

УДК 636.8.045: 636.06-053
AGRIS L70

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/29>

НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНОГО ПЕРИТОНИТА КОШЕК

©*Михайловская П. А., Российский университет дружбы народов,
г. Москва, Россия, 1032157046@rudn.ru*

©*Кондрашкина К. М., ORCID: 0000-0001-8282-2734, Российский университет дружбы
народов, г. Москва, Россия, 1032161257@pfur.ru*

©*Симонова Е. И., ORCID: 0000-0001-7798-3859, Российский университет дружбы народов,
г. Москва, Россия, 1032172992@rudn.ru*

©*Рыцова Е. О., SPIN-код: 2027-4235, канд. с.-х. наук, Российский университет дружбы
народов, г. Москва, Россия, rystcova_eo@pfur.ru*

NEW APPROACHES IN TREATMENT OF FELINE INFECTIOUS PERITONITIS VIRUS INFECTION

©*Mikhailovskaya P., Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow, Russia, 1032157046@rudn.ru*

©*Kondrashkina K., ORCID: 0000-0001-8282-2734, Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow, Russia, 1032161257@pfur.ru*

©*Simonova E., ORCID: 0000-0001-7798-3859, Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow, Russia, 1032172992@rudn.ru*

©*Rystcova E., Ph.D., Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow, Russia, rystcova_eo@pfur.ru*

Аннотация. Инфекционный перитонит кошек на данный момент считается смертельным заболеванием кошек, возбудителем которого является мутированный коронавирус кошек — вирус инфекционного перитонита кошек. Наиболее частыми симптомами инфекции являются умеренная лихорадка и абдоминальные выпоты, но также встречается «сухая» форма заболевания с более разнообразными неспецифическими симптомами. Продолжительность жизни кошки при поставленном диагнозе варьируется от недели до нескольких месяцев. Качество жизни при этом, как правило, является низким. На текущий момент не существует рекомендованных протоколов терапии инфекционного перитонита кошек, но повсеместно применяются иммуносупрессивные препараты, которые улучшают качество жизни, тем ни менее, не оказывая эффекта на ее продолжительность. В данном обзоре будут рассмотрены современные препараты, которые применяют, рекомендуют к применению или могут оказаться эффективными в терапии инфекционного перитонита кошек.

Abstract. Feline Infectious Peritonitis is currently considered to be a fatal disease of cats caused by mutated feline coronavirus. The most frequent symptoms are mild febrile and abdominal effusions, but also the occurring 'dry' forms of the disease with more diverse symptoms. The life expectancy of cats with the diagnosed disease varies from a week to several months. The quality of life is generally low. Currently, there are no recommended Feline Infectious Peritonitis treatment protocols, but immunosuppressive measures that improve quality of life are commonly used. However, these immunosuppressive medications have no effect on life's duration. In this review, modern drugs, which are used, recommended for using or may be effective in the treatment of Feline Infectious Peritonitis will be considered.

Ключевые слова: инфекционный перитонит кошек, коронавирус кошек, иммуносупрессивная терапия, хлорохин, итраконазол, пропентофиллин, моноклональные антитела, противовирусная терапия.

Keywords: Feline Infectious Peritonitis, feline coronavirus, immunosuppression therapy, Chloroquinum, Itraconazolium, Pentoxiphyllinum, monoclonal antibodies, antiviral therapy.

Введение

Несмотря на то, что коронавирус кошек (FCoV) повсеместно распространена среди домашних, бездомных и диких кошек, инфекционный перитонит кошек (Feline Infectious Peritonitis, FIP) будет развиваться меньше, чем у 10% FCoV серопозитивных представителей кошачьих [1–2]. Возраст один из основных факторов риска: чаще всего FIP (в 70% случаев [3]), встречается у особей моложе 1 года [4]. Серопозитивность FCoV составляет от 20 до 60 % среди домашних кошек и до 90% в домашних хозяйствах с несколькими кошками и приютами для животных. а значит также в группе риска животные, находящиеся в скученном содержании [5].

Несмотря на огромное количество исследований, проведенных с момента признания FIP [6], ни эффективные вакцины, ни терапевтические средства не доступны для профилактики или лечения этого часто смертельного заболевания. Поэтому он остается одним из важнейших инфекционных заболеваний кошек.

