимо проводить ряд тестов во время осмотра пациента, которые не всегда могут дать очевидную информацию. Наши пациенты ничего не могут сказать, в каком месте у них есть боль. Часто поступают пациенты небольшого размера, и точно определить локализацию боли при пальпации может быть очень сложно. Иногда боль излишне проявляется у пациентов с нестабильным эмоциональным фоном[73, 75, 77, 107, 113, 114, 122, 149] .

Для успешного распознавания наличия болевого синдрома мы можем использовать хорошо апробированные методики.

В руководстве WSAVA Pain Management guidelines представлены таблицы по патологиям с предполагаемой тяжестью течения болевого синдрома. Это очень удобные таблицы для того, чтобы можно было быстро сориентироваться о вероятности боли у пациента с конкретной патологией или, например, после планируемой операции. Такое понимание позволит быстро определиться, потребуется ли пациенту активная анальгезия в послеоперационный период, насколько длительная может потребоваться госпитализация по поводу болевого синдрома, нужна ли мультимодальная анальгезия. Представленные патологии разделены по тяжести болевого синдрома, начиная с умеренной боли и заканчивая тяжелой - изматывающей болью [73, 75, 77, 107, 113, 114, 122, 149].

Также для выявления болевого синдрома можно использовать специальные тестовые системы – шкалы оценки боли. Работа с такими шкалами в медицине очень хорошо организована, потому что возможна объективная оценка тяжести боли непосредственно от больного. В

ветеринарной практике мы сталкиваемся с проблемой невозможности объективной оценки боли. Поэтому должны пользоваться максимально расширенными шкалами, таким образом увеличивая их чувствительность.

Наиболее удобной для практического использования является визуальная аналоговая шкала боли, разработанная для собак и кошек. С помощью данной шкалы можно оценивать тяжесть болевого синдрома по баллам от 0 до 4 с помощью:

- 1) визуального совпадения;
- 2) описания поведенческих изменений;
- 3) описания данных осмотра (преимущественно, с помощью пальпации).

Идея работы с такой шкалой следующая: при первичной оценке болевого синдрома регистрируется балл боли, например, 4. Исходя из чего пациенту назначается анальгезирующая терапия. Далее происходит переоценка боли по шкале, в зависимости от тяжести проявления болевого синдрома, через 1–4 ч. В случае если при новой оценке балл остается таким же, разумно расширить анальгезирующую терапию, увеличить дозировки препаратов, рассмотреть немедикаментозные методы обезболивания. Если при новой оценке балл снижается до удовлетворительного (0–1), то можно признать анальгезию успешной и продолжить ее в прежнем темпе еще какое-то время, исходя из логики болезни у данного пациента. Также важным пунктом работы со шкалой оценки боли является обязательная оценка одним оператором максимально долгое время, это снижает риск увеличения субъективности оценки [73, 75, 77, 107, 113, 114, 122, 149].

Все эти таблицы и шкалы подходят для оценки острой боли в условиях клиники и должны проводиться обученным персоналом (врачом, технишенем или ассистентом).

Оценка хронического болевого синдрома является намного более сложным процессом. Огромное количество проявлений хронической боли у людей описано именно ощущениями – например, подергивания в пальцах, или похолодание кончика носа, давящая круговая боль в голове. Понятно, что оценить подобные проявления у животных мы не можем. Для оценки течения хронической боли у животных необходимо:

- 1) определить саму вероятность наличия хронической боли. Для этого нужно помнить о патологиях и болезнях, которые сопровождаются хронической болью или могут приводить к ее появлению;
- 2) использовать для оценки болевого синдрома тесный контакт с владельцем.

Для некоторых заболеваний есть разработанные шкалы по оценке хронической боли. Например, самое большое количество исследований, на данный момент, касается остеоартроза собак. Для контроля боли у этих пациентов используют дневники для домашнего заполнения владельцем или персоналом, который постоянно занимается с конкретным пациентом. При посещении врача владелец представляет подобный краткий дневник, на основании которого можно сделать вывод об эффективности выбранной терапии [73, 75, 77, 107, 113, 114, 122, 149].

Для наблюдения в домашних условиях за пациентом, который получает обезболивающую терапию, можно давать рекомендации для владельцев о поведенческих изменениях, согласно руководству WSAVA Pain Management guidelines. Для кошек важно оценивать общую мобильность (легкость движения, плавность), наличие активности и деятельности (игры, охота, прыжки, использование инвентаря), способность есть и пить, наличие ухода за собой (когтеточка, вылизывание), способность к расслаблению,

отдыху, осуществление социальных мероприятий с участием людей и других домашних животных, изменения темперамента (обычно в худшую сторону).

Для собак несколько иные рекомендации. Важно оценивать активность и мобильность (энергичность в движениях, счастье при движении, игривость, легкость в перемене позы, переносимость движений и упражнений), настроение и поведение (настороженность, беспокойство, грусть, игривость), определять уровень контроля стресса (вокализация, депрессия, реакция на других собак и людей). Также у собаки могут быть и видимые признаки боли – наличие хромоты, снижение уровня комфорта, например, при перемене позы.

Острая боль - болевой синдром, который развивается в ответ на острое повреждение тканей и несет, в первую очередь, защитную и адаптивную эволюционную функцию. Например, если человек возьмет горячую сковородку, то в силу формирования острого болевого синдрома, он: 1) отбросит сковородку и таким образом осуществит защитную функцию; 2) передаст информацию своим потомкам и обществу для осуществления адаптивной функции. С другой стороны, если этот ожог не будут лечить правильно, будет развиваться глубокий некроз кожи и подлежащих тканей, разовьется травма нервных окончаний в этой области, импульсы по нервным волокнам будут проходить неправильно, разовьется изменение функции и структуры нервной ткани на местном уровне – у этого человека разовьется хроническая боль.

Таким образом, острый болевой синдром определяется как быстро развивающийся процесс с острыми симптомами, в ответ на прямое повреждение (механическое, термическое, химическое). В то же время хронический болевой синдром – это процесс длительный по времени и

связанный с вторичным повреждением ткани и нервных окончаний. Еще важное различие заключается в локализации боли. При острой боли мы можем локализовать точно источник боли (перелом конечности). При хронической боли точная локализация невозможна (при заболевании межпозвоночных дисков мы можем только примерно определить боль в шее или пояснице, но не в конкретном позвонке). При остром болевом синдроме боль прекращается вместе с заживлением и устранением причины. В то время как при хронической боли причину чаще всего устранить невозможно [4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 24, 58, 61, 62, 65].

Во многих случаях мы можем избежать формирования хронического болевого синдрома при условии удачного контроля боли в острый период. В медицине, по данным некоторых исследователей, значительное число постоперационных больных испытывают хроническую боль:

- паховая грыжа 4–40%;
- мастэктомия 20–49%;
- торакотомия более 67%;
- ампутация более 90%.

Тяжелая острая боль является предиктором хронической боли.

Безусловно, возможна и другая ситуация, когда на фоне хронической боли развивается острый болевой синдром. Такие ситуации наиболее сложны для лечения, потому что симптоматически мы видим именно острые проявления, а для лечения будут требоваться в том числе препараты, которые влияют на течение хронической боли. В качестве примера такого типа комбинированного болевого синдрома можно привести тяжелую абдоминальную боль при обострении хронического панкреатита [4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 24, 58, 61, 62, 65].

Хроническая боль, в свою очередь, может быть охарактеризована как воспалительная (из-за длительного влияния воспалительных компонентов при травме ткани или воспалении на нервные окончания – например, боль при панкреатите) и нейропатическая (боли, которые возникают непосредственно при травме нервной системы – опухоли головного мозга, заболевания межпозвоночных дисков, перерезание крупных нервов при операциях и т.д.). Заподозрить хроническую боль можно у пациентов, у которых есть длительные воспалительные заболевания или заболевания центральной нервной системы. Или если пациент проявляет навязчивые разлизывания, расчесы, неадекватно реагирует на минимальные болевые манипуляции или вовсе на простые прикосновения (проявления гипералгезии и аллодинии). Также при плохом ответе пациента на лечение НПВС и опиоидами стоит заподозрить наличие хронической боли. Подход к лечению разных типов хронической боли также должен быть разным [4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 24, 58, 61, 62, 65].

Учитывая, что острая боль — это всегда быстрый ответ на прямое повреждение, то основной принцип лечения – использование мультимодальности и устранение повреждения. Для купирования острого болевого синдрома можно использовать различные препараты и техники.

В лечении острой боли важно придерживаться принципа максимальной анальгезии для того, чтобы не допустить страдания пациента, улучшить его функциональность, предотвратить развитие хронического болевого синдрома. Поэтому при купировании острой боли важно максимально обезболить пациента в первые 12–24 ч и лишь после этого снижать интенсивность анальгезии, используя шкалы оценки тяжести болевого синдрома.

Для контроля хронической боли невозможно устранить причину, как в случае с острой, так как непосредственно одной причины для возникновения этого синдрома нет. Для лечения применяют медикаментозные и немедикаментозные методы, и основная цель лечения - улучшение качества жизни. Конечно, если влиять и на основной фактор возникновения хронической боли, то эффект от лечения будет значительно лучше. Но не всегда это представляется возможным. Например, при хроническом болевом синдроме из-за панкреатита (отек и увеличение органа и воспалительный компонент боли) мы можем значительно улучшить контроль боли с помощью строгой диеты (актуально для собак, в первую очередь) и профилактики обострений течения болезни. Но если хроническая боль связана с метастатическим процессом, например, то выразенно повлиять на первопричину мы не сможем [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78].

В силу особенностей патофизиологии развития хронической боли, препаратов, которые можно использовать для ее лечения, не очень много, исследований об их эффективности у животных тоже не очень много, действие их обычно наступает не сразу, а курсы лечения обычно очень длительные, а иногда и пожизненные.

Патологическая боль имеет множество последствий для пациента. Эти нежелательные последствия не ограничиваются и не включают физиологическую адаптацию, тошноту, развитие постоянной боли и динамические изменения нервной системы, нежелательные нейроэндокринные реакции, стресс, дискомфорт, истощение и страдание. Повреждение ткани, приводящее к устойчивой патологической стимуляции центральной нервной системы, может динамически и глубоко изменять

функционирование нейронов и проводящих путей, принимающих участие в проведении импульсов боли. Это изменение известно, как пластичность ЦНС и может привести к гиперчувствительности, как при острой, так и во время постоянной боли [1, 2, 3, 6, 12, 17, 20, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 67, 70, 78]. Пластичность демонстрируют и центральные и периферические нейроны. Травма ткани приводит к высвобождению клеточных медиаторов из поврежденных клеток и привлекает клетки воспаления, которые, в свою очередь, выделяют дополнительные медиаторы. Эти другие медиаторы формируют «сенсibiliзирующий суп», который увеличивает чувствительность (снижает порог) болевых рецепторов. Центральные нейроны спинного рога, которые стимулируются постоянными ноцептивными входящими импульсами, становятся чрезмерно возбужденными и чувствительными к стимулам низкой интенсивности. Этот процесс частично опосредуется через неблокируемые НМДА рецепторы и приводит к гиперчувствительности ЦНС, феномену, который также называется «возбуждение» [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Нейрогуморальные изменения, которые происходят в ответ на боль, включают выделение АКТГ, повышение уровня кортизола, норадреналина и адреналина, снижение уровня инсулина, и не только. Это приводит к формированию катаболического состояния и предвещает сильную стресс-реакцию. Данная стресс-реакция важна для непосредственного выживания, но, если ее не лечить, то это может привести к повышенной заболеваемости и смертности. Затянувшийся стресс также ведет к иммуносупрессии [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Дистресс это крайняя форма стресса, она возникает, когда стрессоры оказывают отрицательное влияние на физиологию и поведение животного,

что включает боль. По определению животное, которое терпит боль, страдает. Кроме того, пациенты с болью могут сопротивляться кормлению или не способны есть, результатом чего является истощение (кахексия), а также могут страдать бессонницей. Многие из этих симптомов наблюдаются болезненной реакции, реакции организма на воспаление, которое опосредуется иммунной системой. Дополнительные симптомы этого синдрома включают лихорадку и гипералгизию. Эта чрезмерная реакция на боль противовоспалительными цитокинами, которые как известно из исследований повреждают нервную ткань на всех стадиях передачи болевой информации от периферии к головному мозгу [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115] .

Могут возникать затруднения при точном определении качества жизни животного, и, вероятно, лучше его выразить при помощи понятия о «пяти свободах»:

1. свобода от голода и жажды;
2. свобода от дискомфорта;
3. свобода от заболевания;
4. свобода от травмы;
5. свобода от боли.

1.3. Теоретические и практические предпосылки к включению антиконвульсантов в терапию болевого синдрома у животных

Предположительный механизм действия противосудорожных средств для лечения боли - это подавление синаптической передачи [13, 14, 15, 16, 31, 37, 57].

Противосудорожные препараты являются наиболее эффективными средствами в лечении боли «режущего» и «колющего» характера. К побочным эффектам относятся седативное действие, тошнота, головокружение и двоение. Подавление функции костного мозга и гепатотоксический эффект наблюдаются редко. Если появился зуд или генерализованные высыпания на коже, прием препаратов следует немедленно прекратить. Прием противосудорожных средств проводится под систематическим контролем клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, а также контролем печеночных ферментов. Умеренное, не прогрессирующее повышение уровня глутамилтрансферазы (ГГТ) отмечается часто и не должно служить поводом для беспокойства [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Фактически антиконвульсанты – это препараты выбора для лечения невропатической боли [8]. Основными механизмами действия антиконвульсантов являются: блокирование натриевых каналов, генерирующих патологическую импульсацию; стимуляция ГАМК-ергической активности; действие как антагонистов глутамата. Для лечения невропатических болей используют следующие препараты: карбамазепин в дозе 400-600 мг/сут, фенитоин – 300 мг/сут, клоназепам 4-6 мг/сут, вальпроевая кислота 1500-2000 мг/сут, ламотриджин 25-100 мг/сут, габапентин 1200-3600 мг/сут [3, 5, 8]. Средние дозы препаратов в каждом случае подбираются индивидуально. Исследование эффективности карбамазепина и фенитоина при синдроме невропатической боли было проведено в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова у больных с комплексным регионарным болевым синдромом. В ходе исследования

проводилась терапия карбамазепином в дозе 400-600 мг/сут или фенитоином в дозе 300 мг/сут [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Применявшиеся дозы препаратов хорошо переносились пациентами и показали достаточно высокую эффективность. Оценка эффективности терапии проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). В результате оценки влияния проведенного лечения на динамику болевого синдрома положительный эффект был отмечен в 90% наблюдений: в 62,5% наблюдений болевой синдром купировался полностью и в 27,5% наблюдений – на 50-70% от исходного уровня по ВАШ [1]. В настоящее время эффективность карбамазепина и фенитоина для купирования невропатических болей подтверждена контролируемыми клиническими испытаниями, проведенными в других клиниках [5, 6, 7]. Клоназепам и препараты вальпроевой кислоты не изучались в контролируемых исследованиях, но большая серия неконтролируемых клинических испытаний демонстрирует их эффективность в купировании невропатических болей. В двух больших контролируемых клинических испытаниях показано, что габапентин эффективно купирует болевой синдром при постгерпетической невралгии и диабетической невропатии [4, 6].

Клинические эксперименты свидетельствуют о его эффективности при комплексном регионарном болевом синдроме и других невропатических болях [7]. Габапентин достаточно хорошо переносится пациентами, также не отмечено его взаимодействия с другими препаратами. Таким образом, габапентин может стать препаратом выбора при невропатических болях [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Клинической проблемой применения габапентина является очень широкий диапазон терапевтической дозы. Так, у одних пациентов

анальгетический эффект достигается при дозе 1200-3600 мг/сут, другим пациентам достаточно приема 100 мг/сут и у части пациентов доза может достигать 6000 мг/сут [5].

11 ноября 2013 года в Кокрановской базе данных опубликовали результаты анализа систематического обзора, проведенного Кокрановской группой по боли и паллиативной помощи (Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group), в котором изучали влияние антиконвульсантов на нейропатическую боль и фибромиалгию. Актуальности данной работе придает тот факт, что при высокой распространенности эти состояния трудно поддаются лечению [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

На данный момент широко обсуждаются мультидисциплинарные подходы с применением фармакологических, физических и когнитивных интервенций. В большинстве случаев традиционные анальгетики неэффективны. В некоторых случаях определенные клинические преимущества может иметь топическое применение лидокаина или капсаицина. Также все чаще применяют нестандартные анальгетики — антидепрессанты или антиконвульсанты [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115]/

В данной работе использовали определение нейропатической боли, предложенное Интернациональной ассоциацией по изучению боли в 2011 г.: «боль, возникшая вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы». Фибромиалгию определяли согласно критериям Американского сообщества по ревматологии как разлитую боль длительностью более 3 мес с болевыми ощущениями при пальпации ≥ 11 из 18 специфических точек.

В анализ включили все Кокрановские систематические обзоры рандомизированных контролируемых клинических испытаний по нейропатической боли, включая болевой синдром при диабетической, постгерпетической нейропатии и центральную нейропатическую боль, а также фибромиалгию. Первичными конечными точками было снижение интенсивности боли на ≥ 30 и $\geq 50\%$, изменение состояния пациента по шкале «Patient Global Impression of Change», оцененное как «значительное улучшение» («much improved») или «чрезвычайное улучшение» («very much improved»).

Диабетическая нейропатия

Ламотригин и топирамат не продемонстрировали достоверных клинических преимуществ ни по одному из изучаемых исходов. Габапентин, лакозамид и прегабалин обладали клиническими преимуществами как минимум в одной из изучаемых дозировок.

Достоверное повышение шанса редукции интенсивности боли на $\geq 50\%$ отмечено при применении габапентина в дозе 600–3600 мг/сут (относительный риск (ОР) 1,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,2), лакосамида — в дозе 400 мг/сут (ОР 1,4; 95% ДИ 1,01–1,9) и прегабалина — в дозе 300 мг/сут (ОР 1,3; 85% ДИ 1,3–1,6) и 600 мг/сут (ОР 1,5; 95% ДИ 1,3–1,8), снижения интенсивности боли на $\geq 30\%$ — при применении прегабалина в дозе 600 мг/сут (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5).

Шанс оценки изменения своего состояния как «значительное» и «чрезвычайное» был достоверно выше у пациентов, применявших габапентин в дозе 600–3600 мг/сут, лакозамид — 400 мг/сут и прегабалин — 600 мг/сут.

Постгерпетическая невралгия

Шанс редукции боли на $\geq 50\%$ был достоверно выше при применении габапентина в дозе 1800–3600 мг/сут (ОР 1,7; 95% ДИ 1,3–2,2) и прегабалина — в дозе 300 мг/сут (ОР 2,7; 95% ДИ 1,9–4,0) и 600 мг/сут (ОР 2,8; 95% ДИ 2,0–3,9), на $\geq 30\%$ — при применении прегабалина в тех же дозировках [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Оценили улучшение своего состояния как «значительное» и «чрезвычайное» достоверно большее количество пациентов, принимавших габапентин в дозе 1800–3600 мг/сут (ОР 1,9; 95% ДИ 1,5–2,3). Как отмечают ученые, количество пациентов, принимавших габапентин и включенных в анализ по измерению этого показателя, составило >1 тыс.

Центральная нейропатическая боль

Значимая межгрупповая разница по этой патологии наблюдалась лишь у прегабалина в дозе 600 мг/сут. Шанс снижения интенсивности боли на ≥ 50 и $\geq 30\%$ для этого препарата в сравнении с плацебо был выше в 3,6 (95% ДИ 1,5–8,4) и 3,1 (95% ДИ 1,6–6,1) раза.

Фибромиалгия

Достоверно снижал интенсивность боли на ≥ 50 и $\geq 30\%$ также лишь прегабалин, однако при данной патологии были эффективны различные дозировки, включая 300 мг/сут (ОР 1,4 и 1,5 соответственно), 450 мг/сут (ОР 1,5 и 1,7 соответственно) и 600 мг/сут (1,4 и 1,6 соответственно).

Шанс оценки пациентами улучшения своего состояния как «значительное» и «чрезвычайное» для указанных дозировок прегабалина был достоверно выше (на 50%), чем у плацебо.

Нежелательные эффекты

Как отмечают авторы, в целом антиконвульсанты переносились пациентами удовлетворительно. Нежелательные явления зарегистрированы у

80% пациентов, принимавших антиконвульсанты, и у 70% — при приеме плацебо.

Небольшое, но достоверное повышение риска нежелательных явлений отмечено для габапентина (≥ 1200 мг/сут), прегабалина (300 и 600 мг/сут) и топирамата (25–400 мг/сут). Лишь у карбамазепина риск нежелательных явлений был намного выше, чем у плацебо (ОР 2,4; 95% ДИ 1,9–3,1).

Что касается тяжелых нежелательных явлений, достоверное увеличение их количества отмечено только для окскарбазепина в дозе 600–1800 мг/сут (ОР 3,7; 95% ДИ 1,5–9,2) [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

По мнению авторов, габапентин и прегабалин обладают хорошим качеством доказательств эффективности в отношении редукции боли при диабетической нейропатии и постгерпетической невралгии. Кроме того, прегабалин демонстрирует эффективность также при центральной нейропатической боли и фибромиалгии. Количество пациентов, которых необходимо пролечить этими препаратами для достижения одного дополнительного случая редукции боли на $\geq 50\%$ в сравнении с плацебо (number needed to treat), находилось в пределах 4–10. Как отмечают исследователи, несмотря на то что снижения интенсивности боли на $\geq 50\%$ при указанном лечении можно достичь у небольшого числа пациентов, такая редукция боли связана со значительным улучшением качества жизни.

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли выделяют неврогенные (невропатические) болевые синдромы в отдельную группу и дают им следующее определение: неврогенная (невропатическая боль) – это боль, возникающая вследствие первичного повреждения или дисфункции центральной или периферической нервной системы [21,37,68]. В

самом определении заложены острота и масштаб проблемы, стоит только представить себе все многообразие первичных неврологических заболеваний и их распространенность. Лечение неврогенных болевых синдромов представляет существенную трудность, так как знание фундаментальных механизмов боли еще достаточно фрагментарно, а арсенал терапевтических средств, несмотря на их кажущееся многообразие, ограничен несколькими классами препаратов. В данном обзоре сделана попытка проанализировать мировой опыт медикаментозной терапии невропатической боли.

Для начала необходимо конкретизировать содержание понятия «невропатическая боль», чтобы специалисты узнали в этом списке своих пациентов. К периферической невропатической боли относят такие состояния, как диабетическая и алкогольная полинейропатии, фантомные боли при повреждениях периферических нервов и сплетений, туннельные мононевропатии, плексопатии, компрессионные радикулопатии (шейные, пояснично-крестцовые), постгерпетическая невралгия, алиментарно-обусловленные и токсические (при отравлении мышьяком, ртутью) полинейропатии и др. Самыми частыми причинами центральной невропатической боли остаются травмы (черепно-мозговая, травма спинного мозга), мозговые инсульты, нейродегенеративная патология (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, сирингомиелия), компрессия (стеноз) спинномозгового канала разного происхождения (патология межпозвоночных дисков, опухоли и др.) [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Как видим, с невропатической болью приходится иметь дело почти каждому практикующему врачу. Чем же располагает современная фармакология для ее купирования? Безусловно, первый и самый важный

подход к устранению неврогенной боли, как это ни банально, состоит в устранении ее первопричины, то есть адекватном лечении основного заболевания. Например, у пациентов с диабетической полинейропатией необходимо добиваться контроля сахарного диабета. Однако полное излечение многих заболеваний недостижимо, и в этом случае на первый план выходит угнетение патофизиологических механизмов боли и купирование собственно болевых ощущений. К сожалению, многие пациенты с этой целью продолжают безуспешно принимать нестероидные противовоспалительные препараты, которые в данном случае не эффективны. Это обусловлено тем, что в основе развития невропатической боли лежат не процессы активации периферических ноцицепторов, а нарушения нейронального взаимодействия с периферической и центральной сенситизацией. Остается открытым вопрос о целесообразности применения для лечения неврогенных болевых синдромов наркотических анальгетиков. Многие клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о резистентности неврогенной боли к терапии опиоидами. Кроме того, неврогенные болевые синдромы требуют проведения длительной курсовой терапии, а назначение высоких доз наркотических препаратов существенно повышает риск развития толерантности, зависимости и нейротоксичности [8, 28, 42, 46, 51, 52, 53, 56, 59, 60, 63, 66, 69, 71, 74, 79, 81, 85].

Как это ни парадоксально, эффективные средства для лечения невропатической боли были найдены среди препаратов различных классов, которые изначально не разрабатывались с этой целью, – антиконвульсантов, антидепрессантов, миорелаксантов [89, 90, 91, 92, 93, 95, 99, 103, 104, 105, 116].

