

УДК 619:618

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.3.35

ЭВРИСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКАМ РИСКА И ПРОГНОЗАМ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА У СОБАК

Лаптев С.В. * – доц. кафедры эпизоотологии и организации ветеринарного дела, канд. биол. н. (ORCID: 0000-0002-3023-6976); **Пименов Н.В.** – проф. кафедры иммунологии и биотехнологии, д-р биол. н. (ORCID: 0000-0003-1658-1949); **Марзанова С.Н.** – доц. кафедры иммунологии и биотехнологии, канд. биол. н. (ORCID: 0000-0001-9895-8046); **Пермякова К.Ю.** – ст. преподаватель кафедры иммунологии и биотехнологии (ORCID: 0000-0002-3579-4416); **Иванникова Р.Ф.** – доц. кафедры иммунологии и биотехнологии, канд. биол. н. (ORCID: 0000-0002-3522-0447)

ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина

*x9131078824@yandex.ru

Ключевые слова: сепсис, собаки, синдром полиорганной недостаточности (MODS), упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (SAPS), PIRO.

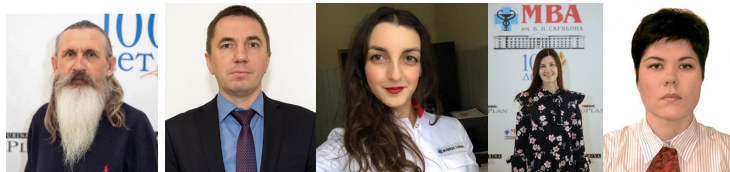
Key words: sepsis, dogs, multiple organ deficiency syndrome (MODS), simplified scale of assessment of physiological disorders (SAPS), PIRO

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22–26–00091, <https://rscf.ru/project/22-26-00091/>

Поступила: 10.07.2023

Принята к публикации: 11.09.2023

Опубликована онлайн: 29.09.2023



РЕФЕРАТ

В настоящем исследовании рассматриваются подходы к оценкам риска гибели и прогнозу развития сепсиса у собак. Сепсис остается

одной из ключевых клинических проблем медицины и ветеринарии, что обусловлено его широкой распространенностью во всем мире, приводящей к высокой смертности. В основе сепсиса лежит реакция системного воспаления организма, которая реализуется при наличии признаков SIRS, бактериемии и/или инфекционного очага различной природы в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации. Поскольку сепсис развивается только по нарастающей, невозможно самостоятельное выздоровление животного без оказания ему своевременной надлежащей медикаментозной помощи. На сегодняшний день одним из ключевых вопросов остается совершенствование подходов к оценкам риска гибели и прогнозам развития сепсиса у собак. Попытка совместить факторы патогенности инфекционного агента и несостоятельность защитных механизмов макроорганизма нашла отражение в концепциях PIRO, SAPS и MODS оценивающих звенья этиопатогенеза сепсиса. Так, эвристические подходы позволят вплотную подойти к разработке патогенетически обоснованных методов оценки риска гибели животных и прогноза развития сепсиса у собак.

Эти подходы основаны на критериях оценки показателей PIRO: предрасположенность (P), включающая породу, пол, возраст животного; инфекция (I), связанная с видом обнаруженного патогена; системный ответ организма на инфекцию R, характеризующийся основными клиническими показателями - температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания и количество лейкоциты в крови; органная дисфункция (O), выявленная в одном или нескольких органах животного. Немаловажную роль в объективном прогнозе отводится критериям оценки по шкале SAPS, с учетом изменений показателей в сторону гипервоспаления (SIRS) или иммуносупрессии (MODS), определяющих стадию развития сепсиса и вероятность риска гибели больного животного. В среднем прогностическая точность систем количественной оценки тяжести заболевания составляет 70–85%. Предложен алгоритм перевода клинико-лабораторных данных в шкалу показателей (баллов) SAPS, определяющих тяжесть заболевания при лептоспирозе у собак. Показано, что по шкале SAPS при лептоспирозе собак показатель 29 баллов указывает лишь на 14,5% риска летальности.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Сепсис – это угрожающий жизни патологический процесс. В его основе лежит реакция системного воспаления организма, которая реализуется при наличии признаков SIRS, бактериемии и/или инфекционного очага различной природы (бактериальной, вирусной, грибковой) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации. Обычно сепсис развивается только по нарастающей, что подразумевает невозможность самостоятельного выздоровления.

Особенность сепсиса в том, что болезнь становится неконтролируемой и проявляется в дисбалансе одновременно существующих сил, одни из которых поддерживают воспаление (синдром системного воспалительного ответа — SIRS), другие — ограничивают его (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа — CARS). В развитии дисбаланса имеют значение не столько свойства инфекционного агента, а продукты, образовавшиеся при разрушении собственных тканей (danger-associated molecular patterns, DAMP), стимулирующие врожденный иммунитет. Проблема в неконтролируемости цитокинового шторма — индукция фазы иммуносупрессии вместо фазы разрешения воспаления и это фактически является причиной смерти. Сепсис является мультифакторным заболеванием. Механизм развития остается до сих пор предметом многочис-

ленных дискуссий. Поэтому своевременное прогнозирование развития септических осложнений при различных заболеваниях животных является актуальным.

Методология современного научного прогнозирования основана на признании устойчивости объекта исследования. Научные предсказания имеют как внешние, так и внутренние причины. Разработка прогнозов методологически разнообразна и имеет прикладные особенности [36].

Эмпирические исследования тесно связаны с теоретическими исследованиями: первые основаны на сборе эмпирического материала, накопленного в ходе наблюдений и экспериментов, а вторые проводятся с целью подтверждения или проверки гипотез. Любая научная концепция способствует предсказательной рефлексии [25, 37, 42].

Значение прогноза в клинической практике определяется основными задачами ветеринарной медицины — профилактикой заболеваний и лечением животных. Особенность ветеринарного прогнозирования состоит в том, что его логика не ограничивается формулированием готовых сценариев прогнозирования. Экспертиза не сводится к стереотипным представлениям, а способствует развитию интуитивного мышления врачей.

