

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Саратов – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова»

Научный руководитель: **Салаутин Владимир Васильевич,**
доктор ветеринарных наук, профессор

Официальные оппоненты: **Руденко Андрей Анатольевич,**
доктор ветеринарных наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Московский университет
пищевых производств», профессор
кафедры «Ветеринарная медицина»,
г. Москва

Карамян Арфеня Семёновна,
кандидат ветеринарных наук, доцент
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доцент департамента
ветеринарной медицины, г. Москва

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Донской государственный
технический университет», г. Ростов-на-
Дону

Защита диссертации состоится «__»_____2021 г. в 12-00 часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, УК № 3, диссертационный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ и на сайте www.sgau.ru

Отзывы на автореферат направлять ученому секретарю диссертационного совета Д 220.061.01 по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, д.1, Саратовский ГАУ; e-mail: vetdust@mail.ru

Автореферат разослан «__»_____2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А. В. Егунова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Купирование неврогенных болей - трудный, не всегда поддающийся коррекции процесс, из-за отсутствия научно-обоснованного алгоритма применения лекарственных средств. Сведения о фундаментальных механизмах боли носят фрагментарный характер, а арсенал терапевтических средств, несмотря на кажущееся их многообразие, ограничен несколькими классами препаратов (Баринов А.Н., Мурашко Н.К., 2013; Сороговец А.И., Зубарева А.Д., 2019).

Самой популярной схемой обезболивания в ветеринарной медицине является использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Когда данные препараты становятся неэффективными, то прибегают к назначению опиоидных анальгетиков (Давыдов О.С., Данилов А.Б., 2007; Карамян А.С., Ватников Ю.А., 2019; S.M. Crain, K.F. Shen, 2000).

Несомненно, в каждой из существующих методик коррекции болевого синдрома есть свои плюсы и минусы, но на сегодняшний день, нет единой схемы в решении данной проблемы.

Использование антиконвульсантов в комбинации с НПВП («Габапентин» и «Флекспрофен») снижают вероятность развития хронического болевого синдрома (Ефременко И.В., 2010; Овечкин А.М., 2016, Сотников В.В., 2018; Tellegen Anna R., Willems Nicole, Marianna A. Tryfonidou and Björn P. Meij, 2018).

Международная ассоциация по изучению боли IASP (International Association for the Study of Pain) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» (Атанасова С.Г., 2017; Краснова Т.Б., 2017; De Vito V. and others, 2014; Mathews K. and others, 2014). Это сложное субъективное явление, при котором каждый живой организм обладает восприятием: на него влияют биологические, психологические и социальные факторы.

Анализ современных литературных источников как отечественных, так и зарубежных ученых показал, что вопрос применения антиконвульсантов в совокупности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при терапии болевого синдрома остается слабо изученным. Кроме этого, существует проблема недостаточного информационного поля о синдромах острой и хронической боли, в связи с чем, ветеринарные специалисты не включают данный синдром в свой список дифференциальных диагнозов. Следовательно, диагностика, купирование и лечение болевого синдрома разной степени тяжести у плотоядных остается одной из актуальных проблем в ветеринарной науке и практике. Учитывая вышеизложенное, нами проведены исследования по выбору метода купирования болевого синдрома и повышению качества жизни больных животных.

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

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие 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 отличие 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 и перспективы разработки темы, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследований. Исследования по теме диссертации проводили в период с 2017 по 2021 год на базе кафедр «Морфология, патология животных и биология» и «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», ООО «Энгельсская ветеринарная клиника» (г. Энгельс), УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» (г. Саратов). Предметом исследований являлась сравнительная терапевтическая эффективность и тактика купирования болевого синдрома у плотоядных препаратами «Габалентин» и «Флекспрофен».

Материалом для исследований служили клинически больные животные 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 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.

У животных интактных групп проводили гемо- и биохимические исследования сыворотки крови с целью сопоставления с референсными значениями.