Применение антиконвульсантов в лечении невропатических болей имеет длительную историю с того момента, как они продемонстрировали

эффективность в купировании тригеминальной невралгии, поэтому в отношении их анальгетических свойств накоплена самая обширная доказательная база, а многие из них заняли позиции препаратов выбора в протоколах лечения невропатических болевых синдромов [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Несмотря на разнообразие молекул, антиконвульсанты по механизму действия могут быть условно разделены на три класса:

- блокаторы потенциал зависимых натриевых каналов (дифенин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотригин);
- препараты, потенцирующие эффекты эндогенного тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), – бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, оксибутират натрия;
- препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотригин). Многие противосудорожные препараты сочетают сразу несколько механизмов влияния на возбудимость нейрональных мембран. Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциал зависимых натриевых каналов (дифенин, карбамазепин), реализуется за счет торможения эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижения возбудимости центральных нейронов [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Дифенин устраняет болевые проявления у пациентов с невралгией тройничного нерва или диабетической невропатией, однако его анальгетический эффект выражен в меньшей степени, чем у карбамазепина, при повышенном риске развития побочных эффектов [121, 126, 130, 132, 133, 134, 135].

Эффективность карбамазепина продемонстрирована у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической невропатией, фантомно-болевым синдромом, но препарат оказался неэффективным у пациентов с постгерпетической невралгией [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Бензодиазепины (клоназепам, феназепам), а также вальпроаты усиливают тормозное влияние ГАМК на сенситизированные нейроны. Эффективность клоназепама и феназепама продемонстрирована у пациентов с невропатическими и центральными болевыми синдромами. Препараты вальпроевой кислоты также используются для лечения невропатических болевых синдромов и профилактики возникновения приступов мигрени [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Ламотригин ограничивает выделение возбуждающих аминокислот из центральных терминалей болевых рецепторов и таким образом снижает сенситизацию ноцицептивных нейронов. Его терапевтическая эффективность продемонстрирована у пациентов с невралгией тройничного нерва, диабетической невропатией, центральными болевыми синдромами. Уже более 10 лет в клинической практике гуманитарной медицины применяется относительно новый антиконвульсант – габапентин – структурный аналог ГАМК. Механизм анальгетического действия габапентина до настоящего времени точно не установлен. Показано, что он взаимодействует с α -2- δ -субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов, предотвращая перегрузку нейронов ионами кальция, увеличивает синтез ГАМК, стимулируя активность глутаматдекарбоксилазы, снижает количество возбуждающего нейромедиатора глутамата, а также модулирует активность NMDA-рецепторов. Анальгетическая эффективность габапентина подтверждена в плацебо контролируемых клинических исследованиях у

пациентов с болевой диабетической невропатией и постгерпетической невралгией. Положительные результаты применения габапентина были продемонстрированы у пациентов с посттравматической невропатией и центральным болевым синдромом при травматическом повреждении спинного мозга, а также у пациентов с рассеянным склерозом. Кроме того, этот препарат с успехом применяется для профилактики и лечения мигрени, кластерной головной боли. Среди имеющихся на рынке препаратов габапентина заслуживает внимания Тебантин производства компании «Рихтер Геден», который обладает оптимальным соотношением цена-качество. Терапевтическая суточная доза Тебантина при всех формах неврогенной боли подбирается индивидуально путем титрования и может составлять от 1800 до 3600 мг [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Основной механизм анальгетического действия антидепрессантов при неврогенных болевых синдромах заключается в активации нисходящих супраспинальных серотонин- и норадреналинергических антиноцицептивных систем. В клинической практике в основном используются трициклические антидепрессанты, которые доказали способность снижать выраженность болевого синдрома или устранять его независимо от их антидепрессивного эффекта. Экспериментально установлено, что amitriptyline способен также блокировать каналы для ионов натрия как в периферических нервных волокнах, так и на мембранах нейронов. Данное свойство препарата обеспечивает торможение эктопической активности, которая является причиной не только стимулозависимых болезненных ощущений (гиперпатии, дизестезии), но и стимулонезависимых болевых пароксизмов у пациентов с невропатиями. Клинические исследования выявили неэффективность ингибиторов

обратного захвата серотонина в лечении невропатических болей. Однако несколько небольших исследований показали, что пароксетин купирует боли при диабетической полиневропатии так же успешно, как трициклические антидепрессанты [158, 159, 160, 166, 168, 169, 170, 171, 173, 175].

Миорелаксанты центрального действия (баклофен, толперизон, тизанидин) широко используются для купирования болевых проявлений у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

Баклофен относится к агонистам ГАМК-рецепторов и, угнетая интернейроны преимущественно на спинальном уровне, обладает выраженным антиспастическим и анальгетическим действием. Как правило, баклофен используется при лечении болезненных мышечных спазмов у пациентов с поражением структур спинного и головного мозга.

Толперизона гидрохлорид обладает мембраностабилизирующим действием, тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, воздействуя на спинномозговые моно- и полисинаптические рефлексy; вторично замедляет выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы; воздействует в стволе мозга на проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути. Толперизона гидрохлорид в течение многих лет применяется как миорелаксант центрального действия для терапии болезненного мышечного спазма при дегенеративных и воспалительных заболеваниях нервной системы [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

Миорелаксирующее и обезболивающее действие тизанидина обусловлено активацией пресинаптических α_2 -адренорецепторов и подавлением выброса возбуждающих аминокислот в нейронах спинного

мозга. Тиназидин используется в основном при терапии болезненных спастических состояний у пациентов с рассеянным склерозом

Фенитоин (дилантин, дифенин). Начинают прием с дозы 300 мг/сут. и увеличивают дозу по мере необходимости и переносимости.

Постоянный уровень препарата в крови достигается только после двух недель приема. К характерным, побочным эффектам фенитоина, относятся гиперплазия десен, гирсутизм и угревая сыпь. Редко отмечаются лимфаденопатия, лихорадка и артралгии. Поздними и, к счастью, редкими осложнениями могут быть периферическая нейропатия, остеопороз и cerebellarная атрофия. При длительном приеме фенитоина рекомендовано дополнительное назначение кальция и витамина В12 [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

Продолжается изучение возможностей использования в лечении неврогенных болевых синдромов антагонистов NMDA-рецепторов. В многочисленных клинических исследованиях доказана терапевтическая эффективность кетамина у пациентов с фантомно-болевым синдромом, постгерпетической невралгией, невропатической болью и центральным болевым синдромом, вызванным повреждением спинного мозга.

Основной проблемой на пути широкого использования антагонистов NMDA-рецепторов в терапии неврогенной боли является их выраженное психотропное действие, поэтому кетамин в настоящее время рекомендуется в качестве ургентной терапии у пациентов с трудно купируемыми болевыми синдромами в условиях стационара [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Кроме препаратов системного действия, для купирования отдельных типов неврогенной боли с переменным успехом применяются местные анестетики. Их несомненным преимуществом является отсутствие

хронических побочных эффектов и привыкания. Клинический опыт демонстрирует эффективность препаратов лидокаина с 2,5 и 5% содержанием действующего вещества при диабетической полиневропатии, опоясывающем герпесе, постмастэктомических болях, комплексном регионарном болевом синдроме. Лидокаин устраняет болевую симптоматику, блокируя эктопическую импульсацию в поврежденных периферических нервах [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Капсаицин – активное вещество, содержащееся в красном перце; его местное анальгетическое действие обусловлено способностью истощать запасы субстанции P в терминалях сенсорных волокон. Однако клинические исследования применения местных препаратов, содержащих 0,075% капсаицина, при лечении хронических невропатических болей обнаружили неоднозначные результаты [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

У животных для предотвращения аутомutilации следует использовать элизаветинский воротник или иные повязки. Иногда может понадобиться операция по удалению когтевых фаланг для предотвращения самотравматизации.

Могут быть эффективными некоторые противосудорожные препараты, обладающие антиаллодиническим эффектом [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Поскольку синдром орофациальной боли кошек связан с нейропатической болью, необходимо обеспечить анальгезию. Неправильным подходом является только лишь стремление оградить кошку от аутомutilации. В первую очередь следует использовать нестероидные противовоспалительные препараты и стероидные анальгетики или их комбинации.

Фенобарбитал (2–3 мг/кг внутрь 2 раза в день) предпочтительнее для использования у кошек, чем диазепам, поскольку существует риск развития идиосинкратического тяжелого нарушения функций печени. Можно использовать фенобарбитал в виде инъекций [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Другим препаратом, который часто используется для лечения нейропатической боли у людей и может использоваться у кошек, является карбамазепин (100 мг / 5 мл по 25 мг два раза в день), однако нет данных о безопасности длительного использования карбамазепина у кошек. При применении этого препарата рекомендован постоянный мониторинг гематологических показателей, поскольку основным нежелательным эффектом у людей являются гематологические нарушения [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Такие антиаллодинические противосудорожные препараты, как прегабалин, габапентин и леветирацетам также могут быть эффективны.

Необходимо обеспечить кошке доступ к пяти самым необходимым факторам внешней среды: еде, воде, месту для отдыха, туалету, входу и выходу на свою территорию и из нее.

Также необходимо обеспечить кошке возможность оставаться в одиночестве и забираться наверх. Использование кошачьих феромонов может быть действенным методом для борьбы со стрессом у кошки.

У всех кошек, которым применяют противосудорожные препараты, должен проводиться мониторинг гематологических и биохимических параметров, кроме того, необходимо регулярно измерять концентрацию противосудорожного препарата в крови. Отменять противосудорожный препарат следует постепенно через четыре недели после ремиссии [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

Фенобарбитал (РВ) рассматривается как препарат выбора для начальной и продолжительной терапии судорожных припадков у собак и кошек в течение десятилетий. РВ является относительно безопасным, эффективным и недорогим противосудорожным препаратом. Он имеет высокую биодоступность и быстро абсорбируется с пиком концентрации в плазме крови от 4 до 8 часов после перорального назначения. Подходящая стартовая доза — 2,5 мг/кг перорально 2 раза в день [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

После 2 недель лечения животное должно быть повторно обследовано и измерена утренняя минимальная (перед дачей таблетки) концентрация РВ. Сывороточная минимальная концентрация РВ должна находиться в пределах от 25 до 35 нг/мл (107-150 нмоль/л) у собак и 10-30 нг/мл (45-129 нмоль/л) у кошек. Если сывороточная концентрация слишком низкая, доза РВ должна быть увеличена приблизительно на 25% и минимальная сывороточная концентрация определяется через 2 недели после этого. Если сывороточная концентрация пока неадекватна, доза РВ должна увеличиваться на 25% каждые 2 недели на фоне измерения сывороточной концентрации. Как только концентрация РВ в крови становится адекватной, кошка или собака должна наблюдаться в течение 2-3 циклов припадков и если контроль припадков становится приемлемым, лечение проводится в этой дозировке [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

Долговременное лечение (РВ) может осложняться индукцией препаратом гепатической микросомальной энзимной активности, увеличивая его элиминацию и приводя к необходимости увеличения дозы. Концентрация РВ стандартно должна переоцениваться каждые 6 месяцев, через 2 недели после любого изменения дозы и когда 2 и более припадков наблюдаются в интервале между оценками содержания РВ. Пробирки для отделения

сыворотки не должны использоваться в целях сбора сыворотки, поскольку их использование приводит к заниженной концентрации РВ [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

РВ хорошо переносится у большинства собак в терапевтических сывороточных концентрациях. Седация, депрессия и атаксия могут быть выражены в течение первых 7-10 дней после начала лечения, но эти побочные эффекты исчезают со временем (10-21 день), поскольку животное приобретает устойчивость к седативным эффектам этого препарата. Преходящая (7 дней) гипервозбудимость может встречаться как идиосинкразический эффект у 40% собак и кошек. Наиболее частые персистирующие побочные эффекты РВ включают полиурию, полидипсию, полифагию. Владельцы должны избегать перекармливания животных, получающих РВ, даже если они кажутся голодными. Многие животные приобретают зависимость от этого препарата, и внезапная отмена препарата может спровоцировать появление приступов; поэтому важно, чтобы владельцы задавали препарат постоянно после начала лечения [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

Иммунообусловленная нейтропения или тромбоцитопения выявляется у небольшого числа собак в пределах первых 6 месяцев после начала лечения РВ, но эти отклонения исчезают при отмене РВ. Назначение РВ также является фактором риска возникновения поверхностного некротического дерматита у собак. Наиболее жизнеугрожающим потенциальным осложнением терапии РВ является вызванная препаратом гепатотоксичность. РВ является потенциальным индуктором гепатических энзимов и слабое или умеренное повышение АЛТ и АСТ наблюдается практически у всех собак, получающих РВ. Значимая гепатотоксичность встречается нечасто и наиболее вероятно встречается при превышении верхних границ

терапевтического диапазона доз (больше 35 нг/мл). Клинические проявления значимой гепатотоксичности включают анорексию, седацию, асциты и, иногда, желтушность [176, 177, 178, 181, 185, 187, 188, 191, 190, 191, 196, 205, 207, 218, 222, 223].

Лабораторные тесты типично обнаруживают высокий уровень АЛТ, сниженный уровень альбумина и измененные показатели количества желчных кислот. При выявлении гепатотоксичности пациент должен быстро переводиться на альтернативный противосудорожный препарат и начинается поддерживающее лечение при печеночной недостаточности. Все пациенты, длительно получающие РВ, должны оцениваться каждые 6 месяцев на эффективность лечения, сывороточную концентрацию РВ, активность печеночных энзимов и функцию печени.

РВ увеличивает биотрансформацию препаратов, метаболизируемых печенью, снижая системные эффекты многих препаратов, назначаемых одновременно. Фенобарбитал увеличивает уровень элиминации тиреоидного гормона, снижая измеренный уровень общего или свободного Т4 и увеличивая концентрации в сыворотке тиреостимулирующего гормона, но это редко ассоциировано с клиническими симптомами гипотиреоза. Препараты, которые ингибируют микросомальные энзимы (хлорамфеникол, тетрациклин, циметидин, ранитидин, энилконазол) могут драматически ингибировать гепатический метаболизм фенобарбитала, приводя к увеличенной сывороточной концентрации фенобарбитала и потенциально вызывая токсичность [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Судорожные припадки контролируются у 70-80% собак и большинства кошек, получающих лечение фенобарбиталом в монорежиме, если сывороточная концентрация поддерживается в необходимых границах. Если

припадки продолжают, наблюдается их неприемлемая частота и тяжесть, несмотря на адекватную сывороточную концентрацию, может быть рассмотрено применение дополнительных противосудорожных препаратов [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Контроль рефрактерных припадков может быть улучшен при помощи добавления калия бромида (KBr) к уже назначенной терапии фенобарбиталом у животных с плохо контролируемыми припадками, несмотря на адекватные концентрации фенобарбитала, снижая количество припадков на 50% или более у приблизительно 70-80% собак. KBr также эффективен в монорежиме и рассматривается многими как препарат выбора у собак с гепатической дисфункцией и у собак, которые не переносят фенобарбитал. Монотерапия KBr также часто назначается у больших собак с идиопатической эпилепсией и низкой частотой припадков [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Этот препарат не должен назначаться кошкам, вследствие высокой частоты встречаемости у кошек выраженного прогрессирующего бронхита, вызванного применением KBr. Бромид выделяется почками в неизменном виде. Он не метаболизируется печенью и не вызывает гепатотоксичности. KBr типично назначается как неорганическая соль, растворенная в воде с двойной дистилляцией, чтобы достичь концентрации от 200 до 250 мг/мл. Назначение соли в желатиновых капсулах тоже возможно, но концентрированный препарат в этой форме часто вызывает раздражение желудка и рвоту [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Содержание хлоридов в пище у собак, получающих KBr, должно оставаться на постоянном уровне, поскольку высокое потребление хлоридов (напр. чипсов) приводит к увеличенной ренальной экскреции KBr и снижению его концентрации в крови. Рекомендуемая стартовая доза KBr

составляет 20 мг/кг перорально 2 раза в день при монотерапии и 15 мг/кг 2 раза в день при комбинировании с фенобарбиталом. Сывороточные концентрации Кbr должны измеряться через месяц после начала лечения, затем через 8 -12 недель позднее, когда достигается стабильная концентрация, затем ежегодно. Целью является достижение сывороточных концентраций от 2,5 до 3 мг/мл (25-30 ммоль/л) Кbr при использовании в монорежиме и 1-2 мг/ мл (10 -20 ммоль/л) при использовании вместе с фенобарбиталом. Концентрации фенобарбитала также должны поддерживаться на среднем терапевтическом уровне у животных получающих фенобарбитал и Кbr [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Когда назначаются поддерживающие дозы Кbr, имеется длительный период задержки между началом лечения и достижением постоянной концентрации в сыворотке крови. Кbr, поэтому, не рекомендуется в качестве монотерапии у собак с частыми припадками, в случае которых нужен быстрый контроль. Если Кbr должен назначаться как единственный противосудорожный препарат у собаки с тяжелыми или прогрессирующими судорожными припадками или у собаки, которая должна переводиться с фенобарбитала на Кbr, вследствие токсичности, возможно быстрое достижение терапевтических сывороточных концентраций Кbr при помощи протокола с нагрузочной дозой. Пероральная нагрузка может быть выполнена назначением 30 мг/кг Кbr перорально 4 раза в день в течение 5 дней с пищей, с последующим назначением поддерживающей дозы [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155].

Побочные эффекты Кbr включают полиурию, полидипсию и полифагию, но они могут быть менее опасными, чем побочные эффекты, вызванные фенобарбиталом. Также могут встречаться преходящая седация, нарушение

координации, анорексия и запор. Если сывороточные концентрации KBr избыточны, могут встречаться обратимые жесткость конечностей, хромота и мышечная слабость. Рвота является частой проблемой, вызываемой раздражением желудка гиперосмолярностью препарата; эта токсичность может быть снижена дальнейшим увеличением частоты приема суточной дозы (4 равных дозы, назначаемых примерно через 6 часов) и кормлением небольшой дозы еды во время приема препарата. Панкреатиты встречаются редко.

Выраженная седация может встречаться у собак, получающих одновременно фенобарбитал; это обычно временно, но может снижаться уменьшением дозы фенобарбитала на 25% или назначением внутривенно хлоридов для увеличения ренальной экскреции KBr, при этом помня, что выраженное снижение концентраций обоих препаратов может вызвать увеличенную судорожную активность. Биохимические нарушения нечасто встречаются у собак, получающих KBr в качестве монотерапии, но, поскольку, некоторые лабораторные методы не позволяют отличить хлориды от бромидов, может наблюдаться артефактное увеличение хлоридов.

Диазепам имеет ограниченное применение у собак, как первичный противосудорожный препарат, поскольку он достаточно дорогой, имеет очень короткий период полураспада, вызывает физикальную зависимость и быстрое развитие толерантности к его антиконвульсантным эффектам [136, 137, 138, 139, 145, 150, 151, 155]. Пероральное назначение диазепама имеет некоторую пользу при долговременном лечении припадков у кошек, поскольку устойчивость к его антиконвульсантному эффекту не встречается у этого вида. Диазепам может быть назначен перорально (0,3-0,8 мг/кг

каждые 8 часов), чтобы достичь минимальной концентрации в крови от 200 до 500 нг/мл.

Препарат метаболизируется в печени и основным побочным эффектом является седация, хотя идиосинкратическая тяжелая, жизнеугрожающая гепатотоксичность была документирована у нескольких кошек, получавших ежедневно диазепам в течение 5-11 дней. Эта потенциально фатальная реакция требует тщательного наблюдения за аппетитом и поведением и периодическим мониторингом ферментов печени у всех кошек, получающих диазепам. Фенобарбитал является лучшим выбором у кошек при хронической противосудорожной терапии.

Диазепам также играет роль в неотложной терапии припадков и домашнем лечении собак с идиопатической эпилепсией, демонстрирующих кластерные припадки. У собак с опознаваемой преиктальной фазой или аурой, предшествующей припадку инъекционная форма диазепама (5 мг/мл) может быть назначена ректально (2 мг/кг) владельцами в начале этих симптомов. Альтернативно, эта доза может назначаться просто после каждого наблюдаемого припадка, не более 3 доз в сутки (каждое введение должно быть разделено интервалом времени не менее 10 минут) [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

Ректальное назначение диазепама в домашних условиях снижает встречаемость кластерных припадков и развитие эписатуса. Диазепам, отмеренный для домашнего ректального применения должен храниться в стеклянной емкости, поскольку пластик абсорбирует препарат, снижая его эффективность. Для применения препарат должен быть набран в шприц и инъецирован через пластиковую канюлю или резиновый катетер в прямую кишку.

Левитирацетам (Кеппра) является новым противосудорожным препаратом. Этот препарат хорошо абсорбируется и быстро метаболизируется, с периодом полураспада от 3 до 4 часов у собак. Большая часть препарата экскретируется неизменной с мочой, а оставшаяся метаболизируется гидролизом в разных органах, при отсутствии значимого метаболизма в печени. Доступна ограниченная информация по его использованию у собак и кошек. В то же время, есть сообщения о снижении частоты судорожных припадков более чем на 50% у собак с эпилепсией, когда он используется как дополнительный противосудорожный препарат, и он также эффективен у кошек с рефрактерными припадками. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг/кг каждые 8 часов, с несколькими сообщениями о назначении гораздо более высоких доз без токсичности. Побочные эффекты включают слабую седацию и саливацию и рвоту у небольшого числа собак [4, 22, 23, 40, 44, 45, 48, 49, 68, 80, 82, 84, 88, 90, 94, 115].

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Структура опыта

Научные исследования по теме диссертации проводили в период с 2017 по 2021 год на базе кафедр «Морфология, патология животных и биология» и «Болезни животных и ветеринарно - санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова, ветеринарной клиники доктора Анникова В.В. (г. Саратов), ООО «Энгельсская ветеринарная клиника» (г. Энгельс), ветеринарной клиники «DoctorVet» (г. Саратов), часть исследований выполнялась в УНЦ «Ветеринарный госпиталь» (г. Саратов).

Материалом для исследований служили клинически больные животные (собаки и кошки) с болевым синдромом, а также клинически здоровые (интактные) собаки и кошки. Для исследования были сформированы две контрольные и четыре опытные группы по принципу пар аналогов по 17 голов животных в каждой (рис.1). Возраст исследуемых животных от 1 года до 12 лет, живая масса от 1 до 25 кг. Содержание животных – домашне-выгульное, кормление – смешанное [20,21,22].

У животных интактной группы проводили гемо-биохимические исследования сыворотки крови с целью определения границ референсных, величин.

Интактным животным (n=34, собаки-17 голов, кошки-17 голов) внутримышечно вводили препарат «Натрия хлорид 0,9%» в дозе 1мл/кг с интервалом 24 часа на протяжении 7 суток [20,21,22].

Животным опытных групп, с болевым синдромом, терапию проводили по следующей схеме:

в первой (собаки – 17) и второй (кошки – 17) опытных группах в

качестве препарата для коррекции болевого синдрома, перорально или ректально, применяли препарат «Габапентин» в дозе 10-60 мг/кг с интервалом 24 часа на протяжении 7 суток оптимальную дозу подбирали в зависимости от типа и тяжести боли [20,21,22];

в третьей (собаки – 17) и четвертой (кошки – 17) опытных группах для коррекции болевого синдрома подкожно или внутримышечно вводили препарат «Флекспрофен» в дозе 2 мг/кг с интервалом 24 часа на протяжении 7 суток.

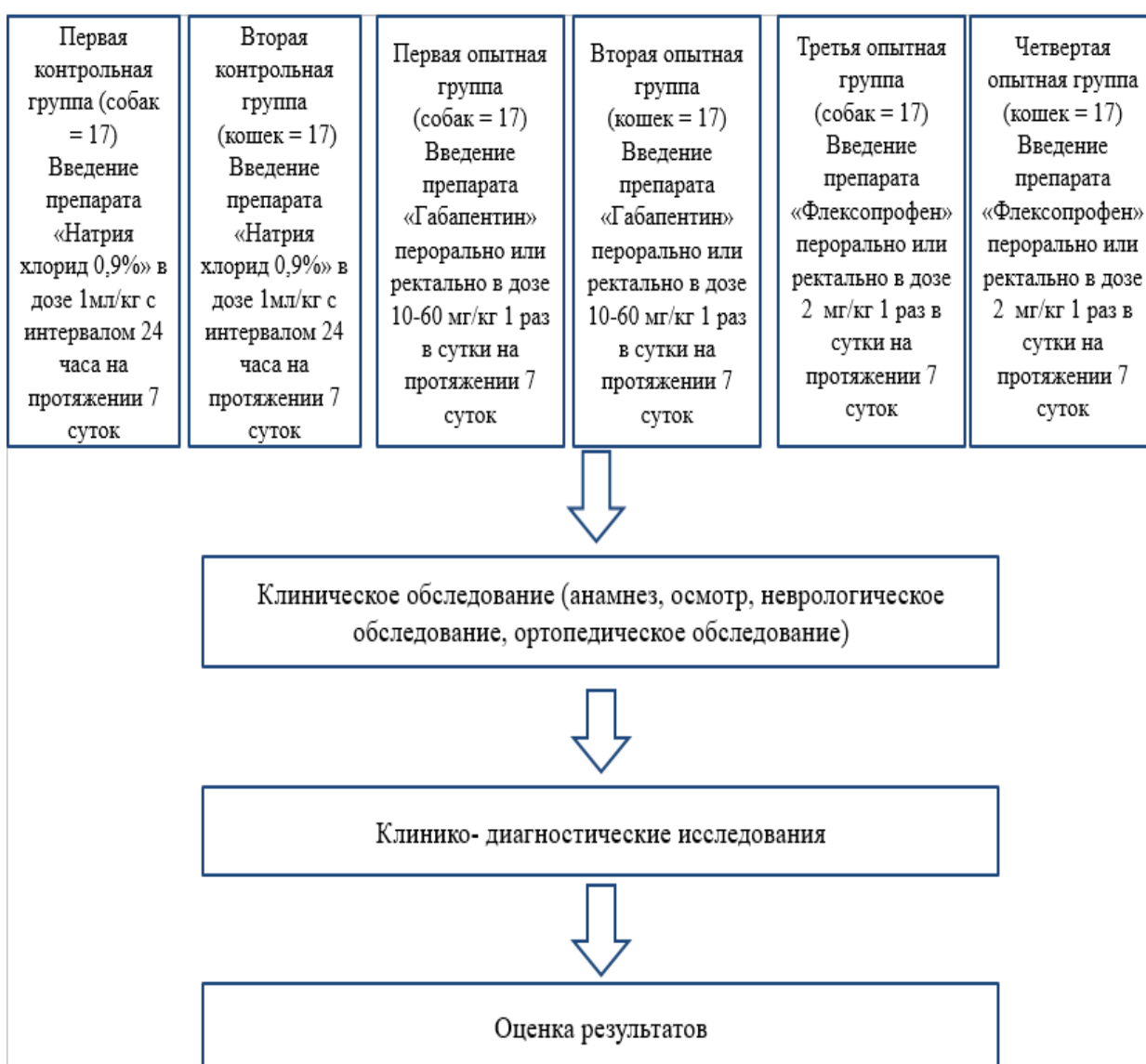


Рисунок 1 – Схема опыта

2.2. Методология и методы исследований

Для решения поставленных задач в научной работе нами были использованы следующие методы исследований: клинический, гематологический, биохимический, неврологический, ортопедический, иммунохроматографический, рентгенографический, ультрасонографический и статистический.