Первый метод эмпирического прогнозирования включает выявление серьезных отклонений от нормальных значений отдельных физических функций. Второй подход к методам эмпирического прогно-

зирования основан на признаках заболевания. Третий тип предсказаний основан на сумме большого числа отдельных явлений. Статистические законы сами по себе не раскрывают никаких причинных связей, а лишь способствуют их обнаружению. Помимо медицинского опыта, решающее значение имеют научные данные о течении и исходе того или иного заболевания. Статистика прогноза заболевания актуальна только для определенного периода времени, поскольку при успешном лечении смертность от любого заболевания можно снизить в несколько раз [39]. Поэтому для определения прогноза требуется больше фактов о состоянии больного животного и результатах лечения.

Врачи сталкиваются с прогностическими ошибками из-за: неправильного первоначального диагноза; незнания известной науке заболевания; отсутствия данных о заболевании на данном этапе научного развития; отсутствия опыта медицинской практики. Прогнозирование – довольно сложная область клинической медицины. Логика построения прогноза сильно отличается от логики диагностики познания [40].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHOD

Проведены клинико-диагностические, гематологические и биохимические исследования среди опытных и контрольных групп собак и оценка показателей по шкале PIRO [9, 10, 29, 30, 33, 35] и упрощенной шкалы оценки физиологических расстройств (SAPS) [9, 10, 29].

Исследования проводились на базе ветеринарных клиник разных административных районов г. Москвы и Подмосковья. Первичные данные обследования животных переводили в баллы PIRO и SAPS.

Сепсис у животных различали степенью выраженности ответной реакции и развитием осложнений, метаболических изменений, полиорганной недостаточности, и условно разделен на три стадии [9, 10, 29]:

I стадия – очаг инфекции + синдром

системного воспалительного ответа (SIRS);

II стадия – очаг инфекции + синдром системного воспалительного ответа (SIRS) + синдром полиорганной недостаточности (MODS);

III стадия – очаг инфекции + синдром системного воспалительного ответа (SIRS) + синдром полиорганной недостаточности (MODS) + септический шок.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Для выяснения средних балльных показателей по шкале SAPS у собак различной инфекционной патологии, нами были проанализированы литературные данные, полученные авторами при обследовании инфекционных болезней животных. В таблице 1 указаны критерии оценки по шкале SAPS.

Важно помнить, что ни одна стратегия прогнозирования не является лучшей и что соответствующие упрощения могут повысить точность выводов.

Предпринимались также попытки изменить прочно утвердившиеся в медицинской сфере субъективные эмпирические предсказания более точными математическими предсказаниями.

Дискриминантный анализ отличается очень высокой точностью и чаще всего используется для решения задач прогнозирования в медицине. Этот статистический подход позволяет одновременно исследовать различия между группами испытуемых по нескольким причинам. Не менее важным для прогнозирования является корреляционно-регрессионный анализ. Это статистический метод, изучающий взаимосвязь между переменными и определяющий близость и форму этой взаимосвязи. При отсутствии определенных показаний успешно сработал последовательный статистический анализ А. Вальды [39].

Большая часть современных исследований в области медицинского прогнозирования посвящена исходам заболеваний. Данная ситуация явно связана со степенью неопределенности решаемой задачи. Поэтому прогнозирование исходов заболевания – задача, в которой ожидаемые

события связаны со стохастической неопределенностью классического типа. Как правило, решение подобных проблем осуществляется на основе анализа большого количества исследований, специально отобранных и унифицированных. Подход к решению задачи прогнозирования течения заболевания аналогичен.

К сожалению, прогнозирование как научная дисциплина, изучающая пути и средства ветеринарного предвидения, еще очень несовершенна и находится в зачаточном состоянии. В области ветеринарии работ по прогнозированию недостаточно. В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка, позволяющая сформировать прогноз развития сепсиса и риск гибели при лептоспирозе собак.

В последние 10–20 лет клинические проявления лептоспироза у животных регистрируются редко, однако инфекция распространена достаточно широко. Уровень заражения собак, протестированных в России, составил в среднем 19,59%. В 1997 году заболеваемость собак достигла 32,64% [32]. Клиническими особенностями лептоспироза являются депрессия, повышение температуры тела до 40,0–41,0°C, жажда, отказ от еды, кровавистые выделения слизистых оболочек, рвота и понос, желтушность слизистой оболочки и склер. Тяжесть и длительность заболевания зависят от множества факторов: неспецифической резистентности организма собаки, массовой инвазии и патогенности возбудителя, возраста животного, преморбидного и сопутствующего статуса. По данным О. Г. Швечковой [41], летальность животных в крупных городах составляет 14,5%.

Лептоспироз развивается в две фазы: бактериемическую фазу и токсическую фазу. Из-за сильного отравления продуктами микробного распада внутренние органы перестают работать и животное погибает. Фаза интоксикации протекает в виде кровоизлияний или желтухи. Геморрагические симптомы могут сохраняться до 7 дней, после чего собака погибает от обезвоживания и кровопотери либо заболевание переходит в хроническую форму.

При желтушной форме лептоспироза выделяют гемолитический токсин. Печень истощает свою способность к детоксикации. Эритроциты подвергаются массовому лизису, и уровень билирубина повышается. Лептоспироз может протекать в острой (высокая смертность), подострой (смерть или переход в хроническую форму) и хронической формах, а также возможно лептоспиронительство (бессимптомное течение) [31].

Заболевания собак не определяются породой и регистрируются в течение года. В острых случаях болезнь характеризуется высокой температурой, отказом от еды, сильной жаждой, кровавым поносом или запором. Характерен неприятный запах изо рта, желтухи нет. При хроническом течении заболевание протекает при нормальной температуре и имеет те же симптомы. На 3–5-й день на слизистой рта обычно появляются характерные высыпания. На деснах, языке и губах появляются желтоватые или грязно-серые струпья, которые затем превращаются в язвы. Боли в животе, иногда тонические судороги вследствие уремии [3, 14, 38]. В таблице 2 нами представлены баллы по шкале SAPS показателей крови, полученных М.С. Кривко [28]. Для среднестатистического больного лептоспирозом животного показатели крови составили 29 баллов по шкале SAPS.

У 22-х обследованных нами больных лептоспирозом собак (таблица 3) итоговый балл колебался в пределах $\lim$ 13–41 балла, среднестатистический показатель по шкале SAPS соответствовал 29 баллам.

Отмечено незначительное снижение количество эритроцитов, которое варьировало в пределах ($\lim$ 0–2 балла), также выявлялось снижение уровня гемоглобина (в нижней границе нормы $\lim$ 0–1 балл). Наблюдается незначительное увеличение скорости оседания эритроцитов ($\lim$ 0–1 балл).