Клиническими проявлениями коронавирусной инфекции FCoV могут быть заболевания разной степени патогенности: либо фатальный высоковирулентный вирус инфекционного перитонита кошек — FIPV, но чаще всего, в 90% случаев, низковирулентный вирус, вызывающий легкий энтерит (бессимптомная кишечная инфекция кошачьего коронавируса [FECV]). Инфекционный перитонит кошек (FIP) считается смертельным, иммунозависимым заболеванием, возбудителем которого является мутированный кишечный коронавирус FCoV [7-10]. Основываясь на серологических свойствах, FCoV можно разделить на FCoV типа I и типа II. FCoV типа I более распространены, так как они ответственны приблизительно за 90% инфекций FCoV, тогда как FCoV типа II встречаются реже [11]. На данный момент не существует клинически подтвержденных исследований, указывающих на соответствие патологической и серологической классификаций.

Доминирующей теорией этиологии FIPV являются точечные мутации в белке S FECoV, которые, впоследствии, переводят тропность вируса от дифференцированных энтероцитов тонкой кишки к моноцитам и тканевым макрофагам [8, 12]. Таким образом, в то время как репликация FECV ограничена эпителиальными клетками, выстилающими кишку, мутация вирулентности позволяет FIPV эффективно инфицировать и размножаться в макрофагах и системно распространять инфекцию. Началом инфекции FIP становится эффективная и устойчивая репликация вируса в моноцитах и макрофагах с их последующей активацией, высвобождающей в кровотоке такие цитокины, как фактор некроза опухоли (TNF) - α , IL-1 β и клеточные молекулы адгезии (КМА) CD18. Представленные КМА обеспечивают взаимодействие вируса с активированными эндотелиальными клетками, и экспрессируют ферменты, такие как матриксная металлопротеиназа-9, которая растворяет базальную мембрану сосудов в местах эмиграции моноцитов [8]. Данная цитокинемия приводит к такому характерному симптому заболевания, как васкулит средних и мелких вен, приводящих к перитониту и выпотам в грудную и/или брюшную полость.

По результатам вскрытия принято выделять 4 типа поражений, характерных для FIP: диффузные изменения на серозных оболочках; гранулемы с участками некроза и без них; очаговые и периваскулярные инфильтраты В-лимфоцитов и плазматических клеток; флебиты от гранулематозных до некротических [8]. Так же может наблюдаться увеит, вследствие поражения венул в сетчатке и хорионе, неврологические дисфункции, вследствие поражения вен лептоменингов, а также почечные патологии, вследствие поражения звездчатых вен коры почек. Окончательный диагноз ставится по обнаружению антигена в макрофагах выпота или ИГХ (иммуногистохимического исследования) гранулем [13].

На момент написания статьи не существует каких-либо рекомендованных протоколов терапии FIP.

Так как патогенез заболевания является иммуноопосредованным, повсеместно применяются иммуносупрессивные препараты, но нет данных об их эффективности или влиянии на выживаемость пациентов [7, 9]. Есть исследования, которые указывают на пользу применения неспецифических иммуностимулирующих препаратов, таких как полипренил [14–15], однако неспецифическая иммунная стимуляция может быть противопоказана при FIP, так как данная инфекция имеет феномен антитело-зависимого усиления репликации вируса (ADE), что усугубит течение болезни [8–9].

Иммуносупрессивная терапия

Патогенетическая терапия. Глюкокортикостероиды (ГКС), такие как преднизолон в дозе от 2 до 5 мг/кг/сут или дексаметазон в дозе 1 мг/кг/сут назначают пациентам с FIP пожизненно. Однако нет исследований с контрольной группой о влиянии иммуносупрессивной терапии на выживаемость или течение болезни [7–9]. На данный момент применение иммуносупрессоров аргументировано улучшением качества жизни пациента, из-за уменьшения системного ответа на гиперцитокинемию через ингибирование цикла арахидоновой кислоты. Также используется циклофосфамид в дозе 4 мг/кг/сут в комбинации и без ГКС. Возможно, показание циклофосфамида может уменьшить степень гранулематоза при сухой и смешанной форме FIP, так как в гранулемах часто обнаруживаются активированные В-лимфоциты, чью популяцию преимущественно ингибирует циклофосфамид. Большинство исследований различных препаратов, применяемых при FIP, включало в контрольную и/или основную группу иммуносупрессоры.