Всех животных до начала исследования подвергали клиническому обследованию (анамнез, осмотр, ортопедическое и неврологическое обследование), а также выполняли гематологический и биохимический анализ крови, для оценки гомеостаза перед началом терапии. Для уточнения диагноза выполняли ультрасонографическое и рентгенографическое исследования у животных контрольной и опытных групп.

При выполнении работы было проведено 645 клинических, 2880 гематологических, 3120 биохимических, 255 рентгенографических, 240 ультрасонографических.

2.2.1 Клинический

Клиническое обследование животных выполняли в начале лечения, а также в процессе всего курса терапии общепринятыми в ветеринарии методами. При этом собирали анамнестические данные, проводили осмотр, термометрию, аускультацию сердца, измерение артериального давления, подсчет ЧСС (рис.2) и ЧДД, пальпацию пораженных областей.



Рисунок 2 – Измерение артериального давления у кошки ветеринарным тонометром МЛ-420 VET «Микролюкс»

2.2.2 Ортопедический

При ортопедическом обследовании обращали внимание на постановку конечностей, увеличение суставов в размерах. Проводили пробную проводку животного, определяя характер и интенсивность поражений. Пальпаторно определяли объем движений в суставах, наличие или отсутствие крепитации, болевую реакцию.



Рисунок 3 – Определение диапазона движения коленного сустава у собаки



Рисунок 4 – Пальпация коленных суставов собаки



Рисунок 5 – Диагностика разрыва передней крестовидной связки (ПКС) у собаки

2.2.3 Неврологический

Неврологическое обследование животных проводили для того, чтобы установить, имеется ли неврологическая патология, в каком отделе нервной системы она локализована, а также для оценки тяжести повреждений, и что могло стать причиной таких изменений. Неврологический осмотр проводили в направлении спереди назад, делили на обследование головы, оценку походки, обследование шеи и грудных конечностей, спины и тазовых конечностей, ануса и хвоста для этого пользовались разработанной нами схемой неврологического осмотра.

Для проведения осмотра использовали: неврологический молоток, гемостатический зажим, ватные палочки, офтальмологический фонарик (рис. 11)



Рисунок 6 – Набор инструментов для проведения неврологического осмотра

На клиническом примере: 3-х летнего кастрированного кота, сиамской породы, оценивали следующие рефлексy: зрачковый рефлекс (прямой и

перекрестный) (рис.7), рефлекс век (рис. 8), ушной рефлекс (рис. 9), рефлекс глотания (рис. 10), тест на одностороннюю походку (рис. 11), тест «тачка» (рис. 12), прыжковый тест (рис. 13), осознанную проприорецепцию (СП), рефлекс сухожилия двуглавой мышцы (С6-8) (рис. 14), рефлекс сухожилия трехглавой мышцы (С7-Т2) (рис. 15) , рефлекс лучевого разгибателя запястья (С7-Т2) (рис. 16), рефлекс сгибателя (С7-Т2) (рис. 17), рефлекс коленной чашечки (L4-5) (рис. 18), рефлекс икроножной мышцы (L6-S2) (рис. 19), рефлекс седалищного нерва (L6-S2) (рис. 20), анальный рефлекс (S1-3 и срамные нервы) (рис. 21), кожный рефлекс туловища, глубокая болевая чувствительность (рис. 22).



Рисунок 7 – Оценка зрачкового рефлекса (прямого и перекрестного)

Оценку зрачкового рефлекса проводят с помощью направления пучка света в один из зрачков и наблюдают за сужением зрачка проверяемого глаза (прямой зрачковый рефлекс), и другого глаза (содружественный).



Рисунок 8 – Оценка рефлекса век

Рефлекс век проверяли путем прикосновения к медиальному или латеральному углу глазной щели, что вызывает закрытие век.



Рисунок 9 – Оценка ушного рефлекса

Ушной рефлекс проверяли путем прикосновения или пощипыванием ушной раковины.



Рисунок 10 – Оценка рефлекса глотания

Рефлекс глотания проверяли путем надавливания на подъязычные кости, чтобы вызвать акт глотания, или путем стимуляции глотки помощью пальца таким образом оценивается 9 и 10 пары черепно-мозговых нервов (ЧМН).

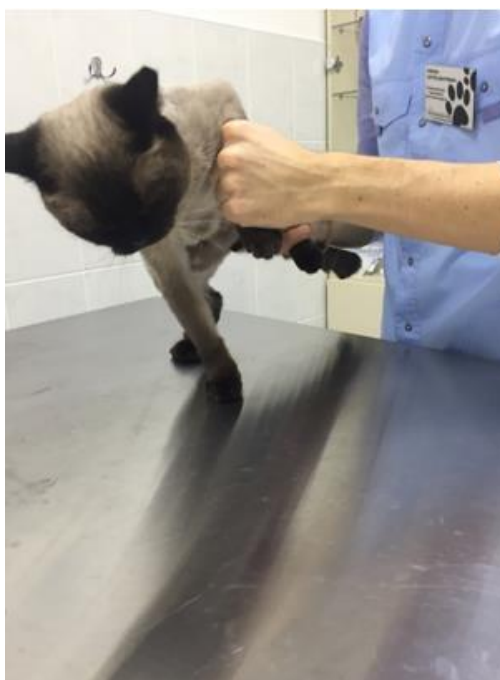


Рисунок 11 – Выполнение теста на одностороннюю походку

При выполнении теста на одностороннюю походку животное поддерживали, приподнимая конечности с одной стороны, подталкивали вперед и сторону, принуждая животное передвигаться на конечностях только одной стороны.



Рисунок 12 – Выполнение теста «тачка»

Для выполнения теста «тачка» тазовые конечности приподнимали, и оценивали возможность животного передвигаться только на грудных конечностях.



Рисунок 13 – Выполнение прыжкового теста

При выполнении прыжкового теста приподняв животному три из четырех конечностей и подталкивали животное в сторону, чтобы посмотреть, сможет ли животное идти или прыгать на каждой из грудных и тазовых конечностей отдельно.



Рисунок 14 – Оценка рефлекса сухожилия двуглавой мышцы

Для оценки рефлекса сухожилия двуглавой мышцы палец располагали на сухожилии и по нему ударяли перкуссионным молотком.

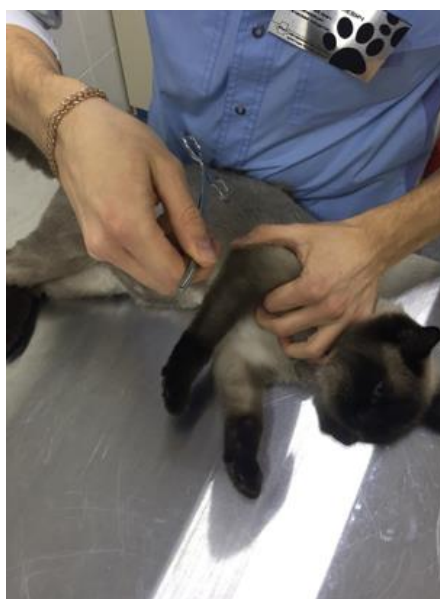


Рисунок 15 – Оценка рефлекса сухожилия трехглавой мышцы

Для оценки релекса сухожилия трехглавой мышцы палец располагали на сухожилии и по нему ударяли перкуссионным молотком.



Рисунок 16 – Оценка рефлекса лучевого разгибателя запястья

При оценке рефлекса лучевого разгибателя запястья по нему ударяли перкуссионным молотком и оценивали разгибание в запястном суставе.



Рисунок 17 – Оценка рефлекса сгибателя

Оценку рефлекса сгибателя проводили путем сжимания пальца животного, что вызывало сгибание суставов грудной конечности.



Рисунок 18 – Оценка рефлекса коленной чашечки

Оценивая рефлекс коленной чашечки ударяли перкуссионным молотком для оценки сгибания в коленном суставе.



Рисунок 19 – Оценка рефлекса икроножной мышцы

Для оценки рефлекса икроножной мышцы ее фиксировали между большим и указательным пальцем, после чего ударили по большому пальцу перкуссионным молотком.



Рисунок 20 – Оценка рефлекса седалищного нерва

Для оценки седалищного нерва палец располагали в области прохождения данного нерва в ямке, образованной большим вертелом и шероховатостью седалищной кости, и ударили по пальцу, чтобы вызвать кратковременное разгибание в скакательном суставе



Рисунок 21 – Оценка анального рефлекса

Кожу переанальной области с двух сторон от ануса зажимали зажимом для оценки анального рефлекса, при этом наблюдали сокращение анального сфинктера.



Рисунок 22 – Оценка глубокой болевой чувствительности

Оценку глубокой болевой чувствительности (ГБЧ) проводили путем сильного надавливания на кости пальцев грудных и тазовых конечностей пальцами или зажимом.

2.2.4 Гематологический

Для гематологических и биохимических исследований (n=168) у животных отбирали кровь до лечения, на 1,3 и 7 сутки терапии путем пункции вены предплечья, латеральной подкожной вены голени или яремной вены.



Рисунок 23 – Выполнение общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-2800-VET (Китай)

Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-2800-VET (Китай) с использованием стандартного набора реактивов (рис.23). При этом определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит.

После подсчета форменных элементов в камере Горяева (рис. 25) составляли лейкограмму, подсчет СОЭ выполняли при помощи аппарата Панченкова (рис. 24).

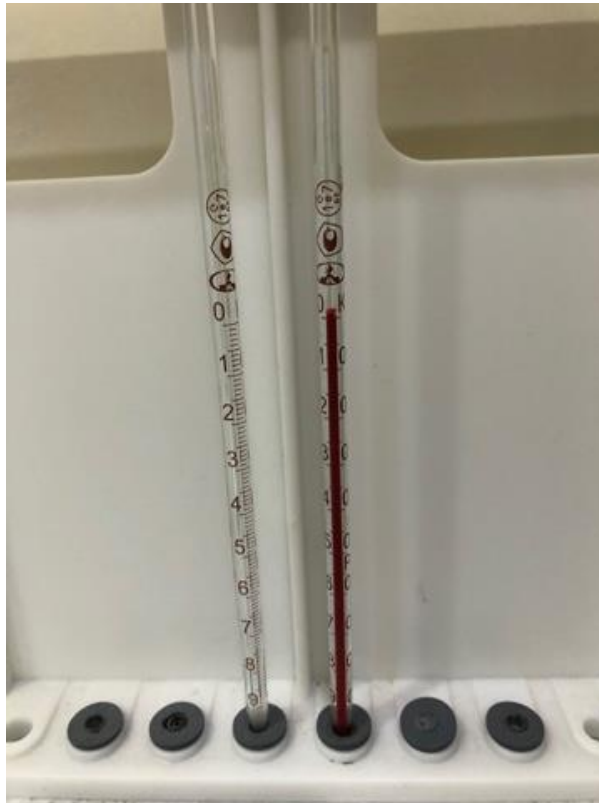


Рисунок 24 – Подсчет СОЭ при помощи аппарата Панченкова



Рисунок 25 – Подсчет форменных элементов в камере Горяева

2.2.5 Биохимический

Биохимическое исследование сыворотки крови (n=168) выполняли до лечения, а также на 1,3 и 7 сутки терапии на биохимическом анализаторе Biosystems BTS-3000M (Испания) (рис. 26,27) с использованием набора реактивов «Диакон ДС» (рис. 28).



Рисунок 26 – Биохимический анализатор Biosystems BTS-3000M (Испания)



Рисунок 27 – Выполнение биохимического исследования крови.



Рисунок 28 – Набора реактивов «Диакон ДС»

Для получения сыворотки у животных выполняли аспирацию крови в количестве 4 мл путем пункции вены предплечья, отстаивали ее в течение часа, затем центрифугировали.

В сыворотке крови определяли уровень билирубина, печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), холестерина, общего белка, глюкозы, показатели работы почек (креатинин, мочевины) [12, 41, 42].

2.2.6 Рентгенографический

Рентгенографическое исследование выполняли до лечения для верификации диагноза, а также в конце терапии на цифровом рентгеновском аппарате EcoRay Orange- 1040 HF (рис.29) и оцифровщика (дигитайзера) рентгеновских снимков FireCR Spark



Рисунок 29 – Рентгеновский аппарат EcoRay Orange- 1040 HF



Рисунок 30 – Оцифровщик (дигитайзера) рентгеновских снимков
FireCRSpark

При исследовании использовали медиолатеральную и

каудокраниальную проекции (рис.31).



Рисунок 31 – выполнение обзорной рентгенографии

Для выявления повреждений спинного мозга проводили контрастную миелографию. Процедура выполнялась после проведения предварительной нейролептаналгезии.

Для проведения миелографии используется препарат Йогексол (омнипак) трийодсодержащий рентгеноконтрастный препарат (рис.32).

Содержание йода составляет 46,4 %. Выпускается в виде стерильных растворов, содержащих в 1 мл 388, 518, 647 или 755 мг йогексола (соответственно 180, 240, 300 или 350 мг йода в 1 мл).

Омнипак относится к так называемым рентгеноконтрастным неионным средствам. В отличие от ионных препаратов, являющихся натриевыми солями и создающих при введении в ток крови высокое осмотическое давление, что может приводить к нежелательным побочным явлениям,

омнипак отличается низкой осмомолярностью (примерно в 2.5 раза ниже, чем у триом-браста).

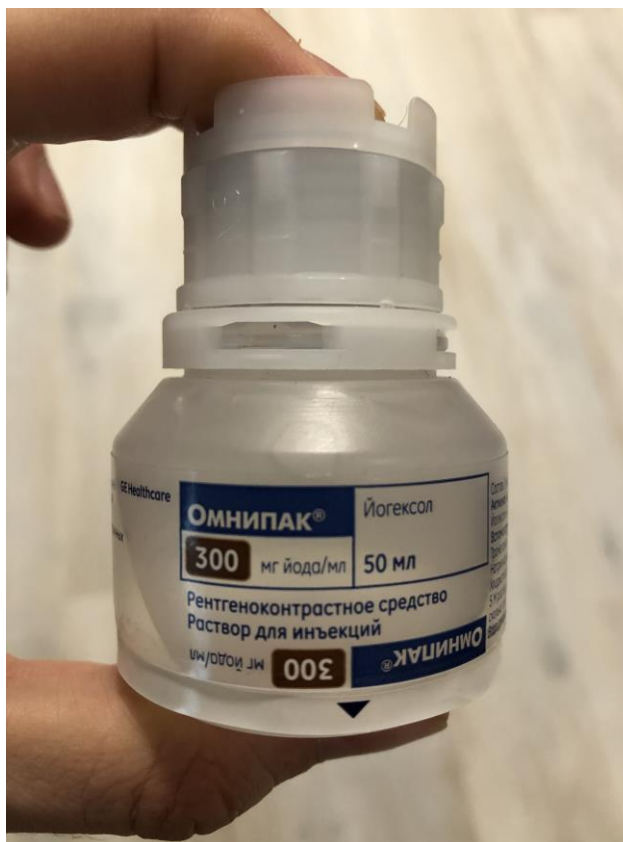


Рисунок 32 – Препарат Йогексол (омнипак)

Вязкость растворов омнипака в концентрациях 140, 180 и 240 мг йода в 1 мл ниже вязкости крови, а в концентрациях 300 и 350 мг йода в 1 мл - несколько превышает вязкость крови. Препарат относительно мало связывается белками крови. Быстро и почти полностью выводится в неизменном виде с мочой (в течение 24 ч).

По сравнению с другими трийодсодержащими рентгеноконтрастными средствами омнипак относительно малотоксичен.

Доза омнипака 240 или 300 на собаку 0.4 мл на кг массы тела при необходимости люмбального доступа добавляют 0.2-0.3 мл на кг интервал между введениями составляет около часа. Для крупных собак весом 50-60кг достаточно 16-17 мл омнипака 300. Для кошек 0.5 мл на кг веса.

Перед проведением миелографии необходимо провести рентгенографию без подготовки: это обязательно делается для уточнения показателей, устанавливаемых на рентгеновском аппарате, получения рентгеновских снимков для сравнения с данными миелографии, обнаружения переломов, вывихов и разрушения тел позвонков опухолями и при спондилите.

Суть миелографии заключается в том, чтобы визуализировать субарахноидальное пространство. Субарахноидальное пространство находится, между паутинной и мягкой оболочками спинного мозга. Контраст вводится и визуализирует в подпаутинное пространство, вводя контрастный препарат в это пространство, можно визуализировать внешний контур спинного мозга, фактически ликвор, содержащий контрастный препарат становится видимым на рентгеновском снимке. Проведя исследование возможно констатировать наличие или отсутствие блока ликворных путей.

Проводя миелографию мы должны визуализировать все субарахноидальное пространство. Для этого миелография должна проводиться в определенной последовательности, нарушение технологии проведения миелографии приводит к диагностическим ошибкам и неадекватному лечению.

Существует два доступа для введения контрастного препарата в субарахноидальное пространство.

Первый доступ атланта – окципитальный (рис.33), второй доступ люмбальный (рис.34).

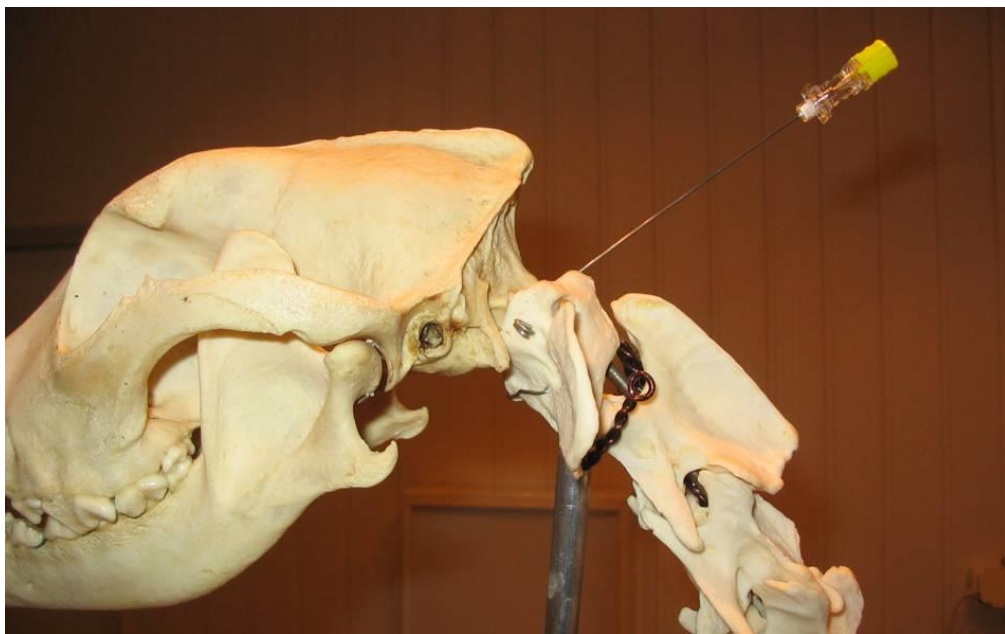


Рисунок 33 – Атланто- окципитальный доступ

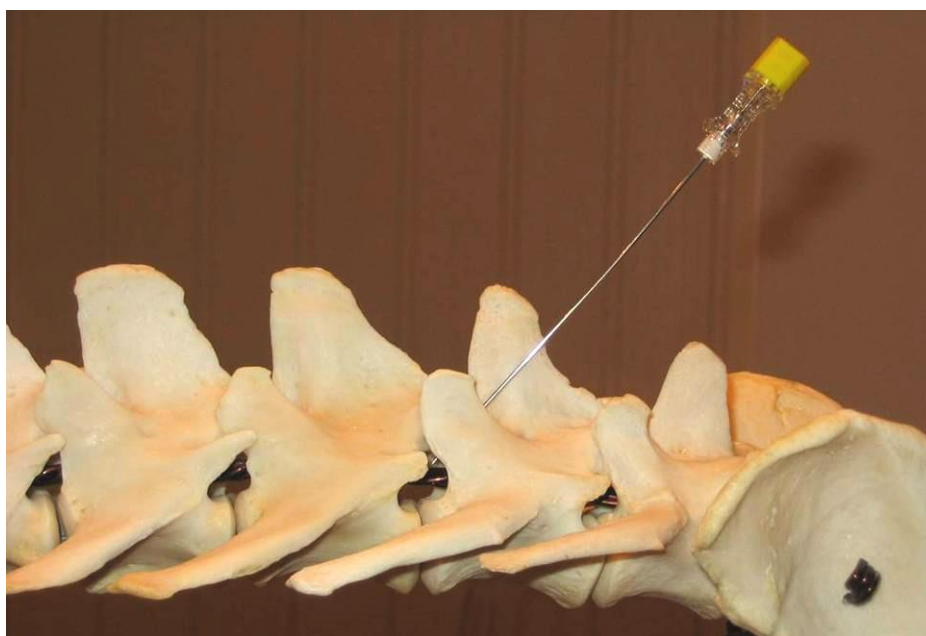


Рисунок 34 – Люмбальный доступ

Для правильной оценки полученных результатов учитывали:

1. Внешний вид ликвора, давление ликвора.
2. Время прохождения контраста по ликворным путям
3. Распределение контраста в субарахноидальном пространстве
4. При люмбальном доступе время прохождения контраста по субарахноидальному пространству

5. При люмбальном доступе время рассасывания контраста. (Важно при диагностике миелитов)
6. Последовательность снимков.
7. Проекция получения рентгеновских снимков
- 8.

2.2.7 Цитологический

При заболеваниях центральной и периферической нервной системы проводили цитологический анализ ликвора. Для проведения цитологического исследования, ликвор сразу после отбора центрифугировали, затем готовили мазок на предметном стекле, сушили, окрашивали набором реактивов «Лейкодив 200», и просматривали под иммерсионной системой биологического микроскопа Unico при увеличении 1500 раз. При этом определяли клеточный состав спинно-мозговой жидкости.

2.2.8 Ультрасонографический

Ультрасонографические исследования проводили до начала терапии (до постановки диагноза) и в конце терапии (для контроля лечения) на аппарате Mindray DC-N6 в В-режиме. При этом использовали линейный и микроконвексный датчики с частотой выше 10 МГц. Во время исследования животное без нейролептаналгезии фиксировалось на столе в положении лежа на боку.



Рисунок 35 – Аппарат УЗИ Mindray DC-N6

2.2.9 Иммунохроматографический

Иммунохроматографический метод исследования выполняли всем животным при первичном приеме методом экспресс-диагностики при помощи тест-систем фирмы VetExpert (ООО «ВетЭксперт») (рис.36). При этом исключали болезнь Лаймы, эрлихиоз, бруцеллез, лептоспироз (рис. 37).



Рисунок 36 – Тест-системы фирмы VetExpert (ООО «ВетЭксперт»)



Рисунок 37 – Иммунохроматографическая тест-полоска фирмы VetExpert для диагностики болезни Лайма.

2.2.10 Иммуноферментный анализ

При проведении иммуноферментного анализа использовали наборы реактивов предназначенных для количественного определения TNF-alfa, IL-4, IL-6, IFN-gamma в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для анализа использовали ликвор и сыворотку крови клинически здоровых и животных с признаками болевого синдрома разной степени тяжести.



Рисунок 38 – Фотометр Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия)

Исследования проводили с использованием иммуноферментных тест-систем для определения TNF-alfa, IL-4, IL-6, IFN-gamma (ООО «Цитокин»,

Россия) на планшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия) со встроенным шейкером на 96 лунок с спектральным диапазоном 450 нм.