Интактным животным (собаки – 17, кошки – 17) внутримышечно вводили препарат «Натрия хлорид 0,9%» в дозе – 1 мл/кг с интервалом 24 часа на протяжении 7 суток.

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



Рисунок 1- Схема опыта

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

«Габапентин» – противоэпилептическое средство с анальгезирующим и противосудорожным фармакологическим действием. В экспериментальных исследованиях «Габапентин» предупреждает аллодинию и гипералгезию, и особенно, болевую реакцию на различных моделях нейропатической боли у крыс и мышей (модели стрептозоцин-индуцированного диабета, повреждения спинного мозга и др.). Кроме этого, уменьшает болевую реакцию на модели периферического воспаления, но не влияет на непосредственное поведение, обусловленное болью.

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

«Флекспроофен» НПВП в форме раствора для инъекций, применяемое для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства. Кетопрофен, входящий в состав, обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, эффективен для лечения острых, подострых и хронических воспалений, сопровождающихся симптомом боли. Механизм действия кетопрофена заключается в подавлении синтеза простагландинов, путем нарушения метаболизма арахидоновой кислоты.

При выполнении работы было проведено 645 клинических, 2880 гематологических, 3120 биохимических, 270 цитологических, 255 рентгенографических, 240 ультрасонографических исследований у кошек и собак контрольной и опытных групп.

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 ($M \pm m$).

Результаты собственных исследований

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 собаки и 2966 кошек (рисунок 2).

В ходе обследования были выявлены животные (416 голов) с болевым синдромом на фоне неврологической патологии.

Из данных диаграммы (рисунок 3) видно, что в 24 % случаев болевой синдром был обусловлен переломами позвоночного столба, в 23% - пояснично-крестцовым синдром, в 21% - спондиломиелопатиями, в 13 % - нейропраксией, в 7 % - новообразованиями нервной ткани, в 4 % -миозитами, и в 4% случаев черепно-мозговыми травмами. В меньшей степени причиной являлись церебро-васкулярные нарушения головного мозга и атланто-аксиальная нестабильность

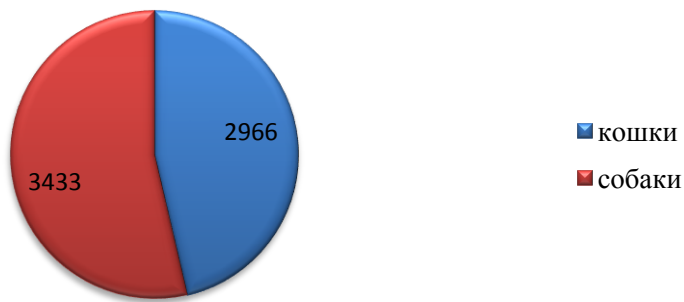


Рисунок 2 – Видовой состав больных животных, доставленных на первичный прием



Рисунок 3 – Этиологическая структура болевого синдрома у собак и кошек

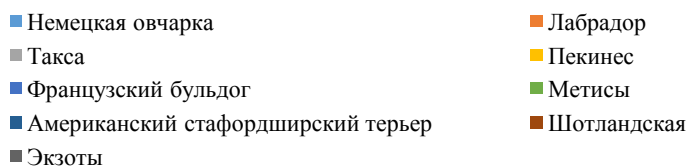
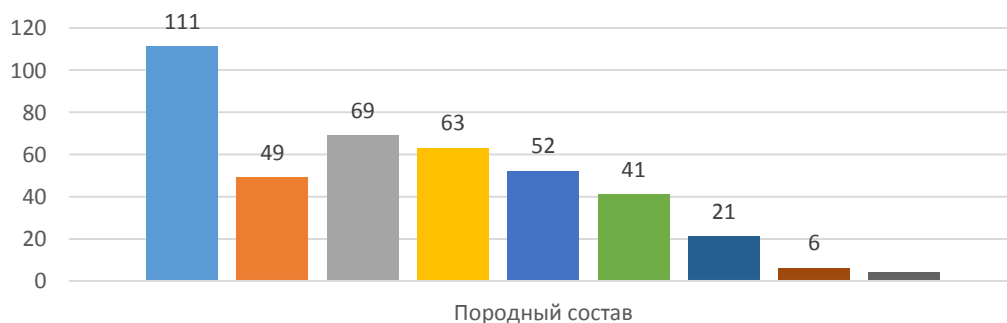