Хлорохин/Chloroquinum (2013)

Патогенетическая терапия. В некоторых исследованиях сообщалось, что хлоронин ингибирует репликацию ВИЧ, вирус гриппа А/Н5N1 и коронавирус человека 229Е, а также используется для лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, таких, как ревматоидный артрит [16–17]. Группой ученых было проведено исследование влияния хлорохина на репликацию FIP в кошачьих моноцитах, в условиях антитело-зависимого усиления и в клиническом эксперименте с контрольной группой. В эксперименте использовались кошачьи моноциты, выделенные из SPF (specific pathogen free)-кошек и штамм FIPV 79–1146. В качестве представления антитело-зависимого усиления получены моноклональные антитела (MAb 6-4-2) к белку S FIP2 типу. Показано, что репликация FIPV *in vitro* ингибировалась зависимым от концентрации хлорохина образом в группах клеток, обработанных до и после заражения, включая группы с антитело-зависимым усилением, но не наблюдалась в группах после заражения. Так же было обнаружено ингибирование экспрессии мРНК воспалительных цитокинов хлорохином во всех группах, но механизм до сих пор не ясен. S. M. Weber и S. M. Levitz предположили наличие лизосомотропных и

нелизосомотропных механизмов хлорохин-индуцированного ингибирования продукции TNF-а [18]. В клиническом эксперименте 9 SPF кошек были распределены на 3 группы: А — введение препарата до и после инокуляции вируса каждые 3 дня в дозе 10 мг/кг подкожно, В — через 12 дней после инокуляции каждые 3 дня и С — плацебо-контроль. Штамм FIPV 79-1146 инокулировали кошкам перорально. Было продемонстрировано, что хлорохин в дозе 10 мг/кг подкожно каждые 3 дня снижает экспрессию мРНК IL-1b, TNF-а и IL-6 у зараженных животных, проявляя противовоспалительный эффект. В группе хлорохина обнаружился побочный эффект в виде повышения АЛТ. Среднее количество дней выживания составило 34,3, 31,7 и 21,0 в группах А, В и С соответственно. Авторы рекомендуют данный препарат в комплексной терапии FIP с возможным изменением разовой дозы [16].

Итраконазол/Itraconazolum (2019)

Патогенетическая терапия. Ранее, группой доказано, что FCoV I типа зависим от концентрации внутриклеточного холестерина на протяжении всего цикла [19]. U18666A, ингибитор транспорта внутриклеточного холестерина, значительно ингибирует репликацию FCoV I типа *in vitro*. Но так как U18666A не применяется в терапии, в качестве его аналога, одобренным FDA для применения у кошек, был выбран статин и антимикотик итраконазол [20]. В эксперименте *in vitro* использовались штаммы FIPV-I KU2, FIPV-I UCD1, FIPV-I UCD4, FIPV-II WSU 79-1146. Показано, что итраконазол в концентрации 2,5µM на клеточный монослой достоверно ингибировал инфекцию FIP-1 всех 3-х испытуемых штаммов, но не влиял на репликацию FIP 2 типа. Используя фармакинетические данные, авторы получили эквивалент применяемой дозы итраконазола *in vivo* в виде плазменной концентрации 1,1±3,6 мкг/мл (1,6±5,1 мкМ), которую можно достичь и поддерживать с помощью перорального введения препарата в дозе 10 мг/кг 2 раза в сутки. Авторы допускают использование итраконазола в дозах по стандартному дерматологическому протоколу. Требуется контроль АЛТ (аланинаминотрансферазы) при длительном применении (более 20 дней). Следует с осторожностью применять итраконазол в комбинации с препаратами, такие как ГКС, циклоспорин, амитриптилин, макролидные антибиотики и т. п., так как итраконазол является ингибитором цитохрома P-450 и может пролонгировать и увеличивать концентрацию препаратов метаболизирующихся печеночным путем, требуется корректировка дозы [20]. Идет подготовка к клиническим испытаниям [21].

Пропентофиллин/Pentoxifyllinum (2011)

Патогенетическая терапия. Пропентофиллин является ингибитором фосфодиэстразы и обратного захвата аденозина [22]. Была выдвинута гипотеза, что данный препарат способен уменьшить васкулит у пациентов с FIP за счет ингибирования TNF-а и таких интерлейкинов, как интерлейкин 1 и 6, серотонин и интерферон-γ [23], играющих роль в патогенезе васкулита. Проведено плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование 23 домашних кошек с подтвержденной FIP инфекцией (гистология и ИГХ) в выпотной форме. Кошки с вирусом кошачьего иммунодефицита (FIV) или вирусом прогрессирующего вируса кошачьего лейкоза (FeLV) не были включены в исследование. Пациенты группы лечения получали препарат в дозе 18–25 мг/кг 2 раза в день пожизненно. Результаты говорят об отсутствии существенной разницы в количестве выпота между группой лечения и группой плацебо, так же не было отмечено снижения TNF-а ни у одной из кошек. Средняя продолжительность жизни пациентов составила 8 дней. Выдвинуто предположение, что неэффективность препарата связана с поздним началом лечения или некорректной дозой [24].