Рисунок 39 – Проведение ИФА цитокиновой активности ликрова и сыворотки крови

2.2.11 Статистический

Полученные данные подвергали вариационно-статистической обработке на IBM PC/AT и «Pentium VI» в среде Windows 2013, с использованием пакета анализа данных в программе «Excel Windows Office 13» и «Statistica 6,0» (Statsoft, USA) с расчетом средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Этиологическая структура болевого синдрома при неврологической патологии, видовой, породный и возрастной состав плотоядных, имеющих подверженность к развитию синдрома боли

За период выполнения работы с 2017 по 2021 г. всего было подвергнуто исследованию 3433 собак и 2966 кошек (рис.40).

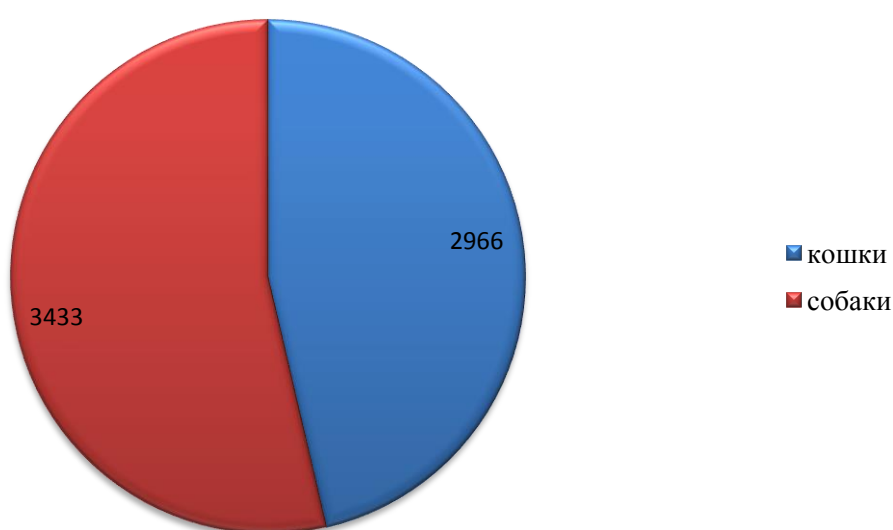


Рисунок 40 – Видовой состав больных животных, доставленных на прием в ветеринарную клинику

Нами был проведен ретроспективный анализ заболеваемости и установлено, что из 7320 голов животных, 2960 являлись клинически здоровыми, и целью их визита к ветеринарному врачу были косметологические и профилактические мероприятия (вакцинация, диспансеризация), у 4070 пациентов диагностированы внутренние незаразные патологии, а 290 животных являлись инфекционно больными (рис.41).

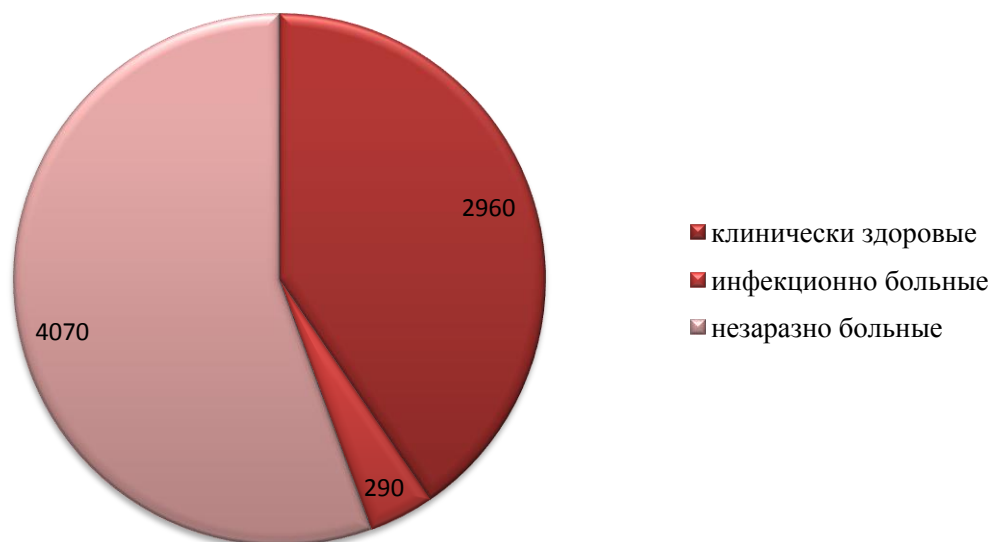


Рисунок 41 – Структура заболеваемости пациентов в ветеринарной клинике

При клиническом обследовании животных руководствовались следующим алгоритмом диагностики (рис.42):

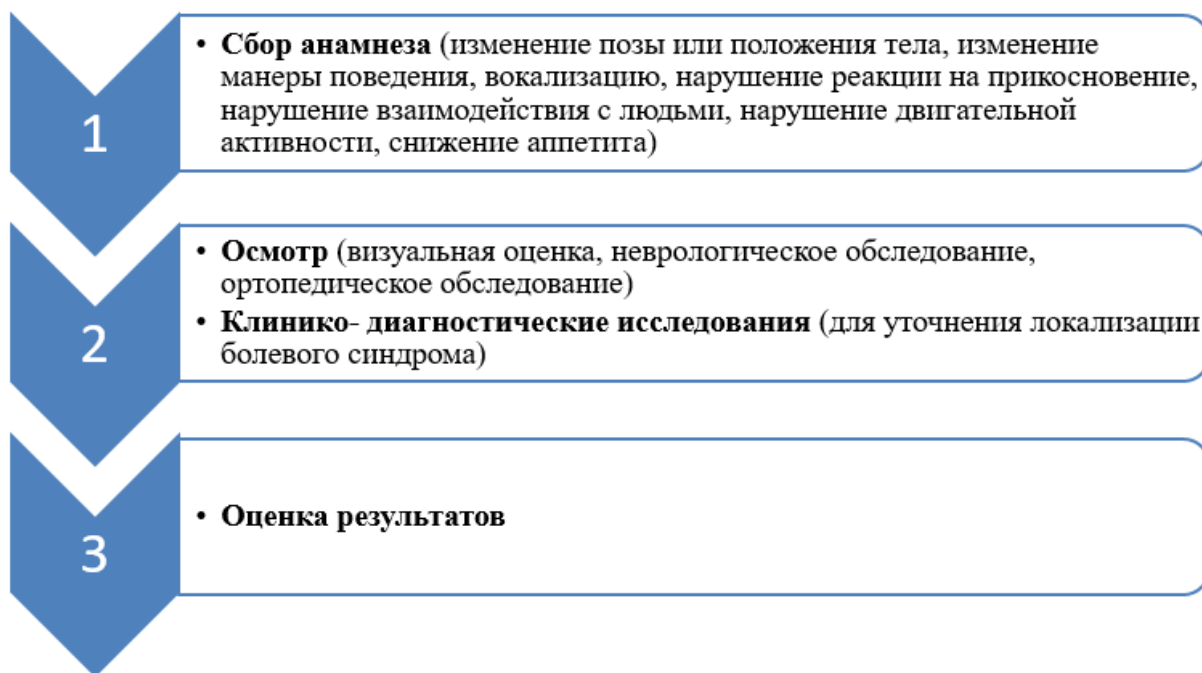


Рисунок 42 – Алгоритм диагностики больных животных

В ходе обследования были выявлены животные (416 голов) с болевым синдромом. Установлено, что в 21% случаев болевой синдром был обусловлен спондиломиелопатиями, в 24 % случаев переломами позвоночника, в 4 % миозитами, в 7 % новообразованиями нервной ткани, в 13 % нейропраксией и в 4% случаев черепно-мозговыми травмами. В меньшей степени виной этому являются инсульты и атланта-аксиальная нестабильность. Пояснично- крестцовый синдром, как причина боли диагностирован в 23% случаев (рис.43) [20].

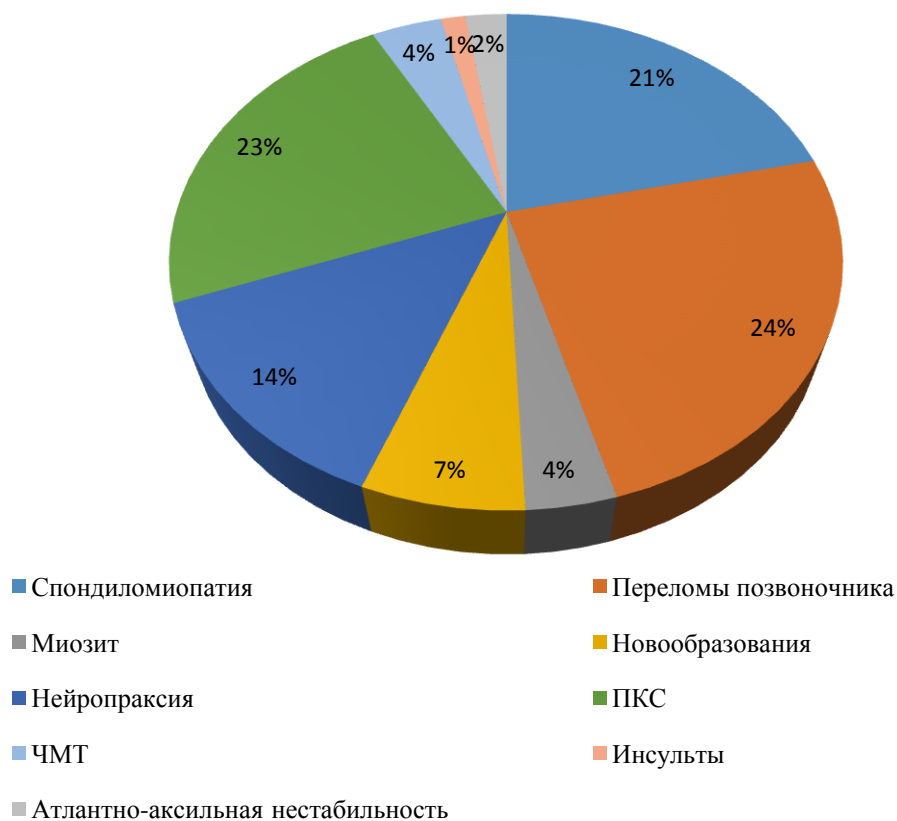


Рисунок 43 – Этиологическая структура боли у собак и кошек.

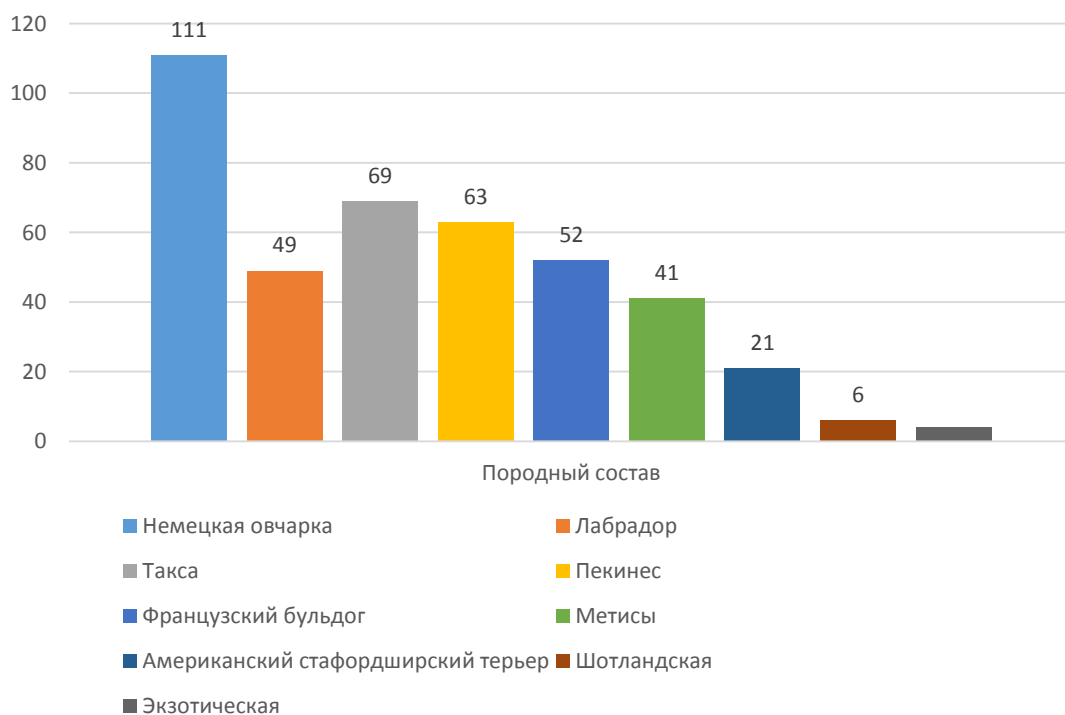


Рисунок 44 – Породный состав собак и кошек с болевым синдромом

При анализе породного состава установлено, что чаще других, болевой синдром встречается среди собак у пород: немецкая овчарка 27% случаев, лабрадор и французский бульдог 12% случаев, такса 16% случаев, пекинес 15%, среди кошек у пород: шотландская (20%), экзоты (13%) (рис.44) [20].

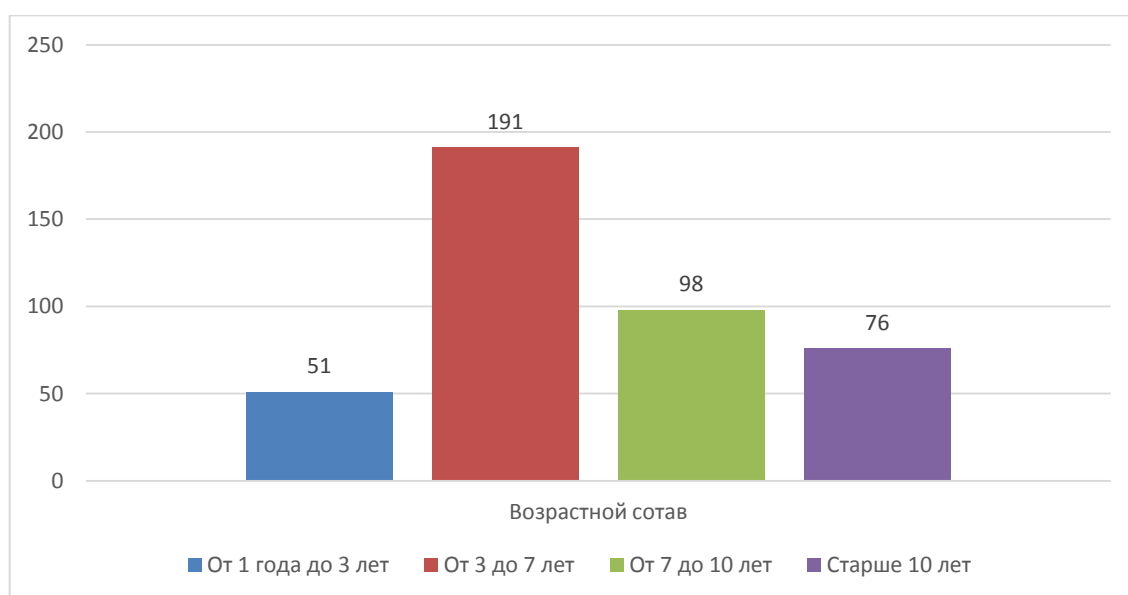


Рисунок 45 – Возрастной состав животных с болевым синдромом

При анализе возрастного состава животных с болевым синдромом установлено, что от 1 года до 3 лет синдром возникает в 12% случаев (51 животное), от 3 до 7 лет диагностирован в 46% случаев (191 животное), у животных в возрасте от 7 до 10 лет было выявлено в 24% случаев (98 голов), в 18% (76 голов) случаев данный синдром диагностирован у животных в возрасте старше 10 лет (рис.45).

3.2 Цитокиновый профиль ликвора и сыворотки крови плотоядных с острым и хроническим проявлением болевого синдрома

Одной из наших задач стало изучение динамики некоторых факторов врожденного и приобретенного иммунитета у собак и кошек с болевым синдромом неврологической этиологии. С этой целью нами выполнялось исследование ликвора и сыворотки крови животных контрольной и опытных групп на содержание TNF-alfa, IL-4, IL-6, IFN-gamma и провели сравнительный анализ полученных данных в динамике исследования. Ликвор получали при помощи атланта-окципитальной или люмбальной пункции субарахноидального пространства спинного мозга. Сыворотку получали из крови, аспирированной из подкожной вены предплечья или голени у собак и кошек [22].

Выбор цитокинов был обусловлен тем, практически любое повреждение клеток и тканей живого организма характеризуется болью, интенсивность проявления которой способна изменяться. Данный набор иммунных маркеров позволяет дать многопараметрическую оценку иммунного статуса животных.

Фактор некроза опухоли (TNF) относят к цитокинам- белкам, которые продуцируются клетками иммунной системы для регуляции межклеточных реакций. TNF имеет несколько биологических эффектов: геморрагический некроз клеток опухолевого роста, активация гранулоцитов, макрофагов, усиливает выработку других противовоспалительных цитокинов.

Интерлейкины- медиаторы продуцируемые в основном лимфоцитами и моноцитами участвующий в регуляции клеток иммунной системы. Интерлейкин- 4 вызывает пролифериацию В- лимфоцитов, стимулирует пролифериацию покоящихся Т-лимфоцитов и усилит их противоопухолевое действие. Является фактором роста тучных клеток. Интерлейкин- 6 действует как фактор роста В- лимфоцитов, гепатоцитов и нейронов.

Интерфероны (IFN)- универсальный фактор неспецифической резистентности организма. Является залогом быстрой локализации очага патологического воздействия в случае его возникновения [22].

Таблица 1 – Цитокиновый профиль ликвора собак и кошек с болевым синдромом (n=42; M±m)

Показатель	Группа					
	1 – я контрольная группа (собаки – 17)	2 – я контрольная группа (кошки – 17)	1 – я опытная группа (собаки – 17)	2 – я опытная группа (кошки – 17)	3 – я опытная группа (собаки – 17)	4 – я опытная группа (кошки – 17)
IL-4, пкг/мл	49,7±2,1	39,7±1,9	174,1±4,2*	172,9±3,4*	169,7±2,9*	184,2±2,7*
IL-6, пкг/мл	219,8±6,4	241,6±3,2	1649,2±5,7*	1249,6±4,8*	1541,9±4,1*	1317,5±5,2*
IFN-gamma, пкг/мл	128,8±2,9	153,8±4,5	438,1±3,9*	397,4±2,9*	392,8±2,5*	381,6±1,9*
TNF- a, пкг/мл	4,2±0,8	5,9±0,7	5,5±0,6*	6,7±1,1*	5,3±0,7*	4,9±0,8*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – p≤0,05

У животных контрольных групп содержание IL- 4 в ликворе составляет: у собак 49,7±2,1 пкг/мл, у кошек 39,7±1,9 пкг/мл, в сыворотке крови у собак 159,5±2,7 пкг/мл, у кошек 148,4±2,5 пкг/мл соответственно.

У животных опытных групп с болевым синдромом данные показатели значительно выше, так у собак первой и третьей опытных групп содержание IL-4 в ликворе составило $174,1 \pm 4,2$ пкг/мл и $169,7 \pm 2,9$ пкг/мл соответственно. У кошек второй опытной группы содержание IL-4 в ликворе составило $172,9 \pm 3,4$ пкг/мл, в четвертой опытной группе данный показатель находился на уровне $184,2 \pm 2,7$ пкг/мл. Содержание IL-4 в сыворотке крови составило у собак первой и третьей опытных групп $1021,2 \pm 4,5$ пкг/мл и $622,1 \pm 2,8$ пкг/мл соответственно. У кошек $638,1 \pm 3,6$ пкг/мл и $623,3 \pm 1,9$ пкг/мл [22].

У животных контрольных групп содержание IL-6 в ликворе составляет: у собак $219,8 \pm 6,4$ пкг/мл, у кошек $241,6 \pm 3,2$ пкг/мл, в сыворотке крови у собак $159,5 \pm 2,7$ пкг/мл, у кошек $148,4 \pm 2,5$ пкг/мл соответственно.

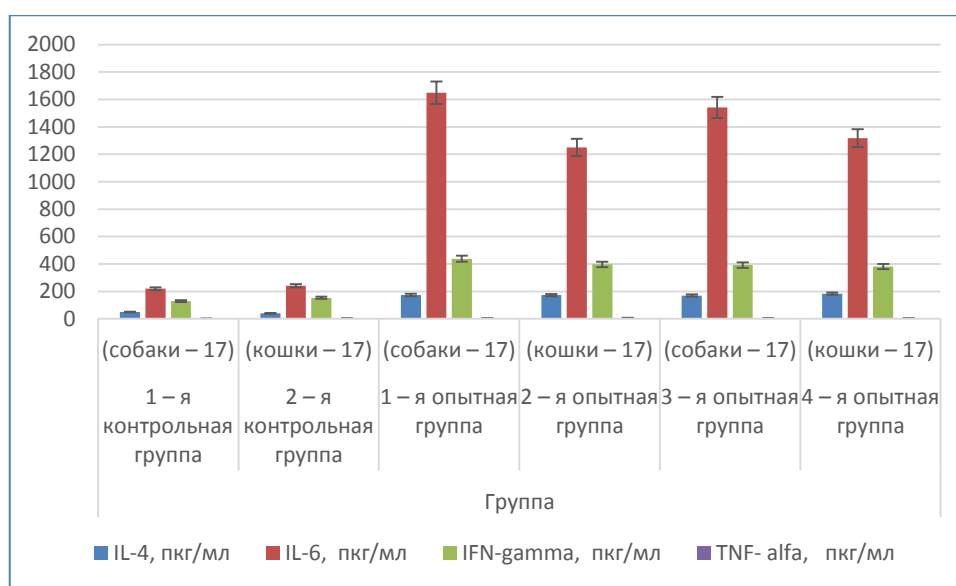


Рисунок 46 – Цитокиновый профиль ликвора собак и кошек с болевым синдромом

У животных опытных групп с болевым синдромом данные показатели значительно выше, так у собак первой и третьей опытных групп содержание IL-6 в ликворе составило $1649,2 \pm 5,7$ пкг/мл и $1541,9 \pm 4,1$ пкг/мл соответственно. У кошек второй опытной группы содержание IL-6 в ликворе составило $1249,6 \pm 4,8$ пкг/мл, в четвертой опытной группе данный показатель находился на уровне $1317,5 \pm 5,2$ пкг/мл. Содержание IL-6 в сыворотке крови

составило у собак первой и третьей опытных групп $2143,6 \pm 5,3$ пкг/мл и $2168,1 \pm 3,6$ пкг/мл соответственно. У кошек $1524,9 \pm 4,1$ пкг/мл и $1673,2 \pm 4,6$ пкг/мл.

Таблица 2 – Цитокиновый профиль сыворотки крови собак и кошек с болевым синдромом (n=102; M±m)

Показатель	Группа					
	1 – я контрольная группа (собаки – 17)	2 – я контрольная группа (кошки – 17)	1 – я опытная группа (собаки – 17)	2 – я опытная группа (кошки – 17)	3 – я опытная группа (собаки – 17)	4 – я опытная группа (кошки – 17)
IL-4, пкг/мл	159,5±2,7	148,4±2,5	1021,2±4,5*	638,1±3,6*	622,1±2,8*	623,3±1,9*
IL-6, пкг/мл	252,1± 3,2	211,8±2,9	2143,6±5,3*	1524,9±4,1*	2168,1±3,6*	1673,2±4,6*
IFN-гамма, пкг/мл	63,6±1,9	57,2±2,1	305,7±2,8*	217,4±1,9*	235,7±2,0*	354,6±2,5*
TNF- alfa, пкг/мл	6,1±0,7	4,8±0,9	8,8±0,8*	9,6±0,9*	15,2±1,1*	11,1±0,7*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – $p \leq 0,05$

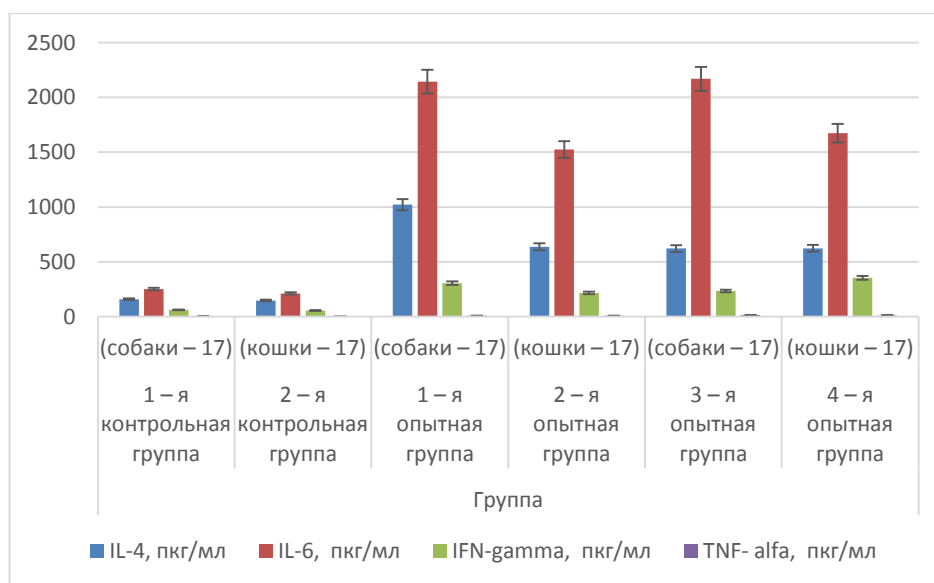


Рисунок 47 – Цитокиновый профиль сыворотки крови собак и кошек с болевым синдромом

У животных контрольных групп содержание IFN-gamma в ликворе составляет: у собак $128,8 \pm 2,9$ пкг/мл, у кошек $153,8 \pm 4,5$ пкг/мл, в сыворотке крови у собак $63,6 \pm 1,9$ пкг/мл, у кошек $57,2 \pm 2,1$ пкг/мл соответственно.