Рисунок 4 – Породный состав собак и кошек с болевым синдромом

При анализе породного состава установлено, что чаще других, болевой синдром диагностировали у собак пород: немецкая овчарка 27% случаев, такса - 16%, пекинес - 15%, лабрадор и французский бульдог - 12% случаев. Среди кошек – у пород: шотландская – 20% и экзотическая – 13% случаев (рисунок 4).

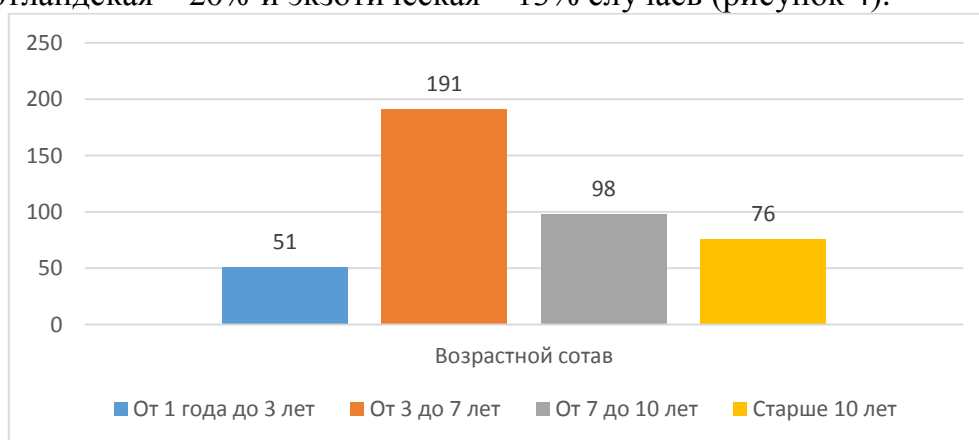


Рисунок 5 – Возрастной состав животных с болевым синдромом

При анализе возрастного состава животных с болевым синдромом установлено, что как у кошек, так и у собак от 1 года до 3 лет болевой синдром на фоне неврологических патологий возникал в 12% случаев (51 животное), от 3 до 7 лет в 46% случаев (191 животное), у животных в возрасте от 7 до 10 лет болевой синдром был выявлен в 24% случаев (98 животных), в 18% (76 животных) случаев данный синдром диагностирован у животных в возрасте старше 10 лет (рисунок 5).

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

Одной из задач наших исследований являлось 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 контрольных и опытных групп на содержание TNF-alfa, IL-4, IL-6, IFN-gamma и проводился сравнительный анализ полученных данных в динамике исследования.

Выбор цитокинов был обусловлен тем, что 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.

У животных контрольных групп содержание IL-4 в ликворе составляло у собак $49,7 \pm 2,1$ пкг/мл и у кошек $39,7 \pm 1,9$ пкг/мл; в сыворотке крови – у собак $159,5 \pm 2,7$ пкг/мл и у кошек - $148,4 \pm 2,5$ пкг/мл соответственно (рисунок 6,7).