Моноклональные антитела (МАТ) к фактору некроза опухоли (fTNF- α) (2013)

Таргетная терапия. Описано получение и применение нейтрализующего моноклонального антитела мыши против TNF- α (fTNF- α) у кошек (mAb против fTNF- α). Анти-fTNF- α mAb проявлял высокую нейтрализующую активность в отношении рекомбинантных и природный TNF-альфа, и было подтверждено, что он ингибирует следующие состояния, индуцированные fTNF- α *in vitro*: нейтрофилия у FIP(+) кошек; экспрессия мРНК APN (адипонектина) на макрофагах; апоптоз Т-лимфоцитов кошек [24]. Исследование *in vivo* было проведено на 6 SPF-кошках с инокулированием высоковирулентного штамма FIP 79–1146. Группе лечения однократно ввели антитела внутривенно на 14 день после инокуляции вируса. Далее до 65 дней обе группы наблюдали на активность fTNF- α , альфа1-кислого гликопротеина, фактора роста эндотелия, стандартные показатели крови и оценки качества жизни. Все кошки группы плацебо были эвтаназированы на 25–30 день дойдя до «гуманной конечной точки». Одна кошка в группе лечения была эвтаназирована на 30 день, другие 2 кошки из группы лечения оставались стабильными до конца эксперимента (65 дней). У 2 из 3 кошек относительно 3 кошек плацебо-группы было предотвращено развитие FIP и значительное снижение ФРЭ, АКГ, ФОН на 21 день и далее относительно контроля. Авторы предлагают изучить возможность применения моноклональных антител совместно со стероидами в качестве эффективной терапии. Возможны побочные эффекты в виде анафилактических реакций. Терапия предполагает неоднократное введение МАТ, что может в дальнейшем сократить их период полураспада и снижение терапевтических эффектов, которое можно предотвратить, используя химерные антитела [25–26].

Ингибитор 3С – подобной протеазы (2018)

Противовирусная терапия. Препарат GC376, являясь ингибитором РНК зависимой 3-С подобной протеазы, непосредственно нарушает репликацию вирусов, таких как TGEV, FIPV и PTV [22]. Было выполнено полевое исследование на 20 кошках со смешанными и выпотными формами FIP без плацебо-группы. В исследовании не участвовали или исключались пациенты с вызванным FIP неврологическим дефицитом, так как неизвестны данные о проникновении препарата через ГЭБ (гематоэнцефалический барьер). Препарат первоначально вводился подкожно курсом 14–20 дней в дозе 10 мг/кг/12 ч, но затем был увеличен до 15 мг/кг/12 ч после того, как одна из кошек не отвечала на терапию. После двухнедельной терапии рецидивы заболевания происходили у всех пациентов, потому было предложено продлить курс терапии, пока пациенты успешно отвечали на нее. 8/13 погибших пациентов были исключены из исследования из-за развития нервной формы FIP. 12/13 погибших пациентов были исследованы гистологически и ИГХ с подтверждением FIP. В результате исследования 19/20 кошек эффективно и быстро отвечали на терапию в первые 2 недели с улучшением клинической картины, клиническими анализами крови, уменьшением выпота и снижением вирусной РНК в выпоте, но только 7/20 кошек остались здоровыми более 12 недель после как минимум 12-недельной терапии. Из побочных эффектов наблюдалась задержка смены зубов у пациентов начиная с 4,4 месяцев и местные воспалительные реакции в месте введения препарата. Ингибирование 3CLpro FIPV с помощью GC376 было эффективным в условиях данного исследования для снижения репликации вируса и вызывая ремиссию у кошек с естественным FIP без неврологического дефицита. Тем не менее, устойчивая ремиссия преимущественно наблюдалась у котят до 18 недель с острым началом влажного FIP или у кошек с сухим FIP, ограниченным

брыжеечными лимфатическими узлами, и с меньшей вероятностью встречалась у кошек старше 18 недель [27–29].

Рекомбинантный кошачий интерферон омега (FeIFN- ω) (2008)