Уровень эозинофилов слегка увеличен ($\lim$ 0–1 балл). Моноциты выходили за пределы физиологической нормы ($\lim$ 2–4 балла). Количество палочкоядерных нейтрофилов значительно превышало

Таблица 1

Критерии оценки по шкале SAPS

Показатели крови	Оценка в баллах								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Отклонение от нормы, %	Ниже нормы				Норма	Выше нормы			
	Более 50	25-50	11-24	1-10	0	1-24	25-50	51-100	Более 100

Таблица 2

Морфологические показатели крови у собак, больных лептоспирозом

Показатели	Норма		Шаг	Средние показатели собак при лептоспирозе n=24		
	Нижняя граница интервала	Верхняя граница интервала		Средние показатели	Отклонение от нормы, %	Балл по шкале SAPS
Гемоглобин, г/л	120	180	60	110,6±5,4	-8	1
Эритроциты, x10 ¹² /л	5,2	8,4	3,2	4,61±0,39	-11	2
Лейкоциты	5,5	17,5	12	10,58±0,31	0	0
Эозинофилы, %	2	10	8	5,41±0,03	0	0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	3	3	20,55±0,08	585	4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	60	77	17	50,4±0,31	-16	2
Лимфоциты, %	12	30	18	17,51±0,07	0	0
Моноциты, %	3	10	7	6,13±0,12	0	0
СОЭ, мм/1 час	2	3,5	1,5	6,13±1,4	80	3
АЛТ, Е/л	10	58	48	96,58±3,2	67	3
АСТ, Е/л	10	55	45	150,75±8,9	174	4
Щелочная фосфатаза, Е/л	10	150	140	121,2±8,5	0	0
Мочевина, ммоль/л	4,3	8,9	1	19,71±0,33	121	4
Креатенин мкмоль/л	25	120	95	135,21±8,3	13	1
Билирубин, мкмоль/л	3	8	5	20,97±1,09	162	4
Глюкоза, ммоль/л	3,3	6	2,7	3,88±0,12	0	0
Общий белок, г/л	54	77	23	53,6±1,1	-1	1
Итоговый балл						29

Таблица 3

Изменение показателей по шкале SAPS при септических осложнениях у собак, больных лептоспирозом

Название показателя	Показатели физиологической нормы (lim). Контроль (n=22)	Баллы больных лептоспирозом (n=24)	Название показателя	Показатели физиологической нормы (lim). Контроль (n=22)	Баллы больных лептоспирозом (n=22)
1	2	3	4	5	6
WBC Лейкоциты	<6 17> 10 ⁹ /л	lim 0, Mo 0, x 0	АСТ	<11 42>	lim 2-4, Mo 3, x 3,15
RBC Эритроциты	<5,5 8,5> 10 ¹² /л	lim 0-2, Mo 1, x 1,4	АЛТ	<9 52>	lim 2-4, Mo 3, x 3,1
HGB Гемоглобин	<110 190> г/л	lim 0-1, Mo 0, x 0,4	Креатенин мкмоль/л	25-120	lim 0-2, Mo 1, x 1,17
СОЭ ESR	<2 8> мм/час	lim 0-1 Mo 0, x 0,3	Мочевина	<3,5 9,2>	lim 2-4, Mo 3, x 3,7
П/яд. Нейтрофилы	<0 3> %	lim 1-4, Mo 3, x 3,14	Билирубин общий	<3 13,5>	lim 1-4, Mo 3, x 2,8
С/яд. Нейтрофилы	<55 70> %	lim 1-2, Mo 1, x 1,6	Общий белок	<40 73>	lim 0-1, Mo 0, x 0,3
Эозинофилы	<0 5> %	lim 0-1, Mo 0, x 0,4	Щелочная фосфатаза	<18 70>	lim 1-4, Mo 3, x 3,5
Лимфоциты	<13 32> %	lim 0, Mo 0, x 0	Температура тела (°C)	37,8–39,4	Lim 1-2, Mo 2, x 1,7
Моноциты	<0 3> %	lim 2-4, Mo 3, x 3,13	ЧСС (в минуту)	60–140	Lim 0-1, Mo 1, X 0,7
Итоговый балл: lim 13–41, Mo 26, x 30,49					

норму (lim 1–4 балла). Уровень сегментоядерных нейтрофилов был понижен (lim 1–2 балла).

Следует отметить, что лептоспироз у собак приводит к поражению печени, выявляется повышение уровня аспартатаминотрансферазы (lim 2–4 балла) и аллоаниминотрансферазы (lim 2–4). Это связано с интоксикацией гемолитическими ядами. Наблюдается резкое увеличение уровня билирубина (lim 1–4 балла), что указывает на нарушения в желчных протоках. Мочевина (lim 2–4 балла) и креатинин (lim 0–2 балла) также повышаются.

В других исследованиях [27, 31, 41] тенденция изменения биохимических показателей при лептоспирозе у собак соответствует нашим данным. Изменения биохимических показателей крови на 9 и 18 день болезни представлены в таблице 4.

В настоящее время меняется взгляд на природу патологии системы гемостаза при сепсисе [31]. Полиорганная недостаточность с развитием дисфункции в системе гемостаза является основной причиной смертности при лептоспирозе [12, 34]. При тяжелой форме лептоспироза

Таблица 4

Биохимические показатели крови собак, больных лептоспирозом (n=10) [27]

Показатели	Контроль	Группа опыта		
		Дни исследования		
		1	9	18
Общий белок,	61,4±4,8	43,2±4,3	45,8±3,2	41,3±4,6
Мочевина, ммоль/л	5,7±0,7	16,2±1,3	17,5±0,9	19,1±1,2
Креатинин, мкмоль/л	75,4±6,8	128,7±10,2	145,4±6,2	154,1±8,6
Глюкоза,	3,8±0,3	2,3 ±0,3	1,3±0,1	1,6±0,3
Холестерин,	4,8±0,3	7,3±0,7	7,9±0,4	6,9±0,5
Билирубин общий, мкмоль/л	4,2±0,4	18,4±0,5	17,9±0,6	15,2±0,3
Кальций,	2,9±0,2	2,8±0,3	2,6±0,3	1,7±1,3
Неорганический	1,3±0,1	1,4±0,1	1,3±0,2	0,7±0,1
АЛТ, ед/л	40,9±3,8	82,8±8,2	84,6±7,5	91,4±6,7
АСТ, ед/л	35,5±1,9	92,6±7,2	95,6±4,8	98,3±4,9
Щелочная фосфатаза, ед/л	82,6±5,7	162,3±6,1	161,2±4,3	182,8±6,5

регистрируется изолированная тромбоцитопения с тромбоцитарической микроангиопатией, уремическая и печеночная коагулопатия. Миелотоксическое действие лептоспироза провоцирует тяжелую тромбоцитопению [26], которая может быть связана также с постагрегационной [17, 21] или аутоиммунной реакцией организма. Эндотелиальная дисфункция может быть обусловлена иммунным васкулитом [23] или септической коагулопатией [7, 13].