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

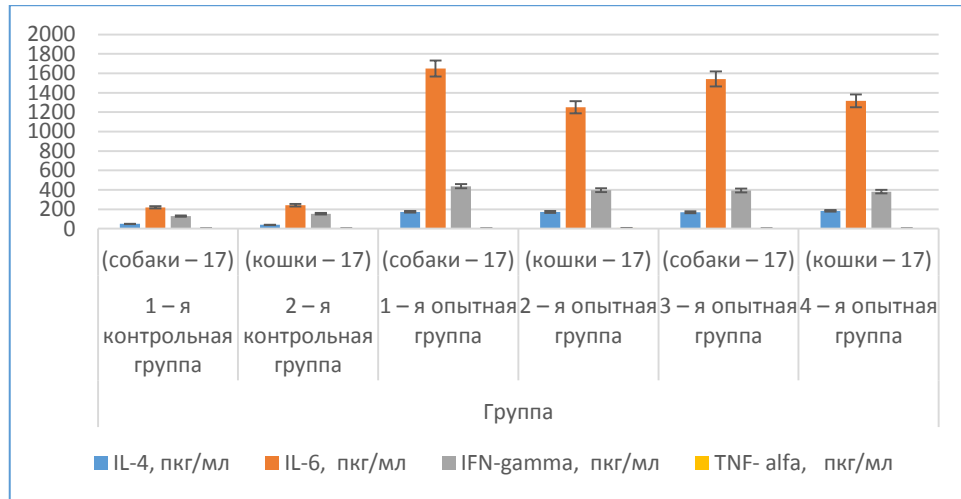


Рисунок 6 – Цитокиновый профиль ликвора собак и кошек с болевым синдромом
Примечание: достоверность различий относительно контроля: * – $p \leq 0,05$

У животных контрольных групп содержание ИЛ- 6 находилось на уровне: в ликворе у собак - $219,8 \pm 6,4$ пкг/мл и у кошек - $241,6 \pm 3,2$ пкг/мл; в сыворотке крови у собак - $159,5 \pm 2,7$ пкг/мл и у кошек - $148,4 \pm 2,5$ пкг/мл соответственно (рисунок 6,7).

У животных опытных групп с болевым синдромом показатели цитокинового профиля были значительно выше. Так, у собак первой и третьей опытных групп содержание ИЛ-6 в ликворе составляло $1649,2 \pm 5,7$ пкг/мл и $1541,9 \pm 4,1$ пкг/мл соответственно. У кошек второй опытной группы содержание ИЛ-6 в ликворе составляло $1249,6 \pm 4,8$ пкг/мл. В четвертой опытной группе данный показатель находился на уровне $1317,5 \pm 5,2$ пкг/мл. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови составляло у собак первой и третьей опытных групп $2143,6 \pm 5,3$ пкг/мл и $2168,1 \pm 3,6$ пкг/мл соответственно, а у кошек - $1524,9 \pm 4,1$ пкг/мл и $1673,2 \pm 4,6$ пкг/мл (рисунок 6,7).

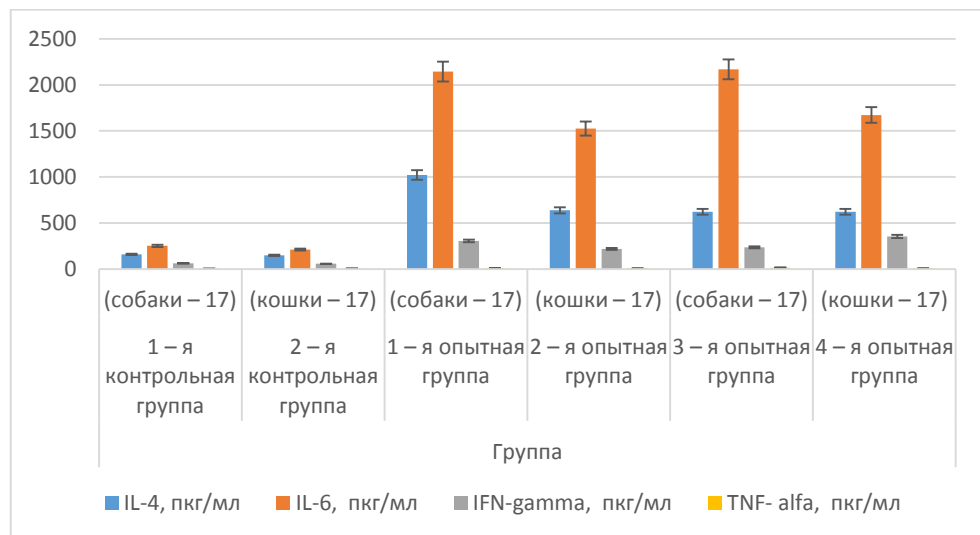


Рисунок 7 – Цитокиновый профиль сыворотки крови собак и кошек с болевым синдромом