Противовирусная терапия. В 2004 г. было проведено исследование без контрольной группы о влиянии рекомбинантного кошачьего интерферона (rFeIFN) на течение полевого FIP у зараженных кошек совместно с применением ГКС. В результате 4 из 12 кошек ушли в ремиссию на протяжении 2х лет, но диагноз не был подтвержден ни ПЦР, ни ИГХ [30]. В 2007 году провели повторное, но уже плацебо-контролируемое двойное слепое исследование. 37 кошек были заражены полевым штаммом FIP, 36 из них имели выпотную форму. Критерием включения было ИГХ подтверждение FIP в макрофагах выпота или в биопсии гранулем. Протокол терапии был повторен так же, как и в исследовании 2004 г. — 1 МЕ/кг (миллион единиц) раз в день в течении 8 дней, далее раз в неделю до ремиссии и преднизолон в дозе 2 мг/кг раз в день [30]. Так же в терапию был включен амоксилав (Amoxicillin + Clavulanic acid), в качестве профилактической антибиотикотерапии из-за ежедневного лапароцентеза, гепарин натрий (Heparinum natrium) и фелизерин (FELISERIN PLUS™), в качестве пассивной иммунизации у животных с некорректной или отсутствующей вакцинацией. В результате не было статистически значимых различий в разнице выживания по сравнению с плацебо, средняя продолжительность жизни в группе терапии была 9 дней, медиана выживаемости группы плацебо составляла 8 дней. 32 из 37 кошек прожили менее 4 недель. Среди статистически значимых эффектов терапии rFeIFN было снижение лимфоцитов в клиническом анализе крови, что может объясняться прямым влиянием интерферона на популяцию лимфоцитов. Авторы предполагают, что отсутствие положительного эффекта может быть связано с недостаточно частым введением rFeIFN, так как период полураспада составляет около 31 мин, но долгосрочные эффекты должны были проявить свою активность [30–31].

Нуклеозидный аналог GS-441524 (2018)

Противовирусная терапия. Было показано, что активная форма нуклеозида GS-441524 ингибирует транскрипцию, опосредованную РНК-зависимой РНК-полимеразой RSV, путем включения в зарождающийся вирусный транскрипт и вызывая преждевременное прекращение транскрипции [32]. Проведено 2 исследования (2018 и 2019). В исследовании 2018 года было включено 10 экспериментально зараженных SPF-кошек штаммом I FIPV-m3c-2, разделенных на 2 группы, получающих препарат через 12–19 дней после инокуляции вируса в дозе 2 мг/кг в сутки и 5мг/кг в сутки в течении 2-х недель. Все 10 кошек хорошо отреагировали на терапию и только у 2 возник рецидив через 4 и 6 недель. 2 кошки были повторно обработаны в течение 2 недель после рецидива. Все 10 кошек находятся в ремиссии более 8 месяцев после заражения на момент написания статьи [33].

В исследовании 2019 г. были включены 31 кошка с полевым штаммом FIP, 26 из которых имели выпотную форму. Препарат вводился в дозе 2 мг/кг раз в сутки как минимум 12 недель. При плохом ответе на терапию увеличивали дозу до 4 мг/кг (8/31). В результате 4 кошки были эвтаназированы в течение 2–5 дней и одна на 26 день исследования. 26 кошек остались живы в течении 12 терапии, у 8 кошек произошел рецидив и была проведена повторная терапия в дозе 2 мг/кг или 4 мг/кг. У одной из рецидивирующих кошек болезнь перешла в неврологическую форму, и она была эвтаназирована. 24 кошки живы на момент публикации статьи (февраль 2019 г.), прожившие наиболее долгий срок на момент

публикации прекратили лечение в августе 2017 г., а прожившие наименьший срок — в мае 2018 г. [34].

Заключение

Наши знания о патогенезе FIP все еще находятся в зачаточном состоянии. Исходя из современных данных, следует пересмотреть подход к терапии FIP. Несмотря на то, что большинство заявляемых высокоэффективных препаратов недоступны к продаже, требуется отказаться или ограничить препараты со слабой доказательной базой или не влияющих на патогенез, исходя из нынешней концепции болезни. Клинические исследования направленные на окончательное выяснение этиологии инфекционного перитонита кошек могли бы упорядочить на данный момент разнонаправленные методики лечения FIP.

Список литературы:

1. Addie D. D. Clustering of feline coronaviruses in multicat households // *Veterinary journal* (London, England: 1997). 2000. V. 159. №1. P. 8.
2. Addie D. D., Jarrett O. A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens // *The Veterinary Record*. 1992. V. 130. №7. P. 133-137.
3. Pedersen N. C. The feline immunodeficiency virus // *The retroviridae*. Boston: Springer, 1993. P. 181-228.
4. Pedersen N. C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008 // *Journal of feline medicine and surgery*. 2009. V. 11. №4. P. 225-258.
5. Hohdatsu T., Okada S., Ishizuka Y., Yamada H., Koyama H. The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats // *Journal of Veterinary Medical Science*. 1992. V. 54. №3. P. 557-562.
6. Holzworth J. Some important disorders of cats // *The Cornell Veterinarian*. 1963. V. 53. P. 157-160.
7. Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., ... Marsilio F. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management // *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2009. V. 11. №7. P. 594-604.
8. Kipar A., Meli M. L. Feline infectious peritonitis: still an enigma? // *Veterinary Pathology*. 2014. V. 51. №2. P. 505-526. DOI: 10.1177/0300985814522077.
9. Pedersen N. C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008 // *Journal of feline medicine and surgery*. 2009. V. 11. №4. P. 225-258. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.09.008.
10. Куликов Е. В., Ватников Ю. А., Сахно Н. В., Попова И. А. и др. Патологоанатомическая характеристика вирусного перитонита кошек // *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. 2017. №4. P. 270-280. DOI: 10.18551/rjoas.2017-04.34.
11. Thiel V., Thiel H. J., Tekes G. Tackling feline infectious peritonitis via reverse genetics // *Bioengineered*. 2014. V. 5. №6. P. 396-400. DOI: 10.4161/bioe.32133.
12. Licitra B. N., Millet J. K., Regan A. D., Hamilton B. S., Rinaldi V. D., Duhamel G. E., Whittaker, G. R. Mutation in Spike Protein Cleavage Site and Pathogenesis of Feline Coronavirus // *Emerging Infectious Diseases*. 2013. V. 19. №7. 1066-1073. DOI: 10.3201/eid1907.121094.
13. Pedersen N. C. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics // *The veterinary journal*. 2014. V. 201. №2. P. 133-141. DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.04.016.

14. Legendre A. M., Bartges J. W. Effect of Polyprenyl Immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis // *Journal of feline medicine and surgery*. 2009. V. 11. №8. P. 624-626. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.12.002.
15. Fischer Y., Ritz S., Weber K., Sauter-Louis C., Hartmann, K. Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis // *Journal of veterinary internal medicine*. 2011. V. 25. №6. P. 1270-1276. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00806.x.
16. Takano T., Katoh Y., Doki T., Hohdatsu T. Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo // *Antiviral research*. 2013. V. 99. №2. P. 100-107. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.04.016.
17. Cubero G. I., Reguero J. J. R., Ortega J. M. R. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine // *Heart*. 1993. V. 69. №5. P. 451-452. DOI: 10.1136/hrt.69.5.451.
18. Weber S. M., Levitz S. M. Chloroquine Interferes with Lipopolysaccharide-Induced TNF-Gene Expression by a Nonlysosomotropic Mechanism // *The Journal of Immunology*. 2000. V. 165. №3. 1534-1540. DOI: 10.4049/jimmunol.165.3.1534.
19. Takano T., Endoh M., Fukatsu H., Sakurada H., Doki T., Hohdatsu T. The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection // *Antiviral research*. 2017. V. 145. P. 96-102. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.07.022.
20. Mawby D. I., Whittemore J. C., Fowler L. E., Papich M. G. Comparison of absorption characteristics of oral reference and compounded itraconazole formulations in healthy cats // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2018. V. 252. №2. P. 195-200. DOI: 10.2460/javma.252.2.195.
21. Takano T., Akiyama M., Doki T., Hohdatsu T. Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection // *Veterinary research*. 2019. V. 50. №1. P. 5. DOI: 10.1186/s13567-019-0625-3.
22. Ward A., Clissold S. P. Pentoxifylline // *Drugs*. 1987. V. 34. №1. P. 50-97.
23. Shaw S. M., Shah M. K., Williams S. G., Fildes J. E. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure // *European journal of heart failure*. 2009. V. 11. №2. P. 113-118. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn040.
24. Doki T., Takano T., Nishiyama Y., Nakamura M., Hohdatsu T. Generation, characterization and therapeutic potential of anti-feline TNF-alpha MAbs for feline infectious peritonitis // *Research in veterinary science*. 2013. V. 95. №3. P. 1248-1254. DOI: 10.1016/j.rvsc.2013.09.005.
25. Doki T., Takano T., Kawagoe K., Kito A., Hohdatsu T. Therapeutic effect of anti-feline TNF-alpha monoclonal antibody for feline infectious peritonitis // *Research in veterinary science*. 2016. V. 104. P. 17-23. DOI: 10.1016/j.rvsc.2015.11.005.
26. Anis E. A., Dhar M., Legendre A. M., Wilkes R. P. Transduction of hematopoietic stem cells to stimulate RNA interference against feline infectious peritonitis // *Journal of feline medicine and surgery*. 2017. V. 19. №6. P. 680-686. DOI: 10.1177/1098612X16654958.
27. Kim Y., Lovell S., Tiew K. C., Mandadapu S. R., Alliston K. R., Battaile K. P., ..., Chang, K. O. Broad-spectrum antivirals against 3C or 3C-like proteases of picornaviruses, noroviruses, and coronaviruses // *Journal of virology*. 2012. V. 86. №21. P. 11754-11762. DOI: 10.1128/JVI.01348-12.
28. Pedersen N. C., Kim Y., Liu H., Galasiti Kankanamalage A. C., Eckstrand C., Groutas W. C., ..., Chang K. O. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis // *Journal of feline medicine and surgery*. 2018. V. 20. №4. P. 378-392. DOI: 10.1177/1098612X17729626.