При патологоанатомическом осмотре двух павших собак отмечались изменения в различных органах и тканях. Печень увеличена, перерождена глинисто-красного цвета, упругой консистенции, зафиксирована зернистая и жировая дистрофия. В паренхиме наблюдали некротические очаги и кровоизлияния. Желчный пузырь переполнен буро-зеленой желчью. Почки увеличены в объеме, отечные, дряблые, серовато-красного цвета.

Фиброзная капсула серая, легко снимается. В паренхиме почек - мелкие очаги некроза. В легких геморрагические инфаркты. Лимфоузлы увеличены, отечные, с кровоизлияниями. Сердечная мышца дряблая, бледно-красного цвета. Под эпикардием — кровоизлияния. В желудочно-кишечном тракте признаки катарально-геморрагического воспаления. Селезенка без изменений.

Таким образом по результатам расчета морфологических и биохимических показателей крови собак, больных лептоспирозом, 29 баллов по шкале SAPS соответствует 14,5% риска летальности.

Знание прогноза дает возможность изменять терапию. Методами многофакторного анализа мы обнаружили следующие предикторы выживаемости собак после перенесенного сепсиса: уровень СОЭ, палочкоядерных нейтрофилов, АЛТ, АСТ, билирубина и мочевины через месяц после ОИТ. Полученные данные

диктуют необходимость лечения анемии, дисфункции печени и почек, проведение восстанавливающей терапии после ОИТ.

Наше исследование может стать основой для дальнейшей разработки прогностических концепций увеличения продолжительности жизни и снижения заболеваемости больных животных.

Существует два подхода к оценке степени тяжести болезни животного: физиологический и терапевтический. Физиологический - основан на связи с риском смерти животного количества и степени физиологической дисфункции. Слабость физиологических шкал в длительности исследований по сбору данных для окончательной прогностической оценки. Чем больше интервал, в течение которого оценивается состояние животного, тем более сильное влияние на него влияет окажет проводимое лечение, и тем меньше баллов по шкале будет отражать состояние больного при поступлении.

При терапевтическом подходе уровень терапии напрямую связан с физиологической нестабильностью, а также коррелирует с риском гибели животного. Слабость такого подхода является то, что кто-то из врачей предпочитает инвазивную практику, а кто-то консервативную.

Предсказание риска гибели животного основывается на оценке тяжести состояния пациента. Слово «риск» означает возможность возникновения неблагоприятного исхода, такого как преждевременная смерть. На математическом языке риск – это вероятность наступления события, например: от 0 – никогда, до 40 – обязательно. Фактор риска – это любое влияние (в том числе диагностические и лечебные процедуры), повышающее вероятность неблагоприятного исхода. Все вышеперечисленные результаты предсказуемы. Возможны прогностические прогнозы дальнейшего течения заболевания. Однако следует отметить, что риск и прогноз описывают совершенно разные явления. По сути, оценка риска — это процесс ранжирования пациентов в соответствии с уровнем риска, а затем проведение срав-

нительного анализа между животными со схожими показателями или уровнями риска.

Оценка тяжести состояния больного, производимая по шкалам, также представляет возможность прогнозировать риск смерти животного. Слово «риск» трактуется возможность проявления неблагоприятного события. Факторами риска выступают особенности организма или любые внешние воздействия (как диагностические, так и лечебные), которые увеличивают вероятность неблагоприятного исхода. Прогноз будущего течения болезни возможен. Однако следует отметить, что прогноз и риск описывают совершенно разные события. Оценка риска построена на основе определения вероятности заболевания и прогноза вероятности исхода.

Оценка риска является методом сравнения только между группами сходного риска. Высокий риск летальности не означает, что это конкретное животное умрет, но что в его случае вероятность смерти достаточно высока. При риске смертности 50%, половина всех может погибнуть. Если риск гибели 10%, то 1 из каждых 10 больных умрет [16].

Ведущей причиной смерти было развитие синдрома полиорганной недостаточности. Органная дисфункция обычно проявляется в виде дисфункции дыхательной, почечной, сердечно-сосудистой, печеночной, кровеносной, желудочно-кишечной и центральной нервной систем [22]. Полиорганная недостаточность является частой причиной гибели пациентов отделений интенсивной терапии с выживаемостью 30–80% и взаимосвязана с количеством пораженных органов [5, 6].

Печень – жизненно важный орган с множеством функций, направленных на поддержание гомеостаза в организме. При сепсисе, связанном с лептоспирозом собак, печень является органом «первой линии защиты», регулирующим широкий спектр ключевых метаболических, гомеостатических и защитных реакций (связывание бактерий и выработка меди-

торов воспаления), а также модулирующим иммунитет [18].

Печень при сепсисе вовлекается во многие патологические процессы и ее поражение приводит к нарушениям обмена веществ, иммунного ответа, процессов свертывания крови, детоксикации и антимикробной защиты. Сепсис и септический шок характеризуются нарушением регуляции реакции организма на инфекцию, что приводит к опасной для жизни органной дисфункции. Нарушение функции печени часто осложняет клиническую картину критического заболевания, значительно ухудшает прогноз сепсиса и является сильным независимым фактором смертности [8, 20].

Клинически двумя наиболее распространенными причинами септической дисфункции печени являются аноксический гепатит и сепсис-ассоциированный холестаз [11].

Дисфункция печени варьирует от субклинической до явной недостаточности. Поражения печени характеризовались от умеренно повышенного уровня сывороточных трансаминаз и билирубина у пациентов с острым сепсисом до повышенного уровня сывороточных трансаминаз при септическом шоке [19].

Таким образом, печеночная дисфункция и желтуха традиционно считаются поздними проявлениями сепсиса и полиорганной недостаточности. Тяжесть поражения печени часто связана с плохим прогнозом, но его точная частота остается неясной [1, 8, 15].