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

У животных контрольных групп содержание IFN-gamma находилось на уровне: в ликворе у собак – $128,8 \pm 2,9$ пкг/мл и у кошек – $153,8 \pm 4,5$ пкг/мл; в сыворотке крови у собак – $63,6 \pm 1,9$ пкг/мл и у кошек – $57,2 \pm 2,1$ пкг/мл соответственно (рисунок 6,7).

Анализ рисунков 6 и 7 убедительно показывают, что у животных опытных групп с болевым синдромом данные показатели значительно выше. Так, у собак первой и третьей опытных групп содержание IFN-gamma в ликворе составляло $438,1 \pm 3,9$ пкг/мл и $392,8 \pm 2,5$ пкг/мл соответственно. У кошек второй опытной группы содержание IFN-gamma в ликворе было на уровне $397,4 \pm 2,9$ пкг/мл. В четвертой опытной группе данный показатель находился на уровне $381,6 \pm 1,9$ пкг/мл. Содержание IFN-gamma в сыворотке крови составляло у собак первой и третьей опытных групп – $305,7 \pm 2,8$ пкг/мл и $235,7 \pm 2,0$ пкг/мл соответственно, а у кошек – $217,4 \pm 1,9$ пкг/мл и $354,6 \pm 2,5$ пкг/мл (рисунок 6,7).

При анализе содержания TNF-alfa в ликворе и сыворотке крови была также отмечена динамика увеличения показателей у животных опытных групп (рисунок 6,7).

Резюмируя выше сказанное, необходимо 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.

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

Используя визуальную аналоговую шкалу оценки боли, рекомендованную WSAVA (градация острой боли по Колорадо, 2015) определяли степень болевого синдрома (рисунок 8), 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». Волосистой 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.

Таблица 1 – Рекомендуемые дозы препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» для купирования 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 каждые 24 ч до 7 дней	-	20 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	-
2 степень	30 мг мг/кг/день* п/о каждые 24 ч до 7 дней	-	30 мг мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	-
3 степень	45 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч до 3 дней	45 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч 3 дня
4 степень	60 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч 3-5 дней	60 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч 5 дней
Кошки				
1 степень	10 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч до 7 дней	-	10 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	-
2 степень	15 мг мг/кг/день* п/о каждые 24 ч до 7 дней	-	15 мг мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	-
3 степень	25 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч до 3 дней	25 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч до 3 дней
4 степень	30 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч до 7 дней	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч 3-5 дней	30 мг/кг/день* п/о каждые 24 ч 7-21 день	2 мг/кг/день п/к или в/м каждые 24 ч 3-5 дней

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

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 отличие от 3 степени собаки и кошки спокойно принимали уход. Не реагировали на пальпацию, были ригидными во избежание болезненных движений.

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. 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.

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

Все животные были подвергнуты неврологическому обследованию согласно протоколу.

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

Таблица 2 – Динамика гематологических 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)
Гемоглобин, г/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*

При проведении гематологических исследований крови собак и кошек как до начала, так и на первые, третьи и седьмые сутки терапии во всех шести группах существенных изменений нами выявлено не было. Все показатели находились в пределах референсных значений. По нашему мнению, это свидетельствует о том, что применение препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен» не оказывают негативного влияния на органы гемопоэза и гомеостаз организма (таблица 2,3,4,5).

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

На седьмые сутки терапии отмечали отсутствие болевой реакции и восстановление физической активности.