29. Kim Y., Liu H., Kankanamalage A. C. G., Weerasekara S., Hua D. H., Groutas W. C., ..., Pedersen, N. C. Reversal of the progression of fatal coronavirus infection in cats by a broad-spectrum coronavirus protease inhibitor // *PLoS pathogens*. 2016. V. 12. №3. P. e1005531. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005531.

30. Ishida T., Shibana A., Tanaka S., Uchida K., Mochizuki M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis // *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2004. V. 6. №2. P. 107-109. DOI: 10.1016/j.jfms.2003.08.011.

31. Ritz S., Egberink H., Hartmann K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis // *Journal of veterinary internal medicine*. 2007. V. 21. №6. P. 1193-1197. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb01937.x.

32. Sheahan T. P., Sims A. C., Graham R. L., Menachery V. D., Gralinski L. E., Case J. B., ..., Bannister R. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses // *Science translational medicine*. 2017. V. 9. №396. P. eaal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653.

33. Murphy B. G., Perron M., Murakami E., Bauer K., Park Y., Eckstrand, C., ..., Pedersen N. C. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies // *Veterinary microbiology*. 2018. V. 219. P. 226-233. DOI:10.1016/j.vetmic.2018.04.026.

34. Pedersen N. C., Perron M., Bannasch M., Montgomery E., Murakami E., Liepnieks M., Liu H. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis // *Journal of feline medicine and surgery*. 2019. V. 21. №4. P. 271-281. DOI: 10.1177/1098612X19825701.

References:

1. Addie, D. D. (2000). Clustering of feline coronaviruses in multicat households. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 159(1), 8.

2. Addie, D. D., & Jarrett, O. (1992). A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *The Veterinary Record*, 130(7), 133-137.

3. Pedersen, N. C. (1993). The feline immunodeficiency virus. In: *The retroviridae*. Boston, Springer, 181-228.

4. Pedersen, N. C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(4), 225-258.

5. Hohdatsu, T., Okada, S., Ishizuka, Y., Yamada, H., & Koyama, H. (1992). The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 54(3), 557-562.

6. Holzworth, J. (1963). Some important disorders of cats. *The Cornell Veterinarian*, 53, 157-160.

7. Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., ..., & Marsilio, F. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 11(7), 594-604.

8. Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Veterinary Pathology*, 51(2), 505-526. doi:10.1177/0300985814522077.

9. Pedersen, N. C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(4), 225-258. doi:10.1016/j.jfms.2008.09.008.

10. Kulikov, E. V., Vatnikov, Yu. A., Sakhno, N. V., Popova, I. A., Gnezdilova, L. A., Kuznetsov, V. I., & Strizhakov, A. A. (2017). Pathological and anatomical characteristics of feline

infectious peritonitis. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*, 64(4), 270-280. doi:10.18551/rjoas.2017-04.34.

11. Thiel, V., Thiel, H. J., & Tekes, G. (2014). Tackling feline infectious peritonitis via reverse genetics. *Bioengineered*, 5(6), 396-400. doi:10.4161/bioe.32133.

12. Licitra, B. N., Millet, J. K., Regan, A. D., Hamilton, B. S., Rinaldi, V. D., Duhamel, G. E., & Whittaker, G. R. (2013). Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerging infectious diseases*, 19(7), 1066. doi:10.3201/eid1907.121094.

13. Pedersen, N. C. (2014). An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *The veterinary journal*, 201(2), 133-141. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.016.

14. Legendre, A. M., & Bartges, J. W. (2009). Effect of Polyprenyl Immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(8), 624-626. doi:10.1016/j.jfms.2008.12.002.

15. Fischer, Y., Ritz, S., Weber, K., Sauter-Louis, C., & Hartmann, K. (2011). Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(6), 1270-1276. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00806.x.

16. Takano, T., Katoh, Y., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2013). Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral research*, 99(2), 100-107. doi:10.1016/j.antiviral.2013.04.016.

17. Cubero, G. I., Reguero, J. R., & Ortega, J. R. (1993). Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Heart*, 69(5), 451-452. doi:10.1136/hrt.69.5.451.