Баллы рассчитывают в соответствии с показателями шкал общей оценки тяжести состояния животного: шкала PIRO [29, 33, 35]; упрощенная шкала физиологических расстройств SAPS [9, 10, 29].

Прогностические шкалы различаются разрешающей способностью и калибровкой. Дискриминация шкалы позволяет делить пациентов на группы в зависимости от наличия или отсутствия анализируемого результата. Калибровка шкалы — это частота, предсказанная шкалой, эквивалентная результату исхода (например, смерти). Отмечено много факторов риска

для одного исхода. Включив смертность в качестве меры исхода, несколько факторов можно классифицировать как факторы риска смерти. Часто фактор риска может иметь несколько характеристик, которые в совокупности определяют результат. В среднем прогностическая точность количественных систем оценки тяжести состояния составляет 85% [24]. Эти системы предоставляют возможность достаточно точно делать прогноз для пациентов с низкими баллами (выживаемость) и высокими баллами (смерть). При промежуточных значениях прогностическая точность значительно ниже, так как в этом случае многое зависит от своевременности и правильности лечения.

Оценка в баллах результатов клинико-лабораторного обследования служит надежным инструментом для оценки здоровья и благополучия животных. Она позволяет быстро и точно оценить состояние животного, выявить возможные проблемы со здоровьем и принять необходимые меры для их устранения.

Балльная оценка может быть основана на различных показателях, таких как температура тела, частота дыхания, пульс, артериальное давление, уровень глюкозы в крови, гематокрит, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты и другие. Каждый показатель оценивается по шкале от 0 до 4, где 0 означает отсутствие проблемы, а 4 — серьезную проблему.

Для оценки состояния животного проводится комплексное обследование, включая как клинические, так и лабораторные показатели. Например, при оценке состояния сердечно-сосудистой системы, можно провести ЭКГ и ЭхоКГ, а также выполнить анализы крови на уровень холестерина, липопротеинов и других показателей.

После проведения обследования и оценки всех показателей, результаты суммируются и оцениваются в баллах. Чем выше сумма баллов, тем более вероятно, что у животного есть серьезные проблемы со здоровьем. Это позволяет быстро

принять меры по устранению проблем и предотвратить возможные осложнения.

Клиническая модель PIRO используется для стратификации животных с сепсисом. Эта модель основана на оценке состояния животного и его реакции на лечение. Общий балл PIRO представляет собой сумму всех подбаллов, где более высокие баллы указывают на ухудшение здоровья [29, 33, 35]. Оценка состояния животного проводится на основе его клинических признаков и данных лабораторных исследований. После постановки диагноза проводится оценка тяжести состояния животного. Затем определяются цели лечения, которые должны быть достигнуты в течение определенного времени. Наконец, проводится наблюдение за животным, чтобы оценить его состояние и эффективность лечения. Клиническая модель PIRO помогает врачам быстро и точно определить тяжесть состояния животного с сепсисом и выбрать наиболее эффективный план лечения [29, 33, 35]. Она также позволяет оценить эффективность проводимого лечения и скорректировать его при необходимости.

При оценке показателей PIRO в прогнозировании развития септических процессов в организме учитывают каждый из 4-х показателей: предрасположенность (P), включающая породу, пол, возраст животного; инфекция (I), связанная с видом обнаруженного патогена; системный ответ организма на инфекцию R, характеризующийся основными клиническими показателями - температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания и количество лейкоциты в крови; органная дисфункция (O), выявленная в одном или нескольких органах животного. При максимальной оценке каждого показателя в балльной системе от 0 до 3 формула прогноза будет выглядеть при суммировании всех 4-х показателей следующим образом:

0–2 балла – прогноз благоприятен;

3–4 балла – благоприятный прогноз при проведении лечебно-профилактических мероприятий;

5–9 балла – сомнительный, осторож-

ный прогноз, необходимо стационарное лечение;

10–12 балла – неблагоприятный прогноз (сепсис) [9, 10, 29, 30, 33, 35].

Следует отметить, что при однофакторном анализе не было выявлено связи с исходом для частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и клинических признаков обезвоживания, анорексии, рвоты и диареи. Ни один из оцененных биохимических показателей сыворотки или газов крови, зарегистрированных при поступлении, не был связан с выживаемостью при однофакторном анализе [2]. Необходима комплексная оценка целого ряда показателей позволяющая дать совокупную предикторную оценку выживаемости при септических заболеваниях животных. Для этого нужна методология позволяющая улучшить точность выявления сепсиса, включающая особенности патогенеза и оценку результатов лабораторных исследований. В качестве комплексной оценки может быть предложена балльная оценка по шкале SAPS [9, 10, 29].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

В настоящее время сепсис остается основной причиной смерти в большинстве отделений интенсивной терапии. Необходим новый эвристический подход к оценкам риска гибели и прогнозам развития сепсиса у собак. Иммунный ответ, который возникает во время сепсиса, характеризуется фазами гипервоспаления и иммуносупрессии, зачастую ведущими к гибели животного.

Таким образом, оценка риска и прогноз развития сепсиса у собак позволит не только вовремя и полно выбрать стратегию интенсивной терапии у пациентов с сепсисом, но и профилактировать возникновение, предотвращать прогресс персистирующей органной дисфункции – недостаточности после перенесенного септического эпизода.

Внедрение шкалы оценки показателей SAPS позволяет на ранних сроках септического процесса выделить животных с повышенным риском развития осложнений и прогнозировать исход заболевания.

Для выяснения средних балльных показателей по шкале SAPS у животных различной инфекционной патологии, нами были проанализированы литературные данные, полученные различными авторами при обследовании инфекционных болезней животных.

Необходимо продолжение разработки унифицированных счетных систем, позволяющих прогнозировать результаты возможных септических осложнений. Знание прогноза дает возможность изменять терапию, а также управлять ожиданиями владельцев животных.