У животных опытных групп с болевым синдромом данные показатели значительно выше, так у собак первой и третьей опытных групп содержание IFN-gamma в ликворе составило $438,1 \pm 3,9$ пкг/мл и $392,8 \pm 2,5$ пкг/мл соответственно. У кошек второй опытной группы содержание IFN-gamma в ликворе составило $397,4 \pm 2,9$ пкг/мл, в четвертой опытной группе данный показатель находился на уровне $381,6 \pm 1,9$ пкг/мл. Содержание IFN-gamma в сыворотке крови составило у собак первой и третьей опытных групп $305,7 \pm 2,8$ пкг/мл и $235,7 \pm 2,0$ пкг/мл соответственно. У кошек $217,4 \pm 1,9$ пкг/мл и $354,6 \pm 2,5$ пкг/мл [22].

При анализе содержания TNF- alfa в ликворе и сыворотке крови также была отмечена динамика увеличения показателей у животных опытных групп.

Резюмируя выше изложенное, можно отметить, что нами получены новые сведения, позволяющие дать оценку динамике иммунного статуса при остром и хроническом течении болевого синдрома у собак и кошек.

Полученные нами данные создают предпосылки для дальнейшего изучения гуморальных факторов иммунитета при болевом синдроме у плотоядных животных.

3.3. Тактика обследования и лечения животных с острым и хроническим течением болевого синдрома

Используя визуальную аналоговую шкалу оценки боли, рекомендованную Международной ветеринарной ассоциацией мелких животных (WSAVA) (градация острой боли по Колорадо, 2015) определяли степень болевого синдрома (рисунок 48), в зависимости от чего проводили моно- или политерапию препаратами «Габапентин» и «Флекспрофен».

При первой степени острого болевого синдрома у животных, на






первичном приеме, было трудно выявить видимые изменения. При сборе анамнестических данных выяснялось, что у некоторых пациентов отмечалось изменение привычного поведения (избегали контакта с людьми), у других – наблюдали необоснованное беспокойство, у третьих – владельцы не замечали никаких изменений в поведении. При пальпации пораженных участков тела животные не реагировали на воздействие. В то же время, отмечали разной степени напряжение скелетных мышц.

Для второй степени болевого синдрома были характерны снижение подвижности и стремление животных спрятаться от окружающих. Владельцы кошек отмечали у своих питомцев потухший взгляд, длительное залеживание в позе «свернувшись калачиком». Волосяной покров матовый, взъерошенный. Отмечали снижение аппетита, а в некоторых случаях полный отказ от корма. При пальпации животные реагировали с агрессией на попытку прикосновения к болезненному участку.

При третьей степени болевого синдрома отмечали характерные признаки, проявлявшиеся постоянной вокализацией, рыком и шипением. Особенно, данную клиническую картину отмечали в моменты, когда животные оставались без внимания. Кошки и собаки отказывались прыгать, с трудом поднимались по ступенькам, у них отмечали неадекватную реакцию на привычные раздражители. Некоторые животные вылизывали или грызли пораженную область, при этом практически не перемещаясь в пространстве. При осмотре животные чаще всего реагировали резко негативно даже при неболезненной пальпации, некоторые - испытывали признаки аллодинии и избегали любого контакта.

Четвертая степень болевого синдрома чаще всего проявлялась тем, что животные лежали обессиленные, не реагировали на происходящее вокруг и их было невозможно чем-либо отвлечь от боли. В отличии от 3 степени собаки и кошки спокойно принимали уход. Не реагировали на пальпацию, были ригидными во избежание болезненных движений.

Визуальная аналоговая шкала оценки боли

Животное спит, но его легко можно разбудить				
Шкала боли	Изображение	Поведение	Реакция на пальпацию	Напряжение тела
0		<ul style="list-style-type: none"> Спокойное и довольное, когда остается без внимания При отдыхе животному комфортно Интересуется окружением или проявляет любопытство 	<ul style="list-style-type: none"> Не беспокоится при пальпации раны, зоны операции и других областей 	<ul style="list-style-type: none"> Минимальное
1		<ul style="list-style-type: none"> Симптомы обычно слабые и в условиях клиники выявляются с трудом, с большей вероятностью они обнаруживаются хозяевами в домашних условиях Ранними симптомами, проявляющимися дома, могут быть избегание окружающих или изменение привычного поведения В больнице может выглядеть довольным или слегка обеспокоенным Меньше интересуется окружением, но смотрит вокруг, чтобы увидеть, что происходит 	<ul style="list-style-type: none"> Может как реагировать, так и не реагировать при пальпации раны или зоны операции 	<ul style="list-style-type: none"> Лёгкое
2		<ul style="list-style-type: none"> Реактивность снижена, стремится к одиночеству Тихое, животное имеет потухший взгляд Лежит, свернувшись калачиком, или сидит в подобранной позе (все четыре ноги под телом, плечи подняты, голова чуть ниже плеч, хвост свернут плотно вокруг тела); глаза частично или преимущественно закрыты Шерсть выглядит неухоженной или распушенной Может интенсивно вылизывать болезненную или раздраженную область Аппетит снижен, не интересуется едой 	<ul style="list-style-type: none"> Реагирует агрессивно или пытается убежать при пальпации или при приближении к болезненному участку Терпит внимание, может оживиться от ласки, если не догадываются до болезненной области 	<ul style="list-style-type: none"> От легкого до среднего <p>Пересмотрите план обезболивания</p>
3		<ul style="list-style-type: none"> Постоянно воет, рычит или шипит, когда остается без внимания Может кусать или грызть рану, но не склонно двигаться, если животное оставить в покое 	<ul style="list-style-type: none"> Рычит или шипит при неболезненной пальпации (может испытывать аллодинию, нервное возбуждение или бояться усиления боли) Реагирует агрессивно при пальпации, постоянно отстраняется, избегая любого контакта 	<ul style="list-style-type: none"> Среднее <p>Пересмотрите план обезболивания</p>
4		<ul style="list-style-type: none"> Лежит обессиленно Не реагирует или не интересуется окружением, трудно отвлечь от боли Спокойнее принимает уход (даже дикие или агрессивные кошки становятся более терпимыми к контакту с человеком) 	<ul style="list-style-type: none"> Может не реагировать на пальпацию Может быть ригидным, чтобы избежать болезненного движения 	<ul style="list-style-type: none"> От средней до тяжелой <p>Пересмотрите план обезболивания</p>

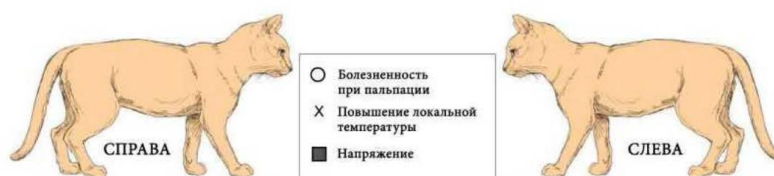


Рисунок 48 – Визуальная аналоговая шкала оценки боли

При первой степени острого болевого синдрома проводили монотерапию препаратом «Габапентин» у собак и кошек в дозах 20 мг/кг и 10 мг/кг 1 раз в сутки соответственно.

Таблица 3 – Рекомендуемые дозы препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» для коррекции болевого синдрома у собак и кошек

Степень тяжести	Острая боль	Хроническая боль		
Собаки				
	Габапентин	Флекспрофен	Габапентин	Флекспрофен
1 степень	20 мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	-	20 мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	-
2 степень	30 мг мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	-	30 мг мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	-
3 степень	45 мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 до 3 дней	45 мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 3 дня
4 степень	60 мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 3-5 дней	60 мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 5 дней
Кошки				
1 степень	10 мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	-	10 мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	-
2 степень	15 мг мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	-	15 мг мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	-
3 степень	25 мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 до 3 дней	25 мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 до 3 дней
4 степень	30 мг/кг/день* п/о g 24 ч. до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 3-5 дней	30 мг/кг/день* п/о g 24 ч. 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м g 24 3-5 дней

Примечание. * - возможна коррекция дозы с учетом показаний неврологического обследования; п/к – подкожно, п/о – перорально, в/м – внутримышечно.

Животным со 2 степенью острого болевого синдрома применяли препарат «Габапентин» в дозе 30 мг/кг каждые 24 часа у собак и 15 мг/кг каждые 24 часа у кошек. При снижении болевой реакции, через 7 дней, препарат использовали в начальной дозировке. В случае слабо положительной динамики проводили коррекцию дозы с учетом показателей

неврологического обследования, пока не достигали желаемого результата (седативный эффект атаксия или облегчение боли). При достижении желаемого результата возвращались к первоначальной дозе (не седативной/не атаксичной).

Мультимодальное применение препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» использовали при 3 и 4 степени острого и хронического течения болевого синдрома у собак – «Габапентин» в дозах 45-60 мг/кг до 21 дня + «Флекспрофен» из расчета 2мг/кг до 5 дней, и у кошек - «Габапентин» в дозе 15-25 мг/кг до 21 дня + «Флекспрофен» 2 мг/кг до 5 дней [21].

3.4. Динамика клинико-гематологических и биохимических показателей при лечении плотоядных с болевым синдромом

Все животные опытных и контрольных групп были подвергнуты общему осмотру в ходе которого оценивали изменение позы или положение тела в пространстве, изменение манеры поведения, вокализацию, нарушение реакции на прикосновения. Совместно с владельцами животных выясняли наличие нарушений взаимодействия с людьми, нарушение двигательной активности, нарушение сна, снижение аппетита. Проводили визуальную оценку и наблюдение за поведением животного. При ортопедическом обследовании обращали внимание на постановку конечностей, изменение размеров суставов. Выполняли пробную проводку животного. Пальпаторно определяли объем движений в суставах, наличие или отсутствие крепитации, болевую реакцию, при помощи компрессионного теста голени (тест Хендерсона) исключали возможные проблемы с передней крестовидной связкой, тест Ортолани проводили для диагностики подвывиха тазобедренных суставов.

Неврологическое обследование проводили для того, чтобы установить, имеется ли неврологическая патология, в каком отделе нервной системы она локализована, а также для оценки тяжести повреждений и что могло стать

причиной таких изменений. Неврологический осмотр проводили в направлении спереди назад исследовали голову, шейный, грудной поясничный и хвостовой отделы позвоночного столба, грудные и тазовые конечности. Для этого использовали усовершенствованный протокол неврологического обследования, с обязательным занесением в него всех результатов осмотра [21].

У животных контрольной группы при осмотре отмечали спокойное поведение как в условиях клиники, так и дома со слов владельцев. Животные чувствовали себя комфортно, проявляли интерес к окружающим предметам и с любопытством исследовали кабинет ветеринарного врача. При пальпации не проявляли беспокойства, отмечалось минимальное напряжение при осмотре. В ходе ортопедического и неврологического обследования изменений не обнаружили.

При 1 степени острого болевого синдрома на приеме трудно было выявить видимые изменения, в ходе детального разговора с владельцами удавалось выяснить животные иногда пытаются избегать окружающих, что указывало на изменение привычного поведения. Некоторые владельцы отмечали, что их кошки и собаки выглядели немного обеспокоенными, другие не замечали изменений. При пальпации пораженных участков тела могли не реагировать на воздействие. Отмечали легкое напряжение тела.

Для 2 степени были характерны снижение подвижности и стремление животных к уединению и одиночеству. Владельцы кошек говорили о том, что взгляд животного потухший, лежит, свернувшись калачиком. Внешне волосяной покров выглядит неухоженным или растрепанным. Замечали снижение аппетита, а иногда даже полный отказ от еды. При пальпации животные реагировали с агрессией при приближении к болезненному участку, если избегать данной области некоторые животные оживлялись от ласки.

При 3 степени болевого синдрома отмечали характерные признаки, которые проявлялись постоянной вокализацией, рыком, шипением особенно,

отмечали владельцы, в моменты, когда животные оставались без внимания. кошки и собаки не хотели прыгать или им трудно подниматься по ступенькам, отмечали неадекватную реакцию на привычные раздражители. Некоторые животные вылизывали или грызли пораженную область, но при этом животное практически не перемещалось. При осмотре животные чаще всего реагировали резко негативно даже при неболезненной пальпации, некоторые животные испытывали признаки аллодинии и избегали любого контакта.

4 степень болевого синдрома чаще всего проявлялась тем, что животные лежали обессиленные, не реагировали на происходящее вокруг и их было невозможно чем-либо отвлечь от боли, в отличии от 3 степени собаки и кошки спокойно принимали уход даже те животные, которые ранее были агрессивными и становились терпимее к контакту с человеком. Не реагировали на пальпацию, были ригидными для избежания болезненных движений.

Оценка гемо- биохимических показателей крови проводили до начала терапии, на первые, третьи и седьмые сутки.

При проведении гематологических исследований, до начала терапии мы не выявили существенных изменений. Все показатели находились в пределах физиологической нормы (таб. 4).

При проведении гематологических исследований крови собак и кошек на первые, третьи и седьмые сутки терапии во всех трех группах существенных изменений нами выявлено не было, что свидетельствует о том, что применение препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» не оказывают, существенного влияния на органы гемопоеза и гомеостаз организма (таб. 5,6,7).

Таблица 4 – Динамика гематологических показателей животных до начала лечения (n=102;M±m)

Показатель	1-я контрольная группа (собаки=17)	2-я контрольная группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=17)	2-я опытная группа (кошки=17)	3-я опытная группа (собаки=17)	4-я опытная группа (кошки=17)
Гемоглобин, g/L	151,0±3,0	142,6±1,7	133,5±1,4*	141,2±1,4	157,2±0,8*	158,2±0,9*
Гематокрит, %	41,5±2,7	43,4±1,2	48,1±1,2*	45,1±1,2	41,2±0,9	47,8±0,7*
СОЭ, мм/ч	1±0,31	1±1,2	1,3±0,1*	1,1±0,4	1,0±0,5	1,0±0,1,1
Эритроциты, 10 ¹² /L	6,9±0,7	8,4±0,8	6,8±0,2	6,9±2,5*	6,2±0,8*	7,1±1,9*
Лейкоциты, 10 ⁹ /L	8,1±1,9	8,9±0,5	9,1±1,5*	8,8±1,5	9,3±2,0*	9,5±0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	330,0±1,5	441,0±2,5	343,0±1,1	361,4±2,2*	419,0±2,5*	517,0±2,5*
Гранулоциты, %	50,0±1,7	60,0±2,2	45,0±1,4*	51,1±1,5*	58,4±0,8*	44,1±1,9*
Моноциты, %	1,2±0,8	3,5±1,8	1,8±0,7*	5,5±1,5*	1,1±0,9*	1,1±0,7*
Лимфоциты, %	21±2,9	30,0±2,2	31,0±1,8	33,3±0,8*	38,2±1,2*	39,0±0,9*
Эозинофилы, %	1,0±1,0	1,5±1,9	2,2±1,1*	3,2±0,8*	2,0±1,7*	1,2±0,3*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – p≤0,05

В первой и второй опытных группах на фоне терапии препаратом «Габапентин» на третьи сутки терапии отмечали снижение боли, улучшение походки и снижение скованности движений, а также возбудимости и тревоги.

На седьмые сутки терапии наблюдали отсутствие болевой реакции и восстановление активности.

Таблица 5 – Динамика гематологических показателей животных на 1 сутки лечения (n=102; M±m)

Показатель	1-я контрольная группа (собаки=17)	2-я контрольная группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=17)	2-я опытная группа (кошки=17)	3-я опытная группа (собаки=17)	4-я опытная группа (кошки=17)
Гемоглобин, g/L	154,0±4,0	143,6±2,7	134,5±2,4*	137,2±1,9	147,2±0,9*	148,2±0,2
Гематокрит, %	42,5±2,5	45,4±1,8	41,8±1,5	49,1±1,9*	45,2±0,7	41,8±0,2
СОЭ, мм/ч	1±0,28	1±1,9	1,5±0,9*	1,0±0,2	1,1±0,6*	1,5±0,2*
Эритроциты, 10 ¹² /L	6,7±0,8	7,4±0,9	6,3±0,7	6,8±2,2*	6,9±0,9	6,9±1,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /L	8,3±0,9	9,1±0,4	9,2±1,1*	8,9±1,7	9,3±2,1*	8,5±0,4
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	320,0±2,5	435,0±1,5	323,0±2,1	359,4±2,8*	421,0±2,2*	415,0±2,1
Гранулоциты, %	51±1,8	63±2,5	50,0±1,2	58,1±1,6	52,4±0,6	49,1±1,6*
Моноциты, %	1,5±0,1	4,0±1,7	1,2±0,6*	4,5±1,2*	1,2±0,8*	1,0±0,2*
Лимфоциты, %	23±2,7	31,0±2,1	29,0±1,1*	32,3±0,7	33,2±1,8	31,0±0,1
Эозинофилы, %	1,0±1,5	2±1,3	2,5±0,9*	3,1±0,4*	2,1±1,4	1,5±0,2*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – p≤0,05

При оценке динамики биохимических показателей первой и второй опытных групп животных (таб.5-8) повышение ферментативной активности показателей печени (АЛТ, АСТ, билирубин), а также азотемического показателя крови (креатинин, мочевины) выявлено не было, что связано с отсутствием гепато и нефротоксичности габапентина [21].

В третьей и четвертой опытных группах при введении препарата «Флекспрофен» на третьи сутки терапии также отмечали снижение болевой реакции, восстановление походки и снижение хромоты.

Таблица 6 – Динамика гематологических показателей животных на 3 сутки лечения (n=102; M±m)

Показатель	1-я контрольная группа (собаки=17)	2-я контрольная группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=17)	2-я опытная группа (кошки=17)	3-я опытная группа (собаки=17)	4-я опытная группа (кошки=17)
Гемоглобин, g/L	164,0±3,1	148,2±2,1	136,4±2,2*	139,2±1,0	157,2±0,3	158,2±0,3
Гематокрит, %	40,5±2,1	43,4±1,2	40,8±1,8*	48,3±1,2*	41,4±0,8	44,8±0,3*
СОЭ, мм/ч	1±0,4	1±1,0	1,0±1,2	1,0±0,6	1,0±0,8	1,2±0,3*
Эритроциты, 10 ¹² /L	6,1±1,1	7,1±0,8	6,5±0,8	6,6±2,1*	7,2±0,4*	6,8±1,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /L	8,9±1,0	8,9±0,2	8,9±1,0	8,1±1,1*	9,8±1,5*	8,0±0,6*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	345,0±1,5	439,0±1,2	335,0±1,1	362,4±2,0*	419,0±2,0*	455,0±1,1
Гранулоциты, %	52±1,9	62,0±2,7	47,0±1,3*	57,1±1,5*	51,4±0,6	44,1±1,2*
Моноциты, %	1,0±0,2	3,5±1,8	1,5±0,7*	4,1±1,9*	1,3±0,8*	1,0±0,5*
Лимфоциты, %	21±2,8	30,0±1,1	23,0±1,8*	32,3±0,6	31,2±1,9*	30,0±0,2
Эозинофилы, %	1,0±1,5	2±1,3	2,7±0,4*	3,0±0,3*	2,2±1,8*	1,8±0,3*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – p≤0,05

На седьмые сутки терапии болевая реакция и хромота отсутствовали, отмечали отсутствие неврологического дефицита, правильную постановку конечностей. Владельцы отмечали, что животные становились более подвижными и жизнерадостными. В отличие от первых дней болезни при физической нагрузке больше не отмечалось ухудшения состояния животного.

Таблица 7 – Динамика гематологических показателей животных на 7
сутки лечения (n=102;M±m)

Показатель	1-я контрольн ая группа (собаки=1 7)	2-я контрольн ая группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=1 7)	2-я опытная группа (кошки=1 7)	3-я опытная группа (собаки=1 7)	4-я опытная группа (кошки=1 7)
Гемоглобин, g/L	161,0±2,1	138,2±2,2	138,4±1,2 *	142,2±0,7	145,1±2,2 *	168,2±0,9 *
Гематокрит, %	39,5±1,1	41,5±1,1	41,2±1,2	47,2±1,6*	44,0±0,4*	43,2±1,1
СОЭ, мм/ч	1±0,8	1±1,8	1,0±1,7	1,0±0,9	1,0±0,6	1,1±0,6
Эритроциты, 10 ¹² /L	7,1±1,2	6,1±1,3	7,2±0,9	6,2±2,7	7,1±0,3	7,2±1,5*
Лейкоциты, 10 ⁹ /L	8,8±1,5	8,9±0,7	8,8±1,3	8,0±1,7*	9,9±2,0*	8,6±0,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	357,0±1,1	441,0±1,7	345,0±2,1	379,4±1,8 *	421,0±1,5 *	445,0±0,1
Гранулоциты, %	51±1,8	61,0±2,1	46,3±1,7*	56,1±1,6*	57,4±0,8*	44,8±1,9*
Моноциты,%	1,3±0,7	3,3±1,99	1,6±0,8*	4,0±1,8*	1,2±0,7	1,0±1,5*
Лимфоциты,%	29,3±2,1	29,0±1,6	28,3±1,7	33,3±0,4*	29,2±1,8	33,3±0,1*
Эозинофилы, %	1,7±1,2	2±1,1	2,0±0,6*	2,8±0,2*	2,1±1,9*	1,5±0,4*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – p≤0,05

При оценке динамики биохимических показателей третьей и четвертой опытных групп животных (таб.8-11) отмечено повышение ферментативной активности показателей печени (АЛТ, АСТ, билирубин), а также азотемического показателя крови (креатинин, мочевины), что связано с гепато и нефротоксичностью флексопрофена в отличие от габапентина.

На фоне применения препарата «Габапентин» наблюдали ряд побочных эффектов, проявляющихся тошнотой, угнетением сознания, что связано с нейролептическими свойствами препарата, чаще побочные эффекты отмечались у кошек.

Таблица 8 – Динамика биохимических показателей крови животных до начала лечения (n=102;M±m)

Показатель	1-я контрольная группа (собаки=17)	2-я контрольная группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=17)	2-я опытная группа (кошки=17)	3-я опытная группа (собаки=17)	4-я опытная группа (кошки=17)
Билирубин общий, мкмоль/л	7,2±0,8	9,6±2,1	8,1±0,3*	7,2±0,8*	6,9±0,4	7,3±2,6*
АЛТ, U/L	46,1±1,8	49,3±2,4	49,8±1,5	44,3±1,9*	47,6±2,4	43,8±1,7*
АСТ, U/L	32,8±0,9	22,1±0,9	41,2±1,3*	32,8±0,7*	35,6±2,9*	22,8±2,4
Холестерол, ммоль/л	3,2±1,4	2,8±1,2	4,1±0,8*	2,9±0,9	3,4±0,9	2,2±0,7*
Белок общий, г/л	69,3±2,6	71,5±2,2	50,3±2,7*	55,5±1,5*	53,3±1,9*	56,6±1,1*
Глюкоза, ммоль/л	5,9±2,2	5,2±1,9	8,2±1,7*	7,1±2,3*	7,9±2,4*	6,5,8±2,1*
Креатинин, мкмоль/л	112,4±3,1	138,4±3,1	121,2±1,5	144,0±3,2	121,5±2,9	153,4±1,5*
Мочевина, моль/л	8,3±2,5	9,8±2,7	8,9±2,3	8,1±2,1*	8,7±1,8	8,4±2,1*
Щелочная фосфатаза, U/L	52,6±0,9	69,2±1,2	67,9±3,5*	79,4±2,4*	63,4±2,1*	69,7±1,9
Триглицериды, ммоль/л	0,5±0,1	0,9±0,2	0,9±0,1*	0,6±0,5*	0,7±0,4*	0,8±0,7*
Кальций, ммоль/л	2,9±0,4	3,1±0,5	2,4±0,7*	2,9±0,3	2,3±0,8*	2,8±0,9*
Натрий ммоль/л	141,8±2,3	150,6±1,9	162,4±3,8*	179,1±2,8*	157,9±2,4	171,6±3,1*

Продолжение таблицы 8

Магний ммоль/л	0,9±0,7	1,1±0,9	0,8±0,8*	1,0±1,2*	1,1±0,7*	0,9±0,4
Хлор ммоль/л	113,8±2,8	121,7±2,1	115,6±1,9	118,3±2,1	110,9±8,6	119,2±2,5
Фосфор, ммоль/л	1,5±0,6	2,2±0,8	1,2±0,9*	1,8±0,4*	1,9±1,1*	2,1±1,1
Калий, ммоль/л	5,1±0,7	4,2±0,9	6,2±0,4*	4,4±0,9	5,4±0,7*	4,7±0,7*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – $p \leq 0,05$

У животных контрольных групп в отличие от опытных групп положительной динамики в период терапии не отмечали.