18. Weber, S. M., & Levitz, S. M. (2000). Chloroquine Interferes with Lipopolysaccharide-Induced TNF- Gene Expression by a Nonlysosomotropic Mechanism. *The Journal of Immunology*, 165(3), 1534-1540. doi:10.4049/jimmunol.165.3.1534.

19. Takano, T., Endoh, M., Fukatsu, H., Sakurada, H., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2017). The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection. *Antiviral research*, 145, 96-102. doi:10.1016/j.antiviral.2017.07.022.

20. Mawby, D. I., Whittemore, J. C., Fowler, L. E., & Papich, M. G. (2018). Comparison of absorption characteristics of oral reference and compounded itraconazole formulations in healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(2), 195-200. doi:10.2460/javma.252.2.195.

21. Takano, T., Akiyama, M., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2019). Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Veterinary research*, 50(1), 5. doi:10.1186/s13567-019-0625-3.

22. Ward, A., & Clissold, S. P. (1987). Pentoxifylline. *Drugs*, 34(1), 50-97.

23. Shaw, S. M., Shah, M. K., Williams, S. G., & Fildes, J. E. (2009). Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 11(2), 113-118. doi:10.1093/eurjhf/hfn040.

24. Doki, T., Takano, T., Nishiyama, Y., Nakamura, M., & Hohdatsu, T. (2013). Generation, characterization and therapeutic potential of anti-feline TNF-alpha MAbs for feline infectious peritonitis. *Research in veterinary science*, 95(3), 1248-1254. doi:10.1016/j.rvsc.2013.09.005.

25. Doki, T., Takano, T., Kawagoe, K., Kito, A., & Hohdatsu, T. (2016). Therapeutic effect of anti-feline TNF-alpha monoclonal antibody for feline infectious peritonitis. *Research in veterinary science*, 104, 17-23. doi:10.1016/j.rvsc.2015.11.005.

26. Anis, E. A., Dhar, M., Legendre, A. M., & Wilkes, R. P. (2017). Transduction of hematopoietic stem cells to stimulate RNA interference against feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(6), 680-686. doi:10.1177/1098612X16654958.

27. Kim, Y., Lovell, S., Tiew, K. C., Mandadapu, S. R., Alliston, K. R., Battaile, K. P., ..., & Chang, K. O. (2012). Broad-spectrum antivirals against 3C or 3C-like proteases of picornaviruses, noroviruses, and coronaviruses. *Journal of virology*, 86(21), 11754-11762. doi:10.1128/JVI.01348-12.
28. Pedersen, N. C., Kim, Y., Liu, H., Galasiti Kankanamalage, A. C., Eckstrand, C., Groutas, W. C., ..., & Chang, K. O. (2018). Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(4), 378-392. doi:10.1177/1098612X17729626.
29. Kim, Y., Liu, H., Kankanamalage, A. C. G., Weerasekara, S., Hua, D. H., Groutas, W. C., ..., & Pedersen, N. C. (2016). Reversal of the progression of fatal coronavirus infection in cats by a broad-spectrum coronavirus protease inhibitor. *PLoS pathogens*, 12(3), e1005531. doi:10.1371/journal.ppat.1005531.
30. Ishida, T., Shibana, A., Tanaka, S., Uchida, K., & Mochizuki, M. (2004). Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(2), 107-109. doi:10.1016/j.jfms.2003.08.011.
31. Ritz, S., Egberink, H., & Hartmann, K. (2007). Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(6), 1193-1197. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb01937.x.
32. Sheahan, T. P., Sims, A. C., Graham, R. L., Menachery, V. D., Gralinski, L. E., Case, J. B., ..., & Bannister, R. (2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*, 9(396), eaa13653. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653.
33. Murphy, B. G., Perron, M., Murakami, E., Bauer, K., Park, Y., Eckstrand, C., ..., & Pedersen, N. C. (2018). The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Veterinary microbiology*, 219, 226-233. doi:10.1016/j.vetmic.2018.04.026.
34. Pedersen, N. C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., & Liu, H. (2019). Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(4), 271-281. doi.org/10.1177/1098612X19825701.

Работа поступила
в редакцию 19.04.2019 г.

Принята к публикации
23.04.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Михайловская П. А., Кондрашкина К. М., Симонова Е. И., Рысцова Е. О. Новый подход в лечении вирусного перитонита кошек // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 210-220. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/29>.

Cite as (APA):

Mikhailovskaya, P., Kondrashkina, K., Simonova, E., & Rystsova, E. (2019). New Approaches in Treatment of Feline Infectious Peritonitis Virus Infection. *Bulletin of Science and Practice*, 5(5), 210-220. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/29>. (in Russian).