HEURISTIC APPROACHES TO RISK ASSESSMENT AND PROGNOSIS OF SEPSIS IN DOGS

Laptev S.V. * – Associate Professor of the Department of Epizootology and Organization of Veterinary Affairs, Candidate of Biological Sciences, **Pimenov N.V.** – Professor of the Department of Immunology and Biotechnology, Doctor of Biological Sciences, **Mazanov S.N.** – Associate Professor of the Department of Immunology and Biotechnology, Candidate of Biological Sciences, **Permyakova K.Yu.** – Senior lecturer of the Department of Immunology and Biotechnology, **Ivannikova R.F.**, Associate Professor of the Department of Immunology and Biotechnology, Candidate of Biological Sciences

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Skryabin»

*x9131078824@yandex.ru

The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22-26-00091, <https://rscf.ru/project/22-26-00091/>

ABSTRACT

This study examines approaches to assessing the risk of death and predicting the development of sepsis in dogs. Sepsis remains one of the key clinical problems in medicine and veterinary medicine, due to its

widespread prevalence throughout the world, leading to high mortality. Sepsis is based on the reaction of systemic inflammation of the body, which is realized in the presence of signs of SIRS, bacteremia and/or an infectious focus of various nature in combination with acute signs of organ dysfunction and/or evidence of microbial dissemination. Since sepsis develops only progressively, it is impossible for the animal to recover independently without providing it with timely and appropriate medical care.

Today, one of the key issues remains improving approaches to assessing the risk of death and predicting the development of sepsis in dogs. An attempt to combine the pathogenicity factors of an infectious agent and the failure of the host's defense mechanisms is reflected in the concepts of PIRO, SAPS and MODS, which evaluate the links in the etiopathogenesis of sepsis. Thus, heuristic approaches will allow us to come closer to the development of pathogenetically based methods for assessing the risk of death of animals and predicting the development of sepsis in dogs. These approaches are based on criteria for assessing PIRO indicators: predisposition (P), including breed, sex, age of the animal; infection (I) associated with the type of pathogen detected; systemic response of the body to infection R, characterized by the main clinical indicators - body temperature, heart rate, respiratory rate and the number of leukocytes in the blood; organ dysfunction (O) identified in one or more organs of the animal. An important role in the objective prognosis is given to the evaluation criteria on the SAPS scale, taking into account changes in indicators towards hyperinflammation (SIRS) or immunosuppression (MODS), which determine the stage of development of sepsis and the likelihood of the risk of death of the sick animal. On average, the predictive accuracy of quantifying disease severity systems is 70–85%.

An algorithm for translating clinical and laboratory data into a SAPS scale of indicators (scores) that determines the severity of the disease in leptospirosis in dogs is proposed. It has been shown that on the SAPS scale for canine leptospirosis, a score of 29

points indicates only a 14.5% risk of mortality.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bonde P., Ku NC., Genovese EA et al. Model and end-stage liver disease score predicts adverse events related to ventricular assist therapy. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93:1541-7 discussion 1547-8.
2. Brewer RJ, Lanfear DE, Sai-Sudhakar KB, Sundareswaran KS, Ravi W, Farrar JJ, Slaughter M. Extreme body mass index values do not affect medium-term survival after implantation of an assistive device continuous action for the left ventricle. *J Heart and lung transplant.* February 2012; 31(2): 167-72. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.006. PMID: 22305378.
3. Bruno, Courtay, Merial, S.A.S. Лептоспироз у собак / Bruno, Courtay, Merial, S.A.S. // Матер. 18-го Московского ветеринарного конгресса. – М., 2010. – С. 28
4. Delmas B., Jabot J., Chanareille P, Ferdynus C., Allyn J., Allou N. et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit. Care Med.* 2018; 46(1): 93– 9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002825.
5. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national perspective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007; 33:606-18.
6. Gajewska K, Schroeder M, de Marre F, Vincent J.L. Analysis of terminal events in 109 successive deaths in a Belgian intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004. 30:1224-1227.
7. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA, et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. *Journal of Infection.* 2015;71(4):437–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016>
8. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis. *Curr Opin Crit Care* 2013, 19:128-132.
9. Laptev, S. Prognosis of purulent-septic pathologies in veterinary propaedeutics of generalization of bacterioses on a

- dog_model / Laptev, S., Pimenov, N., Marzanova, S., Permyakova K. // E3S Web of Conferences 380, 01010 (2023) STDAIC-2022 <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202338001010>
10. Laptev, S. Prognosis of Purulent-Septic Pathologies in Veterinary Propaedeutics of Generalization of Bacterioses on a Cat Model / Sergey Laptev, Nikolaj Pimenov, Saida Marzanova and Kristina Permyakova // International Conference "Sustainable Development: Veterinary Medicine, Agriculture, Engineering and Ecology" (VMAEE2022) Melville, New York, 2023, AIP Conf. Proc. 281 7, 020047-1-0200476; <https://doi.org/10.1063/5.0148361>
11. Lescot Th, Karvellas C, Beaussier M., Magder Sh. Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit I Anesthesiology 10, 2012, Vol. 117, 898-904.
12. Ludwig B., Zotzmann V., Bode C., Staudacher D.L., Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to Leptospira infection transmitted by pet rat. *IDCases* 2017; (8): 84–6. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016
13. Medeiros Fda R, Spichler A, Athanzio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop.* 2010 Jul-Aug;115(1-2):155-62.
14. Meyer, K.F. Canine leptospirosis in the United States / K.F. Meyer, B. Stewart-Andersen, B. Eddie // T.A.V.M.A. - 1939. - P. 95
15. Nesseler N., Launey Y., Aninat C., Morel F., Mallédant Y., Seguin Ph. Clinical review: The liver in sepsis *Critical Care* 2012, 16:235 doi:10.1186/cc11381
16. Pollack MM et al. Pediatric Risk of Mortality score. \ Crit Care Med – 1988.Vol. 16 – p.1110-1116.
17. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. *Am J Hematol.* 2013;88(4):337 Epub 2013/02/13. doi: 10.1002/ajh.23393.
18. Seki S, Habu Y, Kawamura Tet al: The liver is a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag+ T cells in T helper 1 immune responses. *Immunol Rev,* 2000, 174:35-46. Horvatits T, Trauner M,

- Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(2):128-32.
19. Strassburg CP. Gastrointestinal disorders of the critically ill. *Shock liver*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Jun;17(3):369-81.
20. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein Ch. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 2017; 14,55-66.
21. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Balkan medical journal*. 2013;30(4):436-8. Epub 2014/09/11. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.9078
22. Vishal Bansal, Jay Doucet. Multiple organ disfunction syndrome. *Scientific American Surgery* 06/2015 Critical Care 2015 Decker Intellectual Properties DOI 10.2310/7800.2160.
23. Yücel Koçak S, Kudu A, Kayalar A, Yilmaz M, Apaydin S. Leptospirosis With Acute Renal Failure and Vasculitis: A Case Report. *Arch Rheumatol*. 2018 Nov 30;34(2):229-232.
24. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний Изд-во «Сотис». — 2007.- 140 с.
25. Асеева И. А. Прогностические практики в науке и культуре. Курск: Изд-во КГМУ, 2009. 232 с.
26. Еремеева, Л.Ф. Выбор экстракорпоральной терапии с учетом вида коагулопатии при печеночно-почечной недостаточности/ Л. Ф. Еремеева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 3. — С. 56–61.
27. Иванюк, В. П. Распространение, патогенез и комплексная терапия лептоспироза собак / В. П. Иванюк, О. Ю. Мещеряков, Г. Ш. Наврузшоева // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2022. — № 11. — С. 35-42. — DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202211005.
28. Кривко М.С. Изменение морфологических и биохимических показателей крови собак при лептоспирозе / Международный научно-исследовательский журнал № 3 (117) 2022, с. 168
29. Лаптев С. В. Клиническая модель PI-RO для стратификации животных с сепсисом / Лаптев С. В., Пименов Н. В., Марзанова С.Н., Пермякова К.Ю // Актуальные проблемы инфекционной патологии животных и пути их решения. — Витебск. 2023. — С. 85–88.
30. Лаптев, С. В. Прогноз септических патологий в ветеринарной пропедевтике на модели панлейкопении кошек / С. В. Лаптев, Н. В. Пименов, Х. С. Горбатова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2022. — № 11. — С. 52–58. — DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202211007.
31. Лаптев, С. В. Системный анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей особенности патогенеза при лептоспирозе собак / С. В. Лаптев, С. Ю. Пигина, М. В. Селина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2022. — № 12–1. — С. 56–64. — DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202212108.
32. Малахов Ю. А., Соболева Г. Л. Специфическая профилактика лептоспироза животных/Ю.А. Малахов, Г. Л. Соболева // Ветеринария. - 1993. - №5. - С. 5–7.
33. Пименов Н. В. Модель PIRO как комплексная оценка септических осложнений в ветеринарной пропедевтике / Н. В. Пименов, С. В. Лаптев, С. Н. Марзанова, К. Ю. Пермякова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2022. — № 4. — С. 6–15. — DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202204001.
34. Мойсова, Д.Л. Клиника и патоморфология нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе / Д.Л. Мойсова, В.Н. Горodin // Инфекционные болезни. — 2020. — Т. 18. — № 1. — 43–52.
35. Пименов, Н. В. Критерии в прогностике генерализации бактериозов у собак с воспалением матки / Н. В. Пименов, С. В. Лаптев, К. Ю. Пермякова [и др.] // Международный вестник ветеринарии. — 2022. — № 3. — С. 11-21. — DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.3.11.
36. Пирожкова С. В. Прогнозирование и его место в системе научного знания/ Вопросы философии. 2018. № 11. С.

37. Регуш Л.А. Психология прогнозирования. Успехи в познании будущего/ Л.А. Регуш. - С.-Пб.: Речь, 2003. - 254 с.
 38. Сидоренко, Е.Ю. Эпизоотология и эпизоотическая ситуация лептоспироза кошек в Сумской области, Украина / Е.Ю. Сидоренко // Матер. 18-го Московского ветеринарного конгресса. – М., 2010. – С. 68.
 39. Столяр А.Г. Прогнозирование результатов трансплантации почки. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. [Место защиты: ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации], Екатеринбург, 2016, 20 с.
 40. Тарасова С. А. Математические методы прогнозирования в медицине / С. А. Тарасова // Актуальные проблемы и перспективы преподавания по математике: сб. ст. / Юго-Зап. гос. ун-т. Курск, 2013. — С. 162—165.
 41. Швечкова, О. Г. Лептоспироз у собак в условиях крупного города: специальность 16.00.03: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Швечкова Ольга Геннадьевна. – Санкт-Петербург, 1996. – 20 с.
 42. Ярская, В.Н. Научное предвидение / В.Н. Ярская. - Саратов, 1980.
- REFERENCES**
1. Bonde P., Ku NC., Genovese EA et al. Model and end-stage liver disease score predicts adverse events related to ventricular assist therapy. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93:1541-7 discussion 1547-8.
 2. Brewer RJ, Lanfear DE, Sai-Sudhakar KB, Sundareswaran KS, Ravi W, Farrar JJ, Slaughter M. Extreme body mass index values do not affect medium-term survival after implantation of an assistive device continuous action for the left ventricle. *J Heart and lung transplant.* February 2012; 31(2): 167-72. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.006. PMID: 22305378.
 3. Bruno, Courtay, Merial, S.A.S. Leptospirosis in dogs / Bruno, Courtay, Merial, S.A.S. // Mater. 18th Moscow Veterinary Congress. – M., 2010. – p. 28
 4. Delmas B., Jabot J., Chanareille P, Ferdynus C., Allyn J., Allou N. et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit. Care Med.* 2018; 46(1): 93– 9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002825.
 5. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national perspective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007; 33:606-18.
 6. Gajewska K, Schroeder M, de Marre F, Vincent J.L. Analysis of terminal events in 109 successive deaths in a Belgian intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004. 30:1224-1227.
 7. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA, et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. *Journal of Infection.* 2015;71(4):437–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016>
 8. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis. *Curr Opin Crit Care* 2013, 19:128-132.
 9. Laptev, S. Prognosis of purulent-septic pathologies in veterinary propaedeutics of generalization of bacteria on a dog_model / Laptev, S., Pimenov, N., Marzanova, S., Permyakova K. // E3S Web of Conferences 380, 01010 (2023) STDAIC-2022 <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202338001010>
 10. Laptev, S. Prognosis of Purulent-Septic Pathologies in Veterinary Propaedeutics of Generalization of Bacterioses on a Cat Model / Sergey Laptev, Nikolaj Pimenov, Saida Marzanova and Kristina Permyakova // International Conference "Sustainable Development: Veterinary Medicine, Agriculture, Engineering and Ecology" (VMAEE2022) Melville, New York, 2023, AIP Conf. Proc. 281 7, 020047-1-0200476; <https://doi.org/10.1063/5.0148361>
 11. Lescot Th, Karvellas C, Beaussier M., Magder Sh. Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit I *Anesthesiology* 10, 2012, Vol. 117, 898-904.
 12. Ludwig B., Zotzmann V., Bode C., Stau-