При длительном (более 7 суток) введении флекспрофена в период лечения у собак, и кошек отмечали: полиурию, полидипсию, тошноту и приступы рвоты, что приводило к ранней отмене препарата у ряда животных опытной группы.

Сравнительный анализ содержания электролитов в сыворотке крови плотоядных животных с признаками болевого синдрома разной степени тяжести показал, что в опытных группах в отличии от контрольных отмечается существенное повышение уровня натрия у собак с 148,1 ммоль/л до 162,4 ммоль/л в первой опытной группе и 157,9 ммоль/л в третьей опытной группе ($p \leq 0,05$) при не изменном уровне калия по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы, что может свидетельствовать об активации стрессовых систем и стрессассоциированным поражением внутренних органов.

Содержание кальция в сыворотке крови у животных с болевым синдромом ниже по сравнению с контрольными группами, что говорит о некоторых нарушениях нервно- мышечной передачи, так как ионы кальция принимают участие в передаче нервного импульса и поддержании мышечной сократимости.

Таблица 9 – Динамика биохимических показателей крови животных на 1 сутки лечения (n=102;M±m)

Показатель	1-я контрольная группа (собаки=17)	2-я контрольная группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=17)	2-я опытная группа (кошки=17)	3-я опытная группа (собаки=17)	4-я опытная группа (кошки=17)
Билирубин общий, мкмоль/л	6,8±0,9	7,2±1,6	9,2±0,8*	9,1±0,3*	6,2±0,6*	6,9±2,1
АЛТ, U/L	44,1±1,2	48,1±1,8	51,8±1,2*	38,3±2,1*	45,6±0,9	44,2±1,9*
АСТ, U/L	36,8±1,1	24,1±1,2	39,4±1,1*	34,2±1,1	38,6±1,7*	21,8±1,4*
Холестерол, ммоль/л	2,9±1,8	3,2±1,1	4,0±0,2*	3,8±1,4*	4,1±0,2*	2,9±0,7*
Белок общий, г/л	66,3±1,6	69,5±1,2	51,2,3±1,7*	54,6±2,5*	52,3±2,1*	55,6±1,6*
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,2	5,9±1,1	7,7±1,9*	6,9±1,3*	7,6±1,4*	6,2±1,8
Креатинин, мкмоль/л	119,4±2,2	133,4±2,1	129,2±2,1	150,0±1,2*	123,5±2,2	147,4±1,9*
Мочевина, моль/л	8,6±1,5	9,1±1,7	8,2±2,1	9,1±1,1	8,7±1,3	9,4±3,1
Щелочная фосфатаза, U/L	54,1±1,2	72,3±1,1	65,4±2,5*	81,2±1,4*	59,1±1,1*	71,8±2,9
Триглицериды, ммоль/л	0,7±0,2	0,8±0,1	0,8±0,1*	0,7±0,4	0,8±0,2	1,0±0,1*
Кальций, ммоль/л	3,1±0,1	2,9±0,4	2,2±0,6*	2,1±0,5*	2,0±0,3*	2,7±0,7
Натрий ммоль/л	140,9±2,1	148,3±1,7	162,1±2,6*	177,8±2,9*	158,1±1,9*	169,3±3,0*

Продолжение таблицы 9

Магний ммоль/л	0,8±0,9	1,2±0,7	0,9±0,3*	1,0±0,3*	0,7±0,4*	0,7±0,4*
Хлор ммоль/л	112,9±2,1	123±1,9	117,9±1,2	117,3±2,2	115,2±3,1	121,1±1,8
Фосфор, ммоль/л	1,5±0,4	2,1±0,4	1,0±0,9*	1,8±0,6*	2,1±1,0*	2,9±1,7*
Калий, ммоль/л	5,4±1,2	4,9±0,7	6,0±0,8*	4,9±0,2	5,5±0,3	4,7±0,8

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – $p \leq 0,05$

Таблица 10 – Динамика биохимических показателей крови животных на 3 сутки лечения (n=102; M±m)

Показатель	1-я контрольная группа (собаки=17)	2-я контрольная группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=17)	2-я опытная группа (кошки=17)	3-я опытная группа (собаки=17)	4-я опытная группа (кошки=17)
Билирубин общий, мкмоль/л	6,2±0,7	7,1±1,8	8,7±1,1*	8,9±0,4*	9,4±0,8*	8,9±1,1*
АЛТ, U/L	41,1±1,8	45,1±1,4	52,3±1,8*	41,1±1,1*	51,6±0,7*	48,2±1,1
АСТ, U/L	34,8±1,9	25,1±1,1	38,1±1,7*	36,6±1,2*	41,6±1,4*	24,8±1,8
Холестерол, ммоль/л	2,7±1,3	3,1±1,4	4,1±0,4*	3,0±1,1	5,3±0,1*	3,1±0,8
Белок общий, г/л	67,3±1,4	68,4±1,1	59,1±1,1*	53,2±1,5*	53,3±1,1*	57,6±1,8*
Глюкоза, ммоль/л	5,0±1,0	5,7±1,8	7,1±0,9*	6,5±1,5*	7,4±1,3*	6,3±1,9*
Креатинин, мкмоль/л	121,4±1,2	131,4±1,1	131,2±1,1	148,0±2,2*	143,8±1,2*	159,4±1,0*
Мочевина, моль/л	8,1±1,7	9,0±1,4	8,1±1,1	9,5±1,5	9,0±1,0*	11,4±2,2*

Продолжение таблицы 10

Щелочная фосфатаза, U/L	52,1±1,8	71,3±1,7	61,4±1,5*	80,2±1,8*	69,1±1,4*	88,8±2,0*
Триглицериды, ммоль/л	0,6±0,1	0,9±0,2	0,7±0,2*	0,6±0,8*	1,2±0,3*	1,1±0,1*
Кальций, ммоль/л	3,0±0,2	2,2±0,7	2,4±0,7*	2,2±0,4	2,3±0,4*	2,5±0,8*
Натрий ммоль/л	144,6±1,3	152,4±1,9	158,4±1,8*	175,3±1,3*	153,4±2,3	167,2±1,4*
Магний ммоль/л	0,9±0,7	1,1±0,3	0,9±0,5	1,1±0,4	0,8±0,2*	0,9±0,4*
Хлор ммоль/л	113,8±2,9	122,1±2,1	118,2±1,5	119,1±1,9	117,3±1,1	122,0±1,8
Фосфор, ммоль/л	1,4±0,6	2,5±0,5	1,5±0,7	1,7±0,8*	3,0±0,7*	2,1±1,8*
Калий, ммоль/л	5,3±1,3	4,7±0,7	5,9±0,8*	4,8±0,2	4,0±0,5*	3,7±0,4*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – $p \leq 0,05$

Таблица 11 – Динамика биохимических показателей крови животных на 7 сутки лечения (n=102; M±m)

Показатель	1-я контрольная группа (собаки=17)	2-я контрольная группа (кошки=17)	1-я опытная группа (собаки=17)	2-я опытная группа (кошки=17)	3-я опытная группа (собаки=17)	4-я опытная группа (кошки=17)
Билирубин общий, мкмоль/л	6,2±0,7	7,1±1,8	9,±1,6*	8,5±0,8*	18,3±0,4*	20,4±2,1*
АЛТ, U/L	41,1±1,8	45,1±1,4	51,1±1,4*	39,1±1,8*	64,6±0,3*	65,4±1,0*
АСТ, U/L	34,8±1,9	25,1±1,1	40,1±1,2*	28,1±1,2*	43,4±1,5*	31,8±1,2*
Холестерол, ммоль/л	2,7±1,3	3,1±1,4	4,0±0,6*	3,2±0,9	7,5±0,3*	6,2±0,4*
Белок общий, г/л	68,3±1,4	61,4±1,1	65,0±1,4	66,1±1,2	71,3±1,1	60,6±1,4

Продолжение таблицы 11

Глюкоза, ммоль/л	5,0±1,0	5,7±1,8	5,2±0,8	5,1±1,4*	4,7±1,2*	5,2±1,1*
Креатинин, мкмоль/л	121,4±1,2	131,4±1,1	134,2±1,9*	139,0±2,0	172,8±1,1*	189,4±1,5*
Мочевина, моль/л	8,1±1,7	9,0±1,4	8,0±1,0	8,5±1,8	11,4±1,0*	15,3±2,0*
Щелочная фосфатаза, U/L	52,1±1,8	71,3±1,7	63,4±0,5*	81,2±1,4*	80,1±1,2*	110,8±2,5*
Триглицериды, ммоль/л	0,6±0,1	0,9±0,2	0,8±0,1*	0,5±0,4*	1,8±0,3*	1,6±0,1*
Кальций, ммоль/л	3,0±0,2	2,3±0,7	2,6±0,4*	2,3±0,1	2,5±0,3*	2,3±0,7*
Натрий ммоль/л	145,1±1,2	151,1±2,4	144,1±2,3	161,4±2,1	142,3±2,2	164,2±1,1*
Магний ммоль/л	0,8±0,4	1,0±0,2	0,8±0,4	1,0±0,3	0,9±0,1	0,9±0,1*
Хлор ммоль/л	112,9±2,1	121,6±1,9	117,9±3,2	119,2±2,3	118,1±1,2	123,5±2,6
Фосфор, ммоль/л	1,4±0,6	2,5±0,5	1,1±0,8*	1,5±0,9*	4,5±0,7*	3,9±1,5*
Калий, ммоль/л	5,3±1,3	4,7±0,7	5,0±0,4	4,9±0,3	2,5±0,5*	2,9±0,6*

Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – $p \leq 0,05$

Содержание магния и хлора как в контрольной так и в опытных группах было на одинаковом уровне и находились в пределах референсных величин.

Отмечается также тенденция к повышению уровня глюкозы в опытных группах в отличие от контрольной.

По сниженному уровню общего белка в сыворотке крови у животных с болевым синдромом можно судить о происходящей перестройке метаболической активности с дальнейшим усилением катаболических реакций.

На основании проведенной оценки динамики биохимических показателей сыворотки крови животных с болевым синдромом можно сделать вывод, что для достижения максимальной эффективности препаратов с наименьшим количеством побочных эффектов необходимо комплексное применение препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен», что позволяет увеличить длительность применения габапентина и снизить срок применения флекспрофена [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Болевому синдрому, с неврологической симптоматикой, чаще подвержены собаки породы немецкая овчарка 27% и такса 16%, среди кошек – шотландская порода 20% в возрасте от 3 до 7 лет (46%) на фоне спондиломиелопатий – 21% и переломов позвоночного столба – 24 % случаев.

2. При диагностике неврологических расстройств, сопровождающихся болевым синдромом, наиболее информативными являются IL-4, IL-6, IFN-gamma. Так IL-4 был выше в ликворе у собак первой и второй опытных группах в 3,5 и 3,4 раза, у кошек в 4,3 и 4,6 раза, а в сыворотке крови в 6,4 и 3,9 раза у собак и 4,2 раза у кошек по сравнению с животными контрольной группы. IL-6 превышал показатели животных интактной группы в ликворе у собак первой и второй опытных групп в 7,5 и 7,0 раз, у кошек в 5,2 и 5,4 раза, а в сыворотке крови у собак в 8,5 и 8,6 раза и кошек в 7,1 и 7,8 раза. IFN-gamma был выше в ликворе у собак первой и второй опытных групп был в 3, 4 и 3, 0 раза, у кошек в 2,6 и 2,5 раза, в сыворотке крови в 4,8 и 3,7 раза у собак, а у кошек в 3,8 и 6,1 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Фактор некроза опухоли (TNF-alfa) для диагностики болевого синдрома малоинформативен.

3. Диагностическими маркерами болевого синдрома является нарушение электролитного обмена в сыворотке крови у собак и кошек. Отмечается существенное повышение уровня натрия с $138,2 \pm 3,7$ ммоль/л до $194 \pm 4,2$ ммоль/л, и снижение уровня кальция до $2,4 \pm 0,7$ ммоль/л у собак и до $2,3 \pm 0,8$ ммоль/л у кошек.

4. Результаты гематологических исследований показали, что применение препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен», как в монорежиме, так и при совместном их использовании, не оказывает существенного негативного влияния на органы гемопоэза и гомеостаз организма, что свидетельствует о безопасности их применения.

5. При 1 и 2 степени болевого синдрома терапевтическая эффективность достигается путем применения препарата «Габапентин» в, монорежиме, в дозах: при остром течении – у собак 20-35 мг/кг и 10-15 мг/кг у кошек до 7 дней, при хроническом течении – у собак в дозах 20-30 мг/кг и у кошек 10-15 мг/кг длительностью до 21 дня.

6. При 3 и 4 степени болевого синдрома максимальная терапевтическая эффективность препаратов с наименьшим количеством побочных эффектов достигается путем мультимодального применения препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» в дозах 45-60 мг/кг до 21 дня + «Флекспрофен» из расчета 2мг/кг до 5 дней, и у кошек- «Габапентин» в дозе 15-25 мг/кг до 21 дня + «Флекспрофен» 2 мг/кг до 5 дней.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

Полученные результаты рекомендуется шире использовать в диагностической и лечебной работе ветеринарного врача.

1. Рекомендуются ежедневный контроль и обязательная фиксация результатов исследований лечащего врача и наблюдений владельцев животных в общую (описательную) часть протокола неврологического обследования.

2. Препарат «Габапентин», в монорегиме, эффективен при 1 и 2 степени тяжести острого течения болевого синдрома у собак в дозе 20- 30 мг/кг, у кошек – 10- 15 мг/кг один раз в сутки длительностью до 7 дней; при 1 и 2 степени тяжести хронического болевого синдрома у собак в дозе 20-30 мг/кг и у кошек – 10- 15 мг на протяжении до 21 дня. Мультимодальное применение препаратов «Габапентин» и «Флексопрофен» эффективно при 3 и 4 степени острого и хронического течения болевого синдрома у собак – «Габапентин» в дозах 45-60 мг/кг до 21 дня + «Флексопрофен» из расчета 2мг/кг до 5 дней, и у кошек- «Габапентин» в дозе 15-25 мг/кг до 21 дня + «Флексопрофен» 2 мг/кг до 5 дней.

3. Результаты исследования могут быть использованы при выполнении научных исследований, в учебном процессе при подготовке специалистов, преподавателей - исследователей ветеринарного профиля, на курсах повышения квалификации ветеринарных врачей, при составлении рекомендаций в области ветеринарной медицины.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в результате исследований данные позволяют наметить направление для дальнейшего усовершенствования и обоснования диагностических и лечебных мероприятий у плотоядных с болевым синдромом разной степени тяжести.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баевский, Р.М. Математический, анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин// М.: Наука, 1984. – 218 с.
2. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева// М.: Медицина, 1997. – 236 с.
3. Беляев, Д.Г. Электрокожная сенсометрия. Индивидуальная реакция на электрическую индукцию боли / Д.Г. Беляев // Анестезиология и реаниматология. 1986. - №2 С.63 - 69.
4. Биккулова, Д.Ш. Боль и эмоции у детей в хирургической клинике / Д.Ш. Биккулова//Уфа, 2005. – 136 с.
5. Биккулова, Д.Ш. Проблемы службы острой боли / Д.Ш. Биккулова // Вестник интенсивной терапии. 2007. - №2. – С. 19-23.
6. Бояркин, М.В. Оценка адекватности анестезиологического пособия с помощью спектрального анализа синусового ритма сердца / М.В. Бояркин, А.Е. Вахрушев, В.Е. Марусанов// Анестезиология и реаниматология. 2003. - №4. – С.7-10.
7. Волчков, В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов// М.:МЕДпресс-информ, 2006. – 320 с.
8. Геодакян, Э.Г. Продленная эпидуральная аналгезия ропивакаинном у подростков / Э.Г. Геодакян, Л.Е. Цыпин // Анестезиология и Реаниматология. 2006. - №1. – С. 20-23.

9. Горобец, К.С. О проблеме послеоперационного обезболивания и перспективах его совершенствования / К.С. Горобец, Р.В. Гаряев // *Consilium-Medicum*. 2006. - №7. – С. 10-17.
10. Данилов, А.Б. Боль в спине / А.Б. Данилов// Избранные лекции по неврологии II. Под ред. В.Л. Голубева. М. – 2012. – С. 181–192.
11. Данилов, А.Б. Ксефокам (лорноксикам): возможности применения для лечения болевых синдромов/ А.Б. Данилов, С.Е. Гак //Болевой синдром (специальный выпуск). РМЖ. – 2011. – С. 37–39.
12. Калюжный, Л.В. Механизмы болевого возбуждения. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности / Л.В. Калюжный// - М.: Медицина, 1984. – С. 6-62.
13. Карамян, А.С. Обоснование применения современных лекарственных форм в терапии домашних животных / А.С. Карамян, Ю.А., Ю.А. Ватников, Л.И. Чумакова//В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии. МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина. – 2019. – С. 124-126.
14. Карамян, А.С. Обоснование применения современных лекарственных форм в терапии домашних животных/ А.С. Карамян, Ю.А. Ватников, Л.И. Чумакова // В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии. - МВА имени К.И. Скрябина». – 2019. – С. 124-126.
15. Карпенко, Л.Ю. Применение препарата «Габапентин» как средства успокоения кошек в предоперационном периоде /П.Д. Бохан, Л.Ю. Карпенко, С.Г. Атанасова, Т.А. Девянина// В сборнике трудов восьмой международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате Purina Partners. – 2018. – С. 27-31.
16. Карпов, И.А. Современные возможности оптимизации послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии / И.А. Карпов, А.М. Овечкин // *Боль*. 2005. - №1. – С. 15-20.

17. Кассиль, Г.Н. Наука о боли 2-е изд, / Г.Н. Кассиль// -М.: Наука, 1975. – 400 с.
18. Кириенко, П.А. Послеоперационная боль и аналгезия: опыт применения парацетамолсодержащих препаратов / П.А. Кириенко, М.И. Ширяев, А.А. Зикторов, Б.Р. Гельфанд // Хирургия. 2006. – Том 08, - № 1. – С. 12-16.
19. Кирячков, Ю.А. Компьютерный анализ variability ритма сердца. Новые возможности для анестезиолога и врачей других специальностей / Ю.А. Кирячков// Вестник интенсивной терапии. 2002. - №1. – С.3-8.
20. Клюкин, С.Д. Диагностика, основные причины, породная и возрастная предрасположенность собак и кошек к острой и хронической боли/ С.Д. Клюкин, В. В. Салаутин, Н. А. Пудовкин //Материалы 20-й национальной научно-практической конференции с международным участием по патологической анатомии животных. Башкирский ГАУ. Уфа, - 2020. – С.139-143.
21. Клюкин, С.Д. Динамика клинико- биохимических показателей крови при коррекции болевого синдрома препаратами «Габапентин» и «Флекспрофен»/ С.Д. Клюкин, В.В. Салаутин, Н.А. Пудовкин, С.Е. Салаутина//Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени. Н.Э. Баумана. – 2021. - № 245 – С. 76-82
22. Клюкин, С.Д. Динамика цитокиновой активности ликвора и сыворотки крови плотоядных с болевым синдромом/С.Д. Клюкин, В.В. Салаутин, С.В. Козлов, Н.А. Пудовкин, Д.С. Фролов//Аграрный научный журнал. – 2021. –№ 1. – С.52–55.
23. Ковалева, О.Н. Фактор некроза опухолей альфа и апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы/О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова// Харьков: Оригинал, - 2003. – 170 с.

24. Краснова, Т.Б. Лечение боли. Острая и хроническая боль/ Т.Б. Краснова //VetPharma. – 2017. - № 3 (37). – С. 74 – 76.
25. Крыжановский, Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Г.Н. Крыжановский// - М.:Медицина, 1980. – 360 с.
26. Кулёв А. Г. Влияние субарахноидальной блокады на вариабельность сердечного ритма у детей / А. Г. Кулёв, Ю. С. Александрович, Г. Э.Ульрих, Д. В. Заболотский // Анестезиология и реаниматология. – 2006. - №4. – С.64-67.
27. Кубергер, М.Б. Кардиоинтервалография (возможности и перспективы использования в педиатрии) / М.Б. Кубергер // Вопросы охраны материнства и детства. – 1984. - №4. – С. 7-10.
28. Любошевский, П.А. Эпидуральная анестезия и стресс ответ системы гемостаза при абдоминальных операциях высокой травматичности / П.А. Любошевский, Н.И. Артамонова, А.В. Забусов, И.Л. Денисенко // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2007. – Т. 1, - №4 – С.31 -37.
29. Лебедева, Р.Н. Контролируемая пациентом аналгезия как метод послеоперационного обезболивания / Р.Н. Лебедева, В.В. Никода // Анестезиология и реаниматология. 1996. - №1. – С. 66-68.
30. Лебедева, Р.Н. Проблема адекватного обезболивания в послеоперационном периоде / Р.Н. Лебедева, В. В. Никода, Р.Б. Маячкин // Анестезиология и реаниматология. - 1999. - №5. – С. 66-69.
31. Лебедева, Р.Н. Фармакотерапия острой боли / Р.Н. Лебедева, В.В. Никода//. М.: Аир-Арт, 1998. – 184 с.
32. Машковский, М.Д.Лекарственные средства./М.Д.Машковский// 15-е изд., перераб., испр.и доп. – М: ООО «Новая волна», - 2005. – 1200 с.:ил.

33. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам /Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова//. М.: Медицина, 1988. – 256 с.
34. Михайлович, В.А. Болевой синдром / В.А. Михайлович, Ю.Д. Игнатова// - Л.:Медицина, 1990. 336 с.
35. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения / В.М. Михайлов//. Иваново: Иван. Гос. Мед. академия, 2002. – 290 с.
36. Михельсон, В.А. Боль и новорожденный ребенок / В.А. Михельсон, Ю.В. Жиркова, А.Ф. Манерова // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - №1. – С.4-10.
37. Овечкин, А.М. Обезболивание и седация в послеоперационном периоде: реалии и возможности / А.М. Овечкин, Д.В. Морозов, И.П. Жарков // Вестник интенсивной терапии. – 2001. - №4. – С. 47-60.
38. Овечкин, А.М. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы / А.М.Овечкин, С.В. Свиридов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2006. – Том 1. – С. 61-75.
39. Овечкин, А.М. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины / А.М.Овечкин, Т.Л. Романова // Русский медицинский журнал. 2006. – Т. 14. - №10. – С. 865-871.
40. Овсянников, В.Г. С- реактивный белок при острой соматической боли у новорождённых и прозревших крыс/ В.Г.Овсянников, В.В. Алексеев, А.Е. Бойченко, Н.С. Алексеева, Н.А. Алексеева, М.В. Бликян, М.В. Абрамова //Цитокины и воспаление, - 2015. – Т.14.- №1. – С. 24-26.
41. Осипова, Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии / Н.А. Осипова // Анестезиология и реаниматология – 1998. - №5. – С.11-15.

42. Осипова, Н.А. Место парацетамола (Перфалгана) в мультимодальной послеоперационной анальгезии / Н.А. Осипова, В.В. Петрова, Ю.С. и др. // Русский медицинский журнал. 2006. – Т. 14. – С. 214-219.
43. Осипова, Н.А. Средства периферического и сегментарного уровней защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания / Н.А. Осипова и др. // Анестезиол. и реаниматол. – 2002. - №4. – С. 14-19.
44. Проворов, А.С. Каронтиноиды водно-дисперстной формы как стимуляторы липидного обмена в организме молодняка свиней /А.С. Проворов, С.В. Дежаткина, Н.А. Проворова //Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана, том. 206. – 2011. – С. 172-178.
45. Проворов, А.С. Углеводный обмен у поросят при использовании новых препаратов бета-каротина /А.С. Проворов, С.В. Дежаткина, Н.А. Проворова //Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана, том 206. – 2011. – С. 179-185.
46. Ражев, С.В. Постоянная эпидуральная инфузия лидокаин у детей в интра и послеоперационном периоде: Автореф. дис. .канд. мед. наук /С.В. Ражев; РГМУ. Москва, - 1993. – 20 с.
47. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю.Реброва//. М.: Медиа Сфера, - 2003. – 306 с.
48. Руденко, А.А. Клинико- биохимические параметры крови при остром гастроэнтерите у собак/ П.А. Руденко, А.А. Руденко, Ю.А. Ватников, В.И. Кузнецов, С.А. Ягников //Вестник КрасГАУ. – 2020. - № 7 (160). – С. 133-139.