При оценке динамики биохимических показателей у животных первой и второй опытных групп повышения ферментативной активности показателей печени (АЛТ, АСТ, билирубин), а также азотемического показателя крови (креатинин, мочевина) выявлено не было, что связано с отсутствием гепато- и нефротоксичности препарата «Габапентин» (рисунок 10).

Таблица 3 – Динамика гематологических 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)
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: * – $p \leq 0,05$

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

На седьмые сутки терапии болевая реакция и хромота отсутствовали, также отмечали отсутствие неврологического дефицита и правильную постановку конечностей. Владельцы свидетельствовали, что животные становились более

подвижными и жизнерадостными. В отличие от первых дней болезни, при физической нагрузке, больше не отмечалось ухудшения состояния животного.

При оценке динамики биохимических показателей крови животных третьей и четвертой опытных групп отмечали 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 (рисунок 11).

Таблица 4 – Динамика гематологических 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)
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: * – $p \leq 0,05$

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

При введении препарата «Флексопрофен» в период лечения у собак и кошек отмечали: полиурию, полидипсию, тошноту и приступы рвоты, что приводило к ранней отмене препарата у ряда животных опытных групп.

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

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

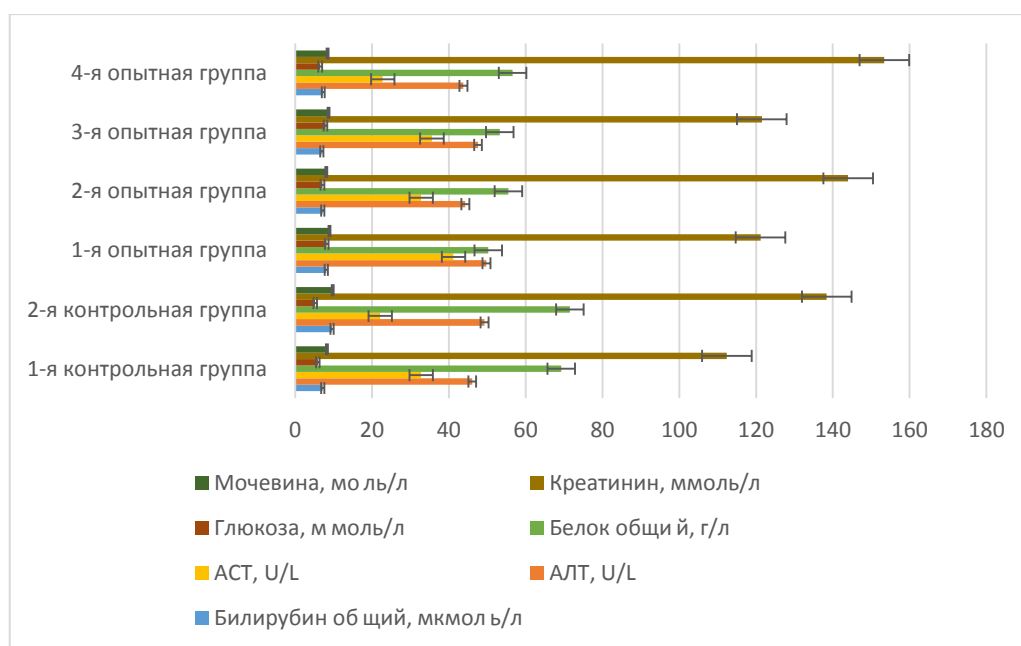


Рисунок 10 – Динамика биохимических показателей крови животных до начала лечения

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

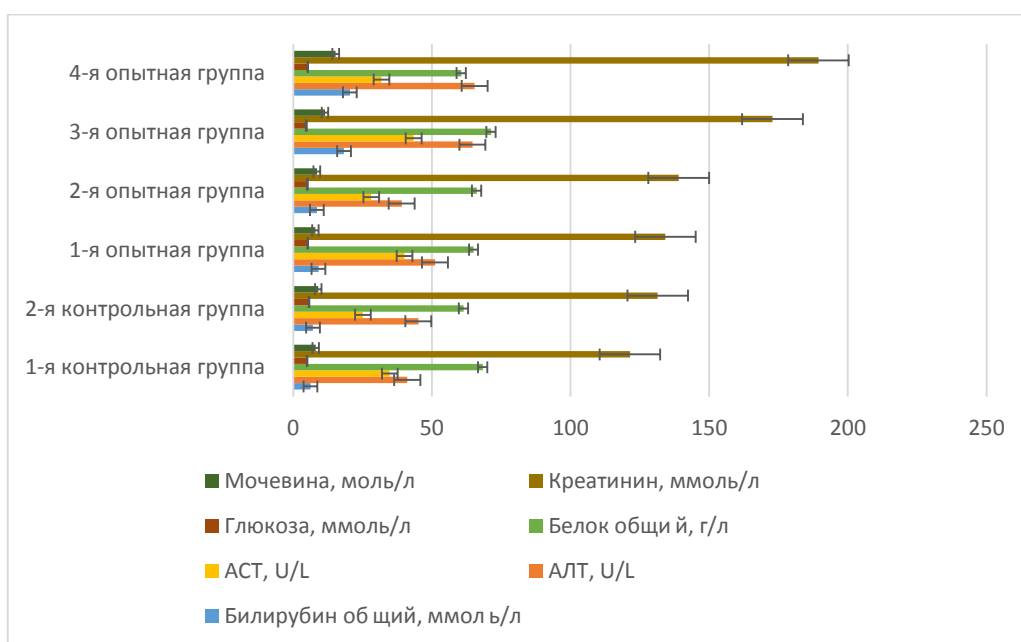


Рисунок 11 – Динамика биохимических показателей крови животных на 7 сутки лечения

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

Содержание кальция в сыворотке крови у животных с болевым синдромом было 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.

Содержание магния и хлора в сыворотке крови у животных как в контрольных, так и в опытных группах было на одинаковом уровне и находилось в пределах референсных величин.

Отмечали тенденцию к повышению уровня глюкозы у животных опытных групп в отличие от контрольных.