- dacher D.L., Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to *Leptospira* infection transmitted by pet rat. *IDCases* 2017; (8): 84–6. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016
13. Medeiros Fda R, Spichler A, Athanzio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop.* 2010 Jul-Aug;115(1-2):155-62.
14. Meyer, K.F. Canine leptospirosis in the United States / K.F. Meyer, B. Stewart-Andersen, B. Eddie // *T.A.V.M.A.* - 1939. - P. 95
15. Nessler N., Launey Y., Aninat C., Morel F., Mallédant Y., Seguin Ph. Clinical review: The liver in sepsis *Critical Care* 2012, 16:235 doi:10.1186/cc11381
16. Pollack MM et al. Pediatric Risk of Mortality score. // *Crit Care Med* – 1988. Vol. 16 – p.1110-1116.
17. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. *Am J Hematol.* 2013;88(4):337 Epub 2013/02/13. doi: 10.1002/ajh.23393.
18. Seki S, Habu Y, Kawamura Tet al: The liver is a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag⁺ T cells in T helper 1 immune responses. *Immunol Rev*, 2000, 174:35-46. Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):128-32.
19. Strassburg CP. Gastrointestinal disorders of the critically ill. *Shock liver. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Jun;17(3):369-81.
20. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein Ch. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 2017; 14,55-66.
21. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Balkan medical journal.* 2013;30(4):436–8. Epub 2014/09/11. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.9078
22. Vishal Bansal, Jay Doucet. Multiple organ dysfunction syndrome. *Scientific American Surgery* 06/2015 *Critical Care* 2015 Decker Intellectual Properties DOI 10.2310/7800.2160.
23. Yücel Koçak S, Kudu A, Kayalar A, Yilmaz M, Apaydin S. Leptospirosis With Acute Renal Failure and Vasculitis: A Case Report. *Arch Rheumatol.* 2018 Nov 30;34(2):229-232.
24. Alexandrovich Yu. S., Gordeev V. I. Evaluation and prognostic scales in the medicine of critical states of the Publishing House "Sotis". - 2007.- 140 p.
25. Aseeva I. A. Prognostic practices in science and culture. *Kursk: Publishing House of KSMU,* 2009. 232 p.
26. Ereemeeva, L.F. The choice of extracorporeal therapy taking into account the type of coagulopathy in hepatic-renal insufficiency / L. F. Ereemeeva [et al.] // *Kuban Scientific Medical Bulletin.* – 2012. – No. 3. – pp. 56-61.
27. Ivanyuk, V. P. The spread, pathogenesis and complex therapy of leptospirosis of dogs / V. P. Ivanyuk, O. Y. Meshcheryakov, G. S. Navruzshoeva // *Veterinary, animal science and biotechnology.* – 2022. – No. 11. – PP. 35-42. – DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202211005. – EDN AXKGVB.
28. Krivko M.S. Changes in morphological and biochemical parameters of the blood of dogs with leptospirosis / *International Scientific Research Journal* No. 3 (117) 2022, p. 168
29. Laptev S. V. Clinical model of PIRO for stratification of animals with sepsis / Laptev S. V., Pimenov N. V., Marzanova S.N., Permyakova K.Yu. // *Actual problems of infectious pathology of animals and ways to solve them.* – Vitebsk. 2023. – pp. 85-88. – EDN FKQQGA
30. Laptev, S. V. Prognosis of septic pathologies in veterinary propaedeutics on the model of panleukopenia of cats / S. V. Laptev, N. V. Pimenov, H. S. Gorbatoва // *Veterinary, animal science and biotechnology.* – 2022. – No. 11. – pp. 52-58. – DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202211007. – EDN IBOFHC.
31. Laptev, S. V. System analysis of domestic and foreign literature reflecting the features of pathogenesis in leptospirosis of dogs / S. V. Laptev, S. Yu. Pigina, M. V. Selina // *Veterinary, animal science and bio-*

- technology. – 2022. – No. 12-1. – pp. 56-64. – DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202212108. – EDN IPWZRV.
32. Malakhov Yu. A., Soboleva G. L. Specific prevention of animal leptospirosis / Yu.A. Malakhov, G. L. Soboleva // *Veterinary medicine*. - 1993. - No.5. - pp. 5-7.
33. Pimenov N. V. The PIRO model as a comprehensive assessment of septic complications in veterinary propaedeutics / N. V. Pimenov, S. V. Laptev, S. N. Marzanova, K. Yu. Permyakova // *Veterinary, animal science and biotechnology*. – 2022. – No. 4. – pp. 6-15. – DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202204001. – EDN ZDLBVS.
34. Moiseva, D.L. Clinic and pathomorphology of hemostasis disorders in severe leptospirosis / D.L. Moiseva, V.N. Gorodin // *Infectious diseases*. – 2020. – T. 18. – № 1. – 43-52.
35. Pimenov, N. V. Criteria in the prognostics of generalization of bacterioses in dogs with inflammation of the uterus / N. V. Pimenov, S. V. Laptev, K. Yu. Permyakova [et al.] // *International Bulletin of Veterinary Medicine*. – 2022. – No. 3. – pp. 11-21. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.3.11.
36. Pirozhkova S. V. Forecasting and its place in the system of scientific knowledge/ Questions of philosophy. 2018. No. 11. p. 37. Regush L.A. Psychology of forecasting. Successes in cognition of the future / L.A. Regush. - S.- Pb.: Speech, 2003. - 254 p.
38. Sidorenko, E.Y. Epizootology and epizootic situation of cat leptospirosis in Sumy region, Ukraine / E. Y. Sidorenko // *Mater. 18th Moscow Veterinary Congress*. – M., 2010. – p. 68.
39. Stolyar A.G. Forecasting the results of kidney transplantation. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. [Place of defense: I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation], Yekaterinburg, 2016, 20 p.
40. Tarasova S. A. Mathematical methods of forecasting in medicine / S. A. Tarasova // *Actual problems and prospects of teaching mathematics: Sat. art. / Yugo-Zap. gos. un-T. Kursk, 2013. — pp. 162-165.*
41. Shvechkova, O. G. Leptospirosis in dogs in a large city: specialty 16.00.03: abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Veterinary Sciences / Shvechkova Olga Gennadiyevna. – St. Petersburg, 1996. – 20 p.
42. Yarskaya, V.N. Scientific foresight / V.N. Yarskaya. - Saratov, 1980.