49. Руденко, А.А. Цитокиновый профиль сыворотки крови у собак с эндокардиозом митрального клапана // Ветеринария. – 2017. - №10. – С. 49-55.
50. Руденко, А.А. Эффективность мультимодальной комбинированной аналгезии при терапии кошек, больных острым холангиогепатитом /А.А. Руденко, Ю.А. Ватников, А.А. Руденко, Е.В. Куликов, Д.С. Усенко, С.А. Ягников, В.И. Кузнецов, Е.А. Кротова// Вопросы нормативно – правового регулирования в ветеринарии. – 2020. - № 2. – С. 74-78.
51. Сотников, В.В. Диагностика и лечение остеоартроза / В.В. Сотников // Ветеринарный Петербург. – 2014. - №1. – С. 11-13.
52. Уваров, Д.Н. Эффективность парацетамола в раннем послеоперационном периоде при торакотомии / Д.Н. Уваров, Э.В.Недашковский // Consilium-medicum Хирургия. 2006. – Т.08, - №.2. – С.2-6.
53. Цыпин, Л.Е. Послеоперационное обезболивание у детей / Л.Е. Цыпин, И.Ф. Острейков, В .Л. Айзенберг//. - М.: Олимп, - 1999. – 208 с.
54. Шерстнев, С.В. Чтение рентгеновских снимков. Рентгенодиагностика травматических повреждений, заболеваний, инородных тел у кошки и собаки / С.В. Шерстнев // Филантроп. – 2002. – 118 с.
55. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев// - СПб: ВМА. - 2002. – 267с.
56. Ягников, С.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в стандарте лечения хромоты у собак/С.А. Ягников, О.А. Кулешова// Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2012. - № 3. – С. 6-13.

57. Ягников, С.А. Симптоматология и техника тестирования неврологических расстройств у собак / С. А. Ягников, Я. А. Кулешова // Ветеринарная клиника. – 2006. - № 11. – С. 25-29
58. . Gaukroger, P.B. Use of patient-controlled analgesia (PCA) in children / P.B. Gaukroger, D.P. Tomkins, J.H. van der Walt // J Pediatr Surg. 1988. – Vol. 23, - № 12. – P. 1227-1228.
59. Ahlers, O. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery / O. Ahlers, J. Lenze et al. / Br J Anaesth. 2008. – Vol. 101, - № 6. – P.781-787.
60. Adams, WH. Magnetic resonance imaging of the caudal lumbar and lumbosacral spine in 13 dogs (1990-1993)/ WH Adams, GB Daniel, AD Pardo, et al//Vet Radiol Ultrasound - 1995. - № 36(1). – P. 3–13.
61. Alahuhta, S. Ropivacaine: a new agent for epidural labour analgesia? / S. Alahuhta, T. I. Ala-Kokko // Acta Anaesthesiol. Scand. – 1998. – Vol. 42, № 8. – P. 887-889.
62. Alvares, D. Modelling the prolonged effects of neonatal pain / D. Alvares, C. Torsney, B. Beland // Progress in Brain Research. 2000. – Vol. 129. – P.365-373.
63. Anaesth. 2002. – Vol. 89, - № 3. – P. 409-423.
64. Anand, K.J. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior / K.J. Anand, F.M. Scalzo // Biol Neonate. 2000. – Vol. 77, №2. - P. 69-82.
65. Anand, K.J. Pain and its effects in the human neonate and fetus / K.J. Anand, P.R. Hickey // N Engl J Med. 1987. – Vol. 19 (21) – P.1321 -1329.

66. Anand, K.J. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response / KJ. Anand, W.G. Sippell, A. Aynsley-Green // *Lancet*. 1987. – Vol. 1. – P.62-66.
67. Anseloni, V. Ontogeny of analgesia elicited by non-nutritive suckling in acute and persistent neonatal rat pain models / V. Anseloni, K. Ren, R. Dubner, M. Ennis // *Pain*. 2004. – Vol. 109, - №3. - P. 507-513.
68. Antoni, F.A. Receptors mediating the CRH effects of vasopressin and oxitocin / F.A. Antoni // *AnnNYAcad Sci*. 1987. – Vol. 512. – P. 195-204.
69. Bartha, E. Could benefits of epidural analgesia following oesophagectomy be measured by perceived perioperative patient workload? / E. Bartha, A. Rudin, P. Flis-berg et al. // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008. – Vol. 52, - №10. – P.1313-1318.
70. Bhutta, A.T Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis / A.T. Bhutta, M.A.Cleves, P.H. Casey et al. // *JAMA*. 2002. – Vol. 288. – P.728-737.
71. Bahar, M. Self-administered nalbuphine, morphine and pethidine. Comparison, by intravenous route, following cholecystectomy / M. Bahar, M. Rosen, M.D.Vickers // *Anaesthesia*. 1985. – Vol. 40, № 6. – P. 529-532.
72. Banik, R.K. Spontaneous discharge and increased heat sensitivity of rat C-fiber nociceptors are present in vitro after plantar incision / R.K. Banik, T.J. Brennan // *Pain*. 2004. – Vol. 112(1-2). – P. 204-213.
73. Basbaum, A.I. Distinct neurochemical features of acute and persistent pain / A.I. Basbaum // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1999. – Vol. 6. – № 96(14). – P.7739-7743.

74. Behrman, R.E. Nelson Essentials of Pediatrics / R.E. Behrman, R.M. Kliegman, edited by W.E. Nelson//. Philadelphia: Saunders, 2002. – Vol. 1– P. 201-210.
75. Behrman, R.E. Nelson Textbook of Pediatrics / R.E. Behrman, R. Kliegman, edited by H.B. Jenson//. Philadelphia: Saunders, 2004. – 204 p.
76. Bellieni, C.V. Sensorial saturation: an effective tool for heel prick in preterm infants / C.V. Bellieni, G. Buonocore, A. Nenci // Biol Neonate. – 2001. – Vol. 80. – P.15-18.
77. Bijttebier, P. Vertommen H. The impact of previous experience on children's reactions to venepunctures / P.Bijttebier, H. Vertommen // J Health. Psychol. 1998. – Vol. 3. – P.39-46.
78. Bonica, J.J. The Management of Pain / J.J. Bonica. 2nd ed. – Vol. 1-2. – Philadelphia-London: Lea & Febiger, 1990. – Vol.1. – 958 P., Vol.2. – 2137 p.
79. Boucher, T. The onset of diffuse noxious inhibitory controls in postnatal rat pups: a C-Fos study / T. Boucher, E. Jennings, M. Fitzgerald // Neurosci Lett. 1998. – Vol. 257. – P.9-12.
80. Bournaki, M.C. Temperament and the response to pain. Is there a connection? / M.C. Bournaki // Infirm Que. 1997. – Vol. 5, - № 2. – P. 48-55.
81. Bromage, P.R. Epidural Analgesia / P.R. Bromage// Philadelphia: W.B. Saunders, 1978. – 218 p.
82. Brown, D.L. Management of postoperative pain: influence of anesthetic and analgesic choice / D.L. Brown, D.C. Mackey // Mayo Clin Proc. – 1993. – Vol. 68, №8. - P. 768-777.
83. Brown, D.N. Pain assessment in the recovery room / D.N. Brown // J Perio-per Pract. 2008. – Vol. 18, - № 11. – P. 480-489.
84. BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia. Second edition. – 2010: - P. 17-25.

85. Bujak-Gizycka. B. Beneficial effect of amantadine on postoperative pain reduction and consumption of morphine in patients subjected to elective spine surgery / B. Bujak-Gizycka et al.// *Pain Med.* – 2012 Mar: 13(3): - P. 459–465.
86. Buonocore, G. Neonatal Pain Suffering, Pain and Risk of Brain Damage in the Fetus and Newborn / G. Buonocore, C.V. Bellieni. Milan: Springer, 2008. – 170 p.
87. Bush, J.P. Children in Pain: Clinical and Research Issues from a Developmental Perspective / J.P. Bush, edited by S.W. Harkins// New York: Springer-Verlag, 1991. – 321 p.
88. Buttner, W. Analysis of behavioral and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies / W. Buttner, W. Finke // *Paediatric Anaesthesia.* 2000. – Vol.10. – P. 303-318.
89. Charnay, Y Distribution of enkephalin in human fetus and infant spinal cord: an immunofluorescence study / Y. Charnay, C. Paulin, F. Dray, P.M. Dubois // *J Comp Neurol.* 1984. – Vol. 223, - №3. – P. 415-23.
90. Charnay, Y. Distribution of substance P-like immunoreactivity in the spinal cord and dorsal root ganglia of the human foetus and infant / Y. Charnay, C. Paulin, J.A. Chayvialle, P.M. Dubois // *Neuroscience.* 1983. – Vol. 10, - № 1. – P. 41-55.
91. Carbajal, R. Crossover Trial of Analgesic Efficacy of Glucose and Pacifier in Very Preterm Neonates During Subcutaneous Injections / R.Carbajal // *Pediatrics.* 2002. – Vol. 110, - № 2. – P. 389 - 393.
92. Carlsson, K.H. Central analgesic effect of paracetamol manifested by depression of nociceptive activity in thalamic neurones of the rat / K.H. Carlsson, I. Jurna // *Neurosci Lett.* 1987. – Vol. 77, - №3. – P . 339-343.

93. Casey, K.L. Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain / K.L. Casey // *Prog Brain Res.* 2000. – Vol. 129. – P. 277-287.
94. Chacur, M. Snake venom components enhance pain upon subcutaneous injection: an initial examination of spinal cord mediators / M. Chacur, J.M. Gutierrez, E.D. Milligan // *Pain.* 2004. – Vol. 111(1-2). – P. 65-76.
95. Chambers, C.T. Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents / C.T. Chambers, G.J. Reid, P.J. McGrath // *Pain.* – 1996. – Vol. 68. – P.307-313.
96. Chambers, JN. Results of treatment of degenerative lumbosacral stenosis in dogs by exploration and excision/ JN Chambers, BA Selcer, JE Jr Oliver // *Vet Comp Orthop Traumatol.* - № 3. – P.130–133. – 1988.
97. Chambers, JN: Degenerative lumbosacral stenosis in dogs// *Vet Med Rep* - № 1(2). – P. 166–180. – 1989.
98. Chen, E. Pain-Sensitive Temperament: Does It Predict Procedural Distress and Response to Psychological Treatment Among Children With Cancer / E.Chen, M.G. Craske, E.R. Katz // *Journal of Pediatric Psychology.* 2000. – Vol. 25. - №.4. – P. 269-278.
99. Chrubasik, S. Регионарная анестезия и анальгезия в послеоперационном периоде / S. Chrubasik, J. Chrubasik // *Анестезиология и реаниматология.* 2000. - № 6 – P.48-52.
100. Coates JR: Urethral dyssynergia in lumbosacral syndrome// *Proceed 17 ACVIM Forum, Chicago.* – P. 299–302. – 1999.
101. Coggeshall, R.E. Afferent fibers in the ventral root / R.E. Coggeshall // *Neurosurgery.* 1979. – Vol. 4(5). – P.443-448.

102. Cohen, L. L. Evidence-based Assessment of Pediatric Pain / L. L. Cohen, K. Lemanek, R.L. Blount // *Journal of Pediatric Psychology*. 2008. – Vol. 33(9). – P.939-955
103. Crews, J.C. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures / J.C. Crews // *JAMA*. 2002. – Vol. 288. – P. 629632.
104. Cross, G. D. Comparison of two regional techniques for postoperative analgesia in children following herniotomy and orchidopexy / G. D. Cross, R. F. Barrett // *Anaesthesia*. 1987. – Vol. 42, - № 8. – P. 845-849.
105. Dahlquist, L.M. Preparing children for medical examinations: the importance of previous medical experience / L.M. Dahlquist, K.M. Gil, F.D. Armstrong // *Health Psychol*. 1986. – Vol. 5. – P. 249-259.
106. Danielsson, F. Surgical treatment of degenerative lumbosacral stenosis in dogs/ F Danielsson, L Sjostrom // *Vet Surg* - №28 (2). – P.91–98, - 1999.
107. Davis, K.D. The neural circuitry of pain as explored with functional MRI / K.D. Davis // *Neurol Res*. 2000. – Vol. 22, - №3. – P. 313-317.
108. De Risio, L. Predictors of outcome after dorsal decompressive laminectomy for degenerative lumbosacral stenosis in dogs: 69 cases (1987-1997)/ L De Risio, NJH Sharp, NJ Olby, et al// *J Am Vet Med Assoc* - № 219. – P. 624–628. – 2001
109. De Risio, L. Degenerative lumbosacral stenosis/ L De Risio, WB Thomas, NJH Sharp// *Vet Clin North Am*. - 2000.– №30. – P.111–132.
110. De Vito, V. Pharmacokinetic profiles of the analgesic flupirtine in dogs after the administration of four pharmaceutical formulations/ V. De Vito et al.// *Vet Anaesth Analg*. – 2014. – P. 10-18.
111. Delbos, A. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain / A. Delbos, E. Bocard // *J Pain Symptom Manage*. 1995. – Vol. 10, - №4. – P. 279-286.

112. Derrick, J.L. Transient femoral nerve palsy after ilioinguinal block / J.L. Derrick, C.S. Aun // *Anaesth Intensive Care*. 1996. – Vol. 24. – P. 115.
113. Dezhatkina, S.V. Use of nanostructured additive in turkey breeding okara / S.V. Dezhatkina, I.A. Nikitina, N.A. Lyubin, A.V. Dozorov, M.E. Dezhatkin, A.Z. Mukhitov, N.V. Sharonina, V.V. Akhmetova // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2019. – T. 10. – P. 143-148.
114. Dolin, S.J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data / S J. Dolin, J.N. Cashman, J.M. Bland // *Brit J*
115. Eisenbarth, H. Sensitization to bradykinin B1 and B2 receptor activation in UV-B irradiated human skin / H. Eisenbarth // *Pain*. 2004. – Vol. 110, - № 12. – P.197-204.
116. Eland, J. Minimising pain associated with prekindergarten intramuscular injections / J. Eland // *Issues in Comprehensive Paediatric Nursing*. – 1981. – Vol. 5. – P. 361-372.
117. Eland, J.M. Assessing pain in the critically ill child / J.M. Eland, J.A. Coy // *Focus Crit Care*. 1990. – Vol. 17, - № 6. – P.469-475.
118. Eland, J.M. Living with pain / J.M. Eland // *Nurs Outlook*. 1978. – Vol. 26, - № 7. – P.430-431.
119. Eland, J.M. Pain in children / J.M. Eland // *Nurs Clin North Am*. 1990. – Vol. 25, - №4. – P. 871-874.
120. Frigon, C. Bowel hematoma following an iliohypogastric-ilioinguinal nerve block / C. Frigon, R. Mai, T. Valois-Gomez et al. // *Pediatr Anesth*. 2006. – Vol. 16. – P. 993-996.
121. Fanurik, D. The relationship between children's coping styles and psychological interventions for cold pressor pain / D. Fanurik, J.L. Koh, M.L. Schmitz // *Pain*. 1993. – Vol. 53. – P.213-222.

122. Fava, M. Prolactin and stress / M. Fava, G. P. Guaraldi // *Stress Medicine*. -1987. – Vol. 3, - № 3. – P. 211-216.
123. Finley, G.A. Acute and Procedure Pain in Infants and Children / G.A. Finley, edited by P.J. McGrath // *Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP Press, 2001. – Vol.20, - № 5. – P. 111-116.
124. Fitzgerald, M. The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord / M. Fitzgerald, M. Koltzenburg//*Brain Res*. 1986. – Vol. 389, - № 1-2. – P.261-270.
125. Fitzgerald, M. The postnatal development of spinal sensory processing / M. Fitzgerald, E. Jennings // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. – Vol. 96. – P. 7719-7722.
126. Fleming, B.M. A survey of complications documented in a quality-control analysis of patient-controlled analgesia in the postoperative patient / B.M. Fleming, D.W. Coombs // *J Pain Symptom Manage*. 1992. – Vol. 7, - № 8. – P. 463-469.
127. Fluckiger, MA. A lumbosacral transitional vertebra in the dog predisposes to cauda equina syndrome/ MA Fluckiger, N Damur-Djuric, M Hassig, et al: // *Vet Radiol Ultrasound* - №47. – P. 39–44. – 2006.
128. Forfar, J.O. Child health services, today and tomorrow / J.O. Forfar // *Community Health (Bristol)*. 1973. – Vol. 4, - № 5. – P.261-267.
129. Forgeron, P.A. Pediatric pain prevalence and parents' attitudes at a cancer hospital in Jordan / P.A. Forgeron, G.A. Finley, M. Arnaout // *J Pain Symptom Manage*. 2006. – Vol. 31, - № 5. – P. 440-448.
130. Fouad, F.M. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method / F.M. Fouad, R.C. Tarazi, C.M. Ferrario et al. // *Am J Physiol*. – 1984. – Vol. 246, № 6. – P. 838-842.

131. Franck, L.S. Pain assessment in infants and children / L.S. Franck, C.S. Greenberg, B. Stevens // *Pediatr Clin North Am.* 2000. – Vol. 47. – P. 487-512.
132. Frayn, K.N. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis / K.N. Frayn // *Clin Endocrinology.* 1986. – Vol. 24. – P. 577-599.
133. Gambling, D.R. A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour / D.R. Gambling, P. Yu, C. Col // *Can J Anaesth.* – 1988. Vol. 35, № 3. – P. 249-254.
134. Gaukroger, P. B. Background infusion and PCA / P. Gaukroger, D. Tomkins, J. van der Walt // *Anaesth Intensive Care.* 1991. – Vol. 19, - № 1. – P. 134-135.
135. Gaukroger, P.B. Pain control in paediatric burns—the use of patient-controlled analgesia / P.B. Gaukroger, M.J. Chapman, R.B. Davey // *Burns.* 1991. – Vol. 17, - №5. – P. 396-399.
136. Gaukroger, P.B. Patient-controlled analgesia in children / P.B. Gaukroger, D.P. Tomkins, J.H. van der Walt // *Anaesth Intensive Care.* – 1989. – Vol. 17, - № 3. – P.264-268.
137. Gillespie, J. A. Patient-controlled analgesia for children: a review / J. A. Gillespie, N. S. Morton // *Pediatric Anesthesia.* 1992. – Vol. 2, - № 1. – P. 51-59.
138. Gitau, R. Fetal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Stress Responses to Invasive Procedures Are Independent of Maternal Responses / R. Gitau, N.M. Fisk, J.M. Teixeira // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. – Vol. 86. – P. 104-109.

139. Gitau, R. Human fetal and maternal corticotrophin releasing hormone responses to acute stress / R. Gitau, N.M. Fisk, V. Glover // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004. – Vol. 89, - №1. – P . 29-32.
140. Golianu, B. Non-pharmacological techniques for pain management in neonates / B. Golianu, E. Krane, J. Seybold // *Semin Perinatol.* 2007. – Vol. 31, - № 5. – P.318-322.
141. Goodenough, B. Unravelling age effects and sex differences in needle pain: ratings of sensory intensity and unpleasantness of venipuncture pain by children and their parents / B. Goodenough, W. Thomas, G.D. Champion // *Pain.* 1999. – Vol. 80. – P.179-190.
142. Goodman, J.E. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review / J.E. Goodman, P.J. McGrath // *Pain.* 1991. – Vol. 46. – P.247-264.
143. Grunau, R.E. Long-term consequences of pain in human neonates / R.E. Grunau, K.J. Anand, B. Stevens // *Pain in neonates* edited by P. McGrath. - 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. – P. 55-76.
144. Grunau, R.E. Pain expression in neonates: facial action and cry / R.E. Grunau, K.D. Craig // *Pain.* 1987. – Vol. 28. – P. 395-110.
145. Guay, J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. / J. Guay // *J Anesth.* 2006. – Vol. 20, - № 4. – P. 335-340.
146. Gunter, J.B. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children / J.B. Gunter, T. Gregg, A.M. Varughese et al. // *Anesth Analg.* 1999. – Vol. 89. – P. 647-649.
147. Hanss, R Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients? / R. Hanss, J. Renner, C. Ilies et al. // *Anaesthesia.* 2008. – Vol. 63, - № 2. – P. 129-135.

148. Hanna, F.Y. Lumbosacral osteochondrosis: radiological features and surgical management in 34 dogs// *J Small Anim Pract* - № 42. – P.272–278. – 2001.
149. Hansen, T.G. Patient-controlled analgesia in children / T.G. Hansen, S.W. Henneberg, P. Hole // *Ugeskr Laeger*. 1993. – Vol. 155, - № 6. – P.390-394.
150. Hefferan, M.P. Spinal nerve injury activates prostaglandin synthesis in the spinal cord that contributes to early maintenance of tactile allodynia / M.P. Hefferan, P. Carter, M. Haley // *Pain*. 2003. – Vol. 101, - № 1-2. – P.139-147.
151. Hernandez-Palazon, J. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery / J. Hernandez-Palazon, J.A. Tortosa, J.F. Martf-nez-Lage, D. Perez-Flores // *Anesth Analg*. 2001. – Vol. 92, - № 6. – P. 1473-1476.
152. Huerta, S. Atypical location of the ilioinguinal nerve during herniorrhaphy / S. Huerta // *Am J Surg*. 2009. – Vol. 197, - № 3. – P. 427-428.
153. Ireland, N. Heart rate variability in patients recovering from general anaesthesia / N. Ireland, J.Meagher, J.W. Sleight, J.D. Henderson // *Br J Anaesth*. 1996. – Vol. 76, - № 5. – P. 657-62.
154. Jamison, R.N. Assessment of postoperative pain management: patient satisfaction and perceived helpfulness / R.N. Jamison, M.J. Ross, P. Hoopman // *Clin J Pain*. 1997. – Vol. 13, - № 3. – P.229-236.
155. Janssens, L. Lumbosacral degenerative stenosis in the dog. The results of epidural infiltration with methylprednisolone acetate: a retrospective study/ L Janssens, Y Beosier, R Daems// *Vet Comp Orthop Traumatol* - №22(6). – P.486–491. – 2009.
156. Johnston, C.C. A survey of pain in hospitalised patients aged 4-14 years / C.C. Johnston, F.V. Abbott, K. Gray-Donald // *Clin J Pain*. 1992. – Vol. 8. – P.154-163.

157. Jöhr, M. Colonic puncture during ilioinguinal nerve block in a child / M. Jöhr, R. Sossai//Anesth Analg. 1999. –Vol. 88. – P. 1051-1052.
158. Jöhr, M. Pain treatment in neonates, infants and children—is the current treatment sufficient? / M. Jöhr // Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2004. – Vol. 39, - № 9. – P. 521-526.
159. Jones JC. Computed tomographic morphometry of the lumbosacral spine of dogs/ JC Jones, JC Wright, JE Bartels// Am J Vet Res - № 56(9). – P.1125–1132. – 1995.
160. Jones JC. Association between postoperative outcome and results of magnetic resonance imaging and computed tomography in working dogs with degenerative lumbosacral stenosis/ JC Jones, CM Banfield, DL Ward// J Am Vet Med Assoc - № 216(11). – P.1769–1774. – 2000 .
161. Jones, E.G. A pain in the thalamus / E.G.Jones // J Pain. 2002. – Vol. 3, - №2. – P. 102-104.
162. Jones, JC. Comparison between computed tomographic and surgical findings in nine large-breed dogs with lumbosacral stenosis/ JC Jones, DC Sorjonen, ST Simpson et al// Vet Radiol Ultrasound - № 37(4). – P.247–256. – 1996.
163. Jones, JC. Computed tomographic anatomy of the canine lumbosacral spine/ JC Jones, RE Cartee, JE Bartels//Vet Radiol Ultrasound - № 36(2). – P.91–99. – 1995.
164. Jones, JC. Effects of experimental nerve root compression on arterial blood flow velocity in the seventh lumbar spinal ganglion of the dog: measurement using intraoperative Doppler ultrasonography/ JC Jones, JA Hudson, DC Sorjonen et al// Vet Radiol Ultrasound - № 37(2). – P. 133–140. – 1996.
165. Joshi, G.P. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia / G.P. Joshi, F. Bonnet, R. Shah et al. // Anesth Analg. 2008. – Vol. 107, № 3. – P. 1026-1040.

166. Joshi, G.P. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation / G.P. Joshi//Anesthesiol Clin North America. 2005. – Vol. 23, - № 1. – P. 185-202.
167. Julius, D. Molecular mechanisms of nociception / D. Julius, A.I. Basbaum // Nature.-2001. – Vol. 413, - №. 6852. – P. 203-210.
168. Klinkenberg, A.V. Heart rate variability changes in pregnant and non-pregnant women during standardized psychosocial stress / A.V. Klinkenberg, U.M. Nater, A. Nierop et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. – Vol. 88, - № 1. – P. 77-82.
169. Knudsen, K. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers / K. Knudsen, S.M. Beckman, S. Blomberg // Br J Anaesth. 1997. – Vol. 78, - №5. – P. 507- 514.
170. Karling, M. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey / M. Karling, M. Renstrom, G. Ljungman // Acta Pediatr. 2002. – Vol. 91. – P. 660-66.
171. Kart, T. Postoperative pain management in children has improved, but can be further optimized / T. Kart, K. van der Laan, J. Crombach // Eur J Pediatr Surg. 1996. – Vol.6. – P.259-264.
172. Kay, S.M., Marple S.L. Spectrum Analysis: A modern perspective / S.M. Kay, S.L. Marple//Proc IEEE. 1981. – Vol. 69. – P.1380-1419.
173. Kehlet, H. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome / H. Kehlet, K.Holte // Br. J Anaesthesia. 2001. – Vol.87. – P. 62-72.
174. Kehlet, H. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery / H. Kehlet, D.W. Wilmore //Ann Surg. 2008. – Vol. 248, - № 2. – P.189-198.
175. Kehlet, H. Role of paracetamol in the acute pain management / H. Kehlet, M.U. Werner // Drugs. 2003. – Vol. 63, - № 2. – P. 15-22.
176. Kehlet, H. The stress response to surgery: release mechanism and the role of pain relief / H. Kehlet // Acta Chir. Scand. Suppl. 1989. – P. 22-28.