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 мультимодальное применение препаратов «Габапентин» и «Флекспрофен», что позволяет увеличить длительность применения габапентина и снизить срок применения флекспрофена.

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 третьей 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 контрольных групп. IL-6 превышал показатели животных интактной группы в ликворе у собак первой и третьей 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 третьей 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 контрольных групп. 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 монорежиме, 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 «Флекспрофен» эффективно 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.

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 ДАЛЬНЕЙШЕЙ 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. **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.

2. **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.

Патенты

3. Пат. RU 2670680 С1. Способ нейрорепарации при пояснично-крестцовом синдроме/ В.В. Анников, Е.И. Мануйлова, Д.А. Артемьев, С.Д. Клюкин; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ// Опубликовано 24.10.2018 Бюл. № 30 – 6 с.

Статьи в других изданиях

4. **Клюкин, С.Д.** Этиологические факторы, манифестация и породная предрасположенность к парезам и параличам при люмбо-сакральном стенозе у собак/ С.Д. Клюкин, В.В. Анников// Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции. – Саратов – 2018. – С. 49 – 52.

5. **Клюкин, С.Д.** Интраоперационная PRP – терапия при пояснично-крестцовом синдроме собак/ С.Д. Клюкин, В.В. Анников, Е.И. Мануйлова// Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции. – Саратов.– 2018. – С. 161 – 163.

6. **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//Актуальные вопросы патологии, морфологии и терапии животных: Материалы национальной научно-практической конференции с международным участием по патологической анатомии. – Уфа-2020. – С. 139 – 143.

7. **Клюкин, С.Д.** Теоретические и практические предпосылки к включению антиконвульсантов в терапию болевого синдрома у животных/С.Д. Клюкин, В.В. Салаутин, Н.А. Пудовкин//Современное состояние и перспективы развития ветеринарной и зоотехнической науки: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Чебоксары – 2020. – С. 288 – 293.