177. Kehlet, H. The Value of "Multimodal" or "Balanced Analgesia" in Postoperative Pain Treatment / H. Kehlet, J. Dahl // *B. Anesth Analg.* 1993. – Vol. 77. – P. 1048-1056.
178. Kluger, M.T. Patients' expectations of patient-controlled analgesia / M.T. Kluger, H. Owen // *Anaesthesia.* 1990. – Vol. 45, - № 12. – P. 1072-1074.
179. Krechel, S.W. Cries: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability / S.W. Krechel, J. Bildner // *Pediatr Anaesth.* – 1995. – Vol. 5. – P.53-61.
180. Kreitzer, J.M. Safety of PCA devices / J.M. Kreitzer, L.P. Kirschenbaum, J.B. Eisenkraft // *Anesthesiology.* 1989. – Vol. 70, - № 5. – P.881.
181. Kroin, J.S. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain / J.S. Kroin// *Asokumar Buvanendran.* – 2009. – P. 12-16.
182. Kundra, P. Effect of needle insertion site on ilioinguinal-iliohypogastric nerve block in children / P. Kundra, T. Sivashanmugam, M. Ravishankar // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006. – Vol. 50, - № 5. – P. 622-666.
183. Lang, J.A sacral lesion resembling osteochondrosis in the German shepherd Dog/ J Lang, H Häni, P Schawalder// *Vet Radiol Ultrasound* - № 33(2). – P. 69–76. – 1992.
184. Lechat, P. Paracetamol. Present status of knowledge in 1989 / P. Lechat, R. Kisch // *Therapie.* 1989. – Vol. 44, - № 5. – P. 337-54.
185. Lehmann, K.A. On-demand analgesia with tramadol in bilateral multiple rib fractures / K.A. Lehmann, U. Rehme, H. Dworzak // *Dtsch Med Wochenschr.*- 1984. – Vol. 109, - № 38. – P.1449-1450.
186. Levine, GJ. Evaluation of the association between spondylosis deformans and clinical signs of intervertebral disk disease in dogs: 172 cases (1999-2000)/ GJ Levine, JM Levine, MA Walker, et al// *J Am Vet Med Assoc* - 2006. – 228 p.
187. Li, Q. Effect of general and epidural anesthesia on autonomic nervous system / Q. Li, L.Guan, J. Jiang // *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2003. – Vol. 35, - № 2. – P. 191-194.

188. Licker, M. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery / M. Licker, A. Spiliopoulos, J.M. Tschopp // *Br J Anaesth.* 2003. – Vol. 91, - № 4. – P. 525-531.
189. Lloyd-Thomas, A.R. Lloyd-Thomas A.R. Modern concepts of paediatric analgesia / A.R. Lloyd-Thomas//*Pharmacol Ther.* 1999. – Vol. 83, - № 1. – P. 1-20.
190. Lowery, C.L. Neurodevelopmental changes of fetal pain / C.L. Lowery, M.P. Hardman, N. Manning // *Semin Perinatol.* 2007. – Vol. 31, - №5. – P.275-82.
191. Lynch, M.E. Intravenous adenosine alleviates neuropathic pain: a double blind placebo controlled crossover trial using an enriched enrolment design / M.E. Lynch, A.J. Clark, J. Sawynok // *Pain.* 2003. – Vol. 103, 1-2. – P. 111-117.
192. Lyubin, N.A. Application of sedimentary zeolite in dairy cattle breeding/ N.A. Lyubin, S.V. Dezhatkina, V.V. Akhmetova, A.Z. Muchitov, M.E. Dezhatkin S.R. Zyalalov// *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences.* – 2020. - № 1 (97). – C. 113-119.
193. Mancina, G. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings / G. Mancina, A. Ferrari, L. Gregorini et al. // *Circ Res.* 1983. – Vol. 53, - №1. – P.96-104.
194. Manworren, R.C. Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale / R.C. Manworren, L.S. Hyman // *Pediatr Nurs.* 2003. – Vol. 29. – P. 140-146.
195. Mattoon, JS. Quantitative survey radiographic evaluation of the lumbosacral spine of normal dogs and dogs with degenerative lumbosacral stenosis/ JS Mattoon, PD Koblik// *Vet Radiol Ultrasound.* - 1993. - № 34(3). – P. 194–206.
196. Mehmet, O. Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children /

O.Mehmet, U.Hakki, T.Ulku et al. // *Pediatric Anesthesia*. 2005. – Vol. 15, - №11. – P. 979-984.

197. Morgan, JP. Lumbosacral transitional vertebrae as a predisposing cause of cauda equina syndrome in German shepherd dogs: 161 cases (1987-1990)/ JP Morgan, A Bahr, CE Franti et al// *J Am Vet Med Assoc* - № 202(11). – P. 1877–1882. – 1993.

198. Morgan, JP. Cauda equina syndrome in the dog: radiographic evaluation/ JP Morgan, CS Bailey// *J Small Anim Pract* - № 31. – P. 69– 77. – 1990.

199. Morgan, JP: Transitional lumbosacral vertebral anomaly in the dog: a radiographic study, *J Small Anim Pract* - № 40(4). – P. 167–172. – 1999.

200. Ness, MG: Degenerative lumbosacral stenosis in the dog: a review of 30 cases// *J Small Anim Pract* - № 35. – P.185–190. – 1994.

201. Oliver, JE Jr. Cauda equina compression from lumbosacral malarticulation and malformation in the dog/ JE Jr Oliver, RR Selcer, S Simpson// *J Am Vet Med Assoc* - № 173(2). – P. 207–214. – 1978.

202. Palmer, RH. Canine lumbosacral diseases. Part I. Anatomy, pathophysiology, and clinical presentation/ RH Palmer, JN Chambers// *Compend Contin Educ Pract Vet* - № 13(1). – P. 61–69. – 1991.

203. Palmer, RH. Canine lumbosacral diseases. Part II. Definitive diagnosis, treatment, and prognosis/ RH Palmer, JN Chambers// *Compend Contin Educ Pract Vet* - № 13(2). – P. 213–222. – 1991.

204. Pomeranz, M. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis / M. Pomeranz, R.J.B. Macaulay, M.A. Caudill et al. // *Am J Physiol*. 1985. – Vol. 248. – P. 151-153.

205. Rusbridge, C. Feline orofacial pain syndrome/ C. Rusbridge, N. Heath, W. Johnson, D. A. Gunn-Moore// *Proceedings of the 15th annual symposium of the European society of veterinary neurology, Philadelphia, J Vet Intern Med*, - 2002. – 246 p.

206. Shimoda, T. Ilioinguinal/iliohypogastric nerve block for pediatric inguinal herniorrhaphy; evaluation of the dose of ropivacaine / T. Shimoda, N. Sasaoka, A. Yamaguchi et al.//Masui. 2004. – Vol. 53, - № 11. – P. 1259-1262.
207. Schug, S.A. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain / S.A. Schug, D.A. Sidebotham, M. McGuinnety et al. // Anesth Analg. – 1998. Vol. 87, № 2. – P. 368-372.
208. Schmid, V. Measurements on the lumbosacral junction in normal dogs and those with cauda equina compression/ V Schmid, J Lang//J Small Anim Pract - №34(9). – P.437–442. – 1993.
209. Selcer, BA. Epidurography as a diagnostic aid in canine lumbosacral compressive disease: 47 cases (1981-1986)/ BA Selcer, JN Chambers, K Schwensen et al// Vet Comp Orthop Traumatol - №3. – P.97–103. – 1988.
210. Shlenkina T.M. The use of sedimentary zeolite for fattening pigs/ T.M. Shlenkina, N.A. Lyubin, S.V. Dezhatkina, E.V. Sveshnikova, A.N. Fasahutdinova, M.E. Dezhatkin// Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. 2019. N 12 (96). C. 287-292.
211. Sisson, AF. Diagnosis of cauda equina abnormalities by using electromyography, discography, and epidurography in dogs/ AF Sisson, RA LeCouteur, JT Ingram et al: //J Vet Intern Med - № 6(5). – P. 253–263. – 1992.
212. Starling, J.R. Diagnosis and treatment of genitofemoral and ilioinguinal entrapment neuralgia / J.R. Starling, B.A. Harms, M.E. Schroeder, P.L. Eichman // Surgery. 1987. – Vol. 102, - №4. – P. 581-586.
213. Steffen F. A follow-up study of neurologic and radiographic findings in working German shepherd dogs with and without degenerative lumbosacral stenosis/ F Steffen, K Hunold, G Scharf et al//J Am Vet Med Assoc - № 231(10). – P.1529–1533. – 2007.

214. Suwankong, N. Review and retrospective analysis of degenerative lumbosacral stenosis in 156 dogs treated by dorsal laminectomy/ N Suwankong, BP Meij, G Voorhout et al// *Vet Comp Orthop Traumatol* - № 21(3). – P.285–293 – 2008.
215. Thayer, J.F. Heart rate variability during exercise in the horse / J.F. Thayer, A.W. Hahn, M.A. Pearson et al. // *Biomed Sci Instrum*. 1997. – Vol. 34. – P. 246-251.
216. Tilley, L.P. Manual of Canine and Feline Cardiology/ L.P. Tilley, F.W.K. Smith, M.A. Oyama// *Sleeper*. 4th Ed. Philadelphia: Saunders - Elseiver Inc. – 2008. – P. 443.
217. Ushiyama, T. Analysis of heart rate variability as an index of noncardiac surgical stress / T. Ushiyama, K. Mizushige, H. Wakabayashi et al. // *Heart Vessels*. 2008. – Vol. 23,№ 1. – P. 53-59.
218. Walder, B. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain / B. Walder, M. Schafer, I. Henzi, M. Tramer // *Acta Anaes-thesiologica Scandinavica*. - 2001. – Vol. 45, - № 7. – P. 795-804.
219. Watt, PR: Degenerative lumbosacral stenosis in 18 dogs//*J Small Anim Pract* - № 32(3). – P.125–134. – 1991.
220. Weintraud, M. Ilioinguinal iliohypogastric blocks in children: where do we administer the local anesthetic without direct visualization? / M. Weintraud, P. Marhofer, A. Bosenberg et al. // *Anesth Analg*. 2008. – Vol. 106, - № 1. – P. 89-93.
221. Wright, JA: Spondylosis deformans of the lumbo-sacral joint in dogs// *J Small Anim Pract* - 1980. - № 21(1). – P.45–58.
222. Yardeni, I.Z. Comparison of postoperative pain management techniques on endocrine response to surgery: a randomised controlled trial / I.Z. Yardeni, Y. Shavit, H. Bessler et al. // *Int J Surg*. 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 239-243.

223. Yildiz, K. Comparison of patient-controlled analgesia with and without a background infusion after appendicectomy in children / K. Yildiz, E. Tercan, K. Dogru et al. //Paediatric Anaesthesia. 2003. – Vol. 13, - №5. – P. 427-431.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

EFNS- Европейская федерация неврологических обществ

NMDA- ионотропный рецепторглутамата

PB- фенobarбитал

TPRV- ванилоидный рецептор

WSAVA- всемирная ветеринарная ассоциация мелких домашних животных

АКТГ- Адренокортикотропный гормон

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АСТ- аспаратаминотрансфераза

ВАШ- визуально аналоговая шкала

ГАМК- гамма- аминомасляная кислота

ГГТ- Гамма-глутамилтрансфераза

ДИ- доверительный интервал

ИЛ- интерлейкин

НПВС- Нестероидные противовоспалительные средства

ОР- относительный риск

ПГЕ- простогландин Е

СОЭ- скорость оседания эритроцитов

ФНО- фактор некроза опухоли

ЦНС- центральная нервная система

ЦОГ- циклооксигеназы

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Аллодиния – боль вследствие воздействия раздражителей, обычно её не вызывающих. Термические или механические повреждения часто приводят к аллодинии в месте повреждения.

Антиконвульсанты – фармацевтические препараты противосудорожного действия, применяемые для лечения эпилепсии, купирования мышечных судорог различного происхождения.

Боль – генетически заложенное тягостное ощущение, которое возникает под воздействием внутренних и внешних раздражителей

Гипералгезия – аномально высокая чувствительность организма к болевым стимулам. Если боль возникает в зоне первичного повреждения, то такую гипералгезию называют первичной.

Животные интактные – лабораторные животные, не подвергавшиеся каким-либо экспериментальным воздействиям.

Медиаторы воспаления – вещества, которые образуются и в норме, но только в небольших, физиологических концентрациях. Значение медиаторов воспаления – регуляция функций на клеточном и тканевом уровне.

Миелография – рентгеноконтрастное исследование ликворопроводящих путей спинного мозга. Диагностика опухолей спинного мозга, грыж межпозвоночных дисков, хронических спинальных арахноидитов и других патологических процессов.

Нейропатическая боль – это вид боли, который, в отличие от обычной боли, возникает не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе

Нейропатия – заболевание нервной системы, носящее не воспалительный характер, и может прогрессировать из-за поражения или истощения нервных клеток.

Острая боль – сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма.

Ультрасонография – наиболее распространенная диагностическая процедура, которая предназначена для получения четкого изображения глубоких структур внутренних органов тела.

Хроническая боль – болевой синдром, который в течение определенного периода времени приносит дискомфорт пациенту.

Цитокины – низкомолекулярные регуляторные белки или гликопротеины, секретируемые иммунными клетками (моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, клетками-киллерами и т.д.)

ПРИЛОЖЕНИЯ



Протокол неврологического осмотра

Общая часть

Дата последней, известной наверняка, вакцинации от бешенства:
«_»_____202_г.

Динамика процесса: *улучшение, неизменность, ухудшение,*
на протяжении: _____ дней, недель, месяцев, лет

Реакция на стероиды: *улучшение, неизменность, ухудшение*

Реакция на антибиотики: *улучшение, неизменность, ухудшение*

Температура: _____ °С.

Настроение: *нормальное, возбуждённое, слегка угнетённое, сильно угнетённое, ступор кома*

Припадки: *нет, тонические, клонические*
в сознании, без сознания, с мочеиспусканием/дефекацией

Другие _____ особенности _____ поведения:

Дрожь: *нет, крупная, мелкая, «дрожь намерения», всего тела, только в*

Положение тела: *нормальное, наклонённое/изогнутое, направо/налево*

При ходьбе на 4-х конечностях походка: *нормальная, неустойчивая, скованная,*

постоянно поворачивает/падает, направо/налево

Атаксия, подволакивание конечности, постановка лапы на тыльную сторону,
другое _____

наблюдается в: *правой грудной, левой грудной, правой тазовой, левой тазовой*

Голову держит: *нормально, не поднимает, наклоненной/повернутой, направо/налево*

Генерализованная атрофия мышц: – +

Боль при наклоне головы: *нет, есть, при наклоне вверх/вниз/, вправо/влево*

Боль при давлении на шею/спину: _____ – _____ + _____ в районе

Рефлекс панникулуса (T2-L7): *нормальный, пропадает*
справа _____ на _____ уровне

слева _____ на _____ уровне

Положение и тонус хвоста: *в норме, постоянно напряжён/расслаблен*

Влияние хвостом: *сознательное, бессознательное, отсутствует*

Анальный рефлекс (S1-S3): + –

Мочевыводящая система: *мочеиспускание произвольное/непроизвольное,*

мочевой пузырь полный/пустой
 Поверхностная чувствительность: + –
 на следующих участках:
 Другие тесты и анализы:

Исследование головы

Судорожные приступы (Д/Н)	Ментальный статус
Прижимание головы(Д/Н)	Поворот головы (описание)
Нескоординированные движения головой или тремор головы(Д/Н)	Наклон головы(Д/Н и направление)

Исследование черепно-мозговых нервов

	Слева	Справа		Слева	Справа
Обоняние (Д/Н)			Рефлекс угрозы (Д/Н)		
Зрение (Д/Н)			Средний размер зрачка (Д/Н)		
Мидриаз (Д/Н)			Миоз (Д/Н)		
Прямой зрачковый рефлекс(Д/Н)			Содружественный зрачковый рефлекс(Д/Н)		
Страбизм (косоглазие) и направление(Д/Н)			Позиционный страбизм (Д/Н)		
Птоз (Д/Н)			Энофтальм (Д/Н)		
Ретракция глазного яблока(Д/Н)			Интраназальная чувствительность(Д/Н)		

Атрофия височной/ жевательной мышцы(Д/Н)			Тонус челюсти (Н/С/О/У)		
Диапазон движения челюстей (Н/С/О/У)			Рефлекс век, ушной рефлекс и щечный рефлекс (Н/С/О/У)		
Нормальный нистагм (Д/Н)			Самопроизвольный нистагм(Д/Н)		
	сле ва	спра ва		сле ва	спра ва
Нистагм положения (Д/Н)			Слух (Д/Н)		
Глотание (Д/Н)			Регургитация (Д/Н)		
Изменение голоса (Д/Н)			Стридор (Д/Н)		
Атрофия трапециевидной мышцы(Д/Н)			Атрофия языка (Д/Н)		
Обследование шеи и грудных конечностей			Обследование спины, тазовых конечностей, ануса и хвоста		
	сле ва	спра ва		сле ва	спра ва
Постуральные рефлексы					
Прыжки (Н/С/О/У)			Прыжки (Н/С/О/У)		
Осознанная проприорецепция(Н/С /О/У)			Осознанная проприорецепция(Н/С /О/У)		
Спинальные рефлексы					
			Коленной чашечки (Н/С/О/У)		
Двухглавой мышцы плеча(Н/С/О/У)			Икроножный (Н/С/О/У)		
Трехглавой мышцы плеча(Н/С/О/У)			Краниальной большеберцовой мышцы (Н/С/О/У)		

Лучевого разгибателя запястья (Н/С/О/У)			Седалищного нерва(Н/С/О/У)		
Сгибателя (Н/С/О/У)			Сгибателя (Н/С/О/У)		
Перекрестный разгибателя (Н/С/О/У)			Перекрестный разгибателя (Н/С/О/У)		
			Анальный (Н/С/О/У)		
			Хвоста (Н/С/О/У)		
Разное					
	Слева	Справа		Слева	Справа
Рефлекс Бабинского (Д/Н)			Рефлекс Бабинского (Д/Н)		
Атрофия мышц (Д/Н, локализация)			Атрофия мышц (Д/Н, локализация)		
			Самостоятельное мочеиспускание (Д/Н)		
			Произвольные движения хвостом (Д/Н)		
Болевая чувствительность					
	Слева	Справа		Слева	Справа
Боль в области шеи (Д/Н)			Боль в области спины (Д/Н)		
Поверхностная чувствительность (Д/Н)			Поверхностная чувствительность (Д/Н, локализация)		
Глубокая болевая чувствительность (Д/Н)			Кожный рефлекс туловища (рефлекс панникулита) (Д/Н, локализация)		
			Глубокая болевая чувствительность (Д/Н)		

Заключение

Тяжесть повреждений: *легкие, умеренные, тяжелые*

Локализация повреждения:

Степень неврологического дефицита (максимальная): 0 1 2 3 4

Дифференциальные диагнозы:

Комментарии:

Условные обозначения: «+» в норме или усиленный; «-» отсутствует или ослабленный; Л=лево; П=право; Д=да; Н=нет; Н/С/О/У: Н= в норме, С=замедлен, снижен или ослаблен, О=отсутствует, У=усилен

ООО «ВЕТЕРИНАРНАЯ КОРПОРАЦИЯ»
Ветеринарная клиника «ПУЛЬС»
г. Волгоград, ул. КИМ, 7а, тел.: 8(8442)438808
ИНН 3460057844, ОГРН 1153443011622

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ООО «ВЕТЕРИНАРНАЯ КОРПОРАЦИЯ», и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Директор ООО «ВК»

14.12.2019г



Г.П. Клюкин



Индивидуальный
предприниматель Воронцова
Ольга Андреевна

ОГРНИП 311583811500011 ИНН 583801471629
ОКПО 0177648023 Юр. адрес: 442962
Пензенская область, г. Заречный, ул. Адмирала
Макарова, д. 19 тел. 89272895901

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ИП Воронцовой О.А. ветеринарная клиника «Планета Зоо», и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Индивидуальный предприниматель



О.А. Воронцова

30.12.2019



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габалентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность в ветеринарной клинике «Айболит – сервис» (г. Пенза, ул. Рахманинова,9) и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Руководитель организации

ИП Шутова Татьяна Игоревна



12 декабря 2019г.

Центр красоты и здоровья животных «Зоостиль»
ИП Горинский В.И. ИНН 343501445987
ОГРН 312345501800075
Свидетельство о регистрации специалиста в
области ветеринарии №126
г. Волгоград ул. Рыкачева, 24
тел. +7(937)727-85-85

17 декабря 2019 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Ключину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габалентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ЦКЗЖ «Зоостиль», и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Руководитель ЦКЗЖ «Зоостиль»
ветеринарный врач,
кандидат ветеринарных наук



Горинский В.И.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ООО «ВЕТСТОМ», г.Москва ул. Большая Почтовая 34 строение 12 и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Заместитель главного ветеринарного врача
ВК «Чеширский кот»

А.А. Кулешов

20 января 2020 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, анатомия животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.П. Вавилова» Клякшину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габанеттин» и «Флексипрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ФКОУ ВО Пермского института ФСНН России, по направлению подготовки 36.03.02 Зоотехния, ведомственная специализация: кинология. Используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Профессор кафедры зоотехнии,
доктор ветеринарных наук,
майор внутренней службы

17.02.2020



О.В. Кочетова

ФГБОУ ВО СГАУ УНЦ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ ГОСПИТАЛЬ
Г. САРАТОВ В. САДОВАЯ 220
Т: 877-567 323-500

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность УНЦ «Ветеринарный госпиталь», и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Директор
УНЦ «Ветеринарный госпиталь»



А.С. Рыжлов

16 декабря 2019 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клокину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габалентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ООО «Энгельсская Ветеринарная Клиника» (Саратовская область, г.Энгельс, ул. Телеграфная, д.81) , и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Главный ветеринарный врач ООО «ЭВК»,
кандидат ветеринарных наук



И.Г. Корчагина

16.12.2019 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ООО «Ветлюкс» (г. Санкт-Петербург, ул. 5-я Красноармейская д. 17), и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Главный ветеринарный врач ООО «Ветлюкс»
кандидат ветеринарных наук



Якимчук Е.А.
12.01.2020г.

<p>Ветеринарная клиника "КРОШКА ЕНОТ" ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬ ВОТРИН СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ 142290, Московская область, г. Пушкино, микрорайон «Д», д.19, кв. 13 ИНН №580311922676, р/с№ 40802810102141000984 в ПАО «УРАЛСИБ», г. Москва тел. 8(4967)33-13-72, e-mail: vetvot@mail.ru</p>
<p>г. Пушкино, м-н «Д», д. 2а торговый центр, 2 этаж. Круглосуточно. Тел. 8 (4967) 33-13-72, 8 (906) 065-01-41 г. Серпухов, Московское шоссе, дом 51 с 10:00 до 21:00. Тел. 8 (4967) 76-53-55, 8(905) 560-06-08</p>

СПРАВКА

Дана аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ветеринарной клиники «КРОШКА ЕНОТ», и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Главный врач



Вотрин Сергей Владимирович

ИП Деревянченко В.В.
ветеринарная клиника "Animals"
400007, г. Волгоград, ул. Чистовозёрная д.4
тел. 8 (8442) 27-27-47, +7-904-431-32-39
ОГРН 307345903800077 ИНН 344223232609

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Клюкину Сергею Дмитриевичу в том, что результаты его научных исследований по оценке терапевтической эффективности препаратов «Габалентин» и «Флекспрофен» при болевом синдроме у плотоядных, внедрены в практическую деятельность ветеринарной клиники "Animals" ИП Деревянченко В.В. и используются при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при остром и хроническом болевом синдроме у плотоядных.

Кандидат ветеринарных наук, заведующий в/к "Animals"
Деревянченко Владимир Владимирович



13.12.2019 г.



ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова
Факультет ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий



ДИПЛОМ

III степени

Награждаются:

*Клюкин Сергей Дмитриевич, ассистент
Салаутин Владимир Васильевич, д.в.н, профессор*

*за доклад на конференции профессорско-преподавательского состава и аспирантов по итогам научно-исследовательской, учебно-методической и воспитательной работы за 2019 год на тему:
«Этиологическая структура, породная и возрастная предрасположенность собак и кошек к нейропатической боли»*

*И.о. декана факультета ветеринарной медицины,
пищевых и биотехнологий*



*О.М. Попова
21.02.2020 г.*









ДИПЛОМ

II степени

награждается

аспирант

ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова

Клюкин Сергей Дмитриевич

*за победу в номинации «Биологические науки»
на II этапе Всероссийского конкурса
на лучшую научную работу
среди студентов, аспирантов и молодых ученых
высших учебных заведений*

*Министерства сельского хозяйства
по Приволжскому федеральному округу*

Ректор

ФГБОУ ВО Вятская ГСХА

Е.С. Симбирских

14-17.04.2020 г.

г. Киров

