

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВИРУСНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ БОЛЕЗНЯХ КОШЕК.

**Рахманина Н.А. - к.в.н, ветеринарный врач клиники «Кибела» (Москва) и
Ветеринарного центра хирургии, онкологии и терапии доктора Воронцова (Москва)**

Герпес и калицивирусы являются наиболее частой причиной инфекционных респираторных болезней животных семейства кошачьих (по данным J.H. Gillespie, более 50% случаев приходится на эти инфекции). Обе болезни зарегистрированы во всех странах мира. Результаты исследований этиологической роли этих вирусов при поражении респираторного тракта у кошек (2005 г.) показали преимущественное распространение калицивируса (30,4%), герпесвируса выделялся у 24,0% кошек; в 36,7% случаев эти инфекции протекали как смешанные, в 8,9% случаев оба эти вируса обнаружены не были (2).

Калицивирусную инфекцию кошек вызывает РНК-содержащий, безоболочечный вирус, относящийся к семейству Calciviridae, род Vesivirus. Калицивирусы антигенно неоднородны. Только в середине 90-х годов отмечалось наличие более 20 его серотипов. Согласно проводимым в разные годы исследованиям, разные штаммы калицивируса отличались по вызываемым ими клиническим проявлениям болезни. Классическое клиническое проявление калицивироза, наиболее часто встречаемое в отечественной практике, отмечается через 4–10 дней после спонтанного заражения и на первых стадиях сопровождается депрессией, лихорадкой перемежающегося типа, увеличением подчелюстных лимфоузлов. Далее при остром течении может развиваться одно- или двухсторонний конъюнктивит (как серозный с лёгкой конъюнктивальной эритемой, так и гнойный, при котором появляются светобоязнь, слипание век в результате высыхания на них гноя). Тем не менее классическое острое течение калицивироза в современной практике врачи привыкли связывать с появлением язвенного стоматита. Язвы диаметром 2–10 мм появляются внезапно на дорсальной и латеральной стенках языка, дёсен, губ, твёрдом небе, носовом зеркале. Наблюдают обильную саливацию. На поздних стадиях болезни у кошек регистрируют катаральный трахеит, бронхит, пневмонию. Из гематологических изменений отмечают лимфопению различной степени. При неосложнённом течении болезнь в 80% случаев заканчивается выздоровлением животного. Однако калицивироз как моноинфекцию регистрируют крайне редко, обычно течение болезни осложняется секундарной микрофлорой (кокками, микоплазмами, хламидиями, бордетеллами, герпес- и реовирусами). Кроме того, штаммы вируса, выделенные в разные годы разными исследователями, отличались по степени патогенности и по вызываемым ими клиническим проявлениям болезни. Так, был описан пневмотропный штамм калицивируса, который вызывал некротические поражения в лёгких, язвенный стоматит и характеризовался высокой летальностью, но признаки ринита и конъюнктивита у животных почти не были выражены. Штамм, названный FCV-255, кроме некротических поражений лёгких, вызывал образование камней в мочевом пузыре. Штамм 5259 вызывает язвенный глоссит, а штамм 5895 — хронический гингивит. Известны штаммы вируса, например FEV-10, которые поражают центральную нервную систему, а также штаммы, в частности, F-20, оказывающие некротизирующее действие на ткани селезёнки, печени и поджелудочной железы. Вирусные антигены были обнаружены в коже, слизистой оболочке носа, лёгких, поджелудочной железе и эндотелиальных клетках дермы и вызывали некротические изменения. Таким образом, многими авторами отмечается, что при калицивирусной инфекции возможно не только поражение респираторного тракта (1).

Герпесвирус — ДНК-содержащий оболочечный вирус семейства Herpesviridae. Все герпесвирусы — лимфопролиферативные, нейротропные, пантропные, системные иммунодепрессанты. Системные герпесвирусные инфекции способны на протяжении десятилетий поддерживать персистенцию в организме, скрываясь от иммунной системы в ганглионарных тканях, протекая в латентной форме, а при реактивации вызывать бурную продуктивную клиническую манифестацию вплоть до развития менингоэнцефалита, кератита, гепатита или панкреатита, нередко приводящих к летальному исходу.

Синдром герпесвирусного поражения верхних дыхательных путей у котят был впервые описан в США в 1958 году Crandell and Maurer. В разных странах болезнь регистрировалась под следующими названиями: «кориза», «энзоотическая кориза», «ринотрахеит», «герпес кошек», «сопящий» трахеит». В настоящее время Международным комитетом по таксономии вирусов установлено название «вирусный ринотрахеит кошек». Болезнь высококонтагиозна, воротами инфекции являются дыхательные пути. Выделение вируса больными животными происходит с носовыми и конъюнктивальными истечениями, слюной, вагинальной слизью. Однако есть свидетельства о трансплацентарном заражении котят, что говорит о недостаточной плацентарной защите. Инкубационный период болезни короткий, в продромальный период наблюдают угнетение животных, анорексию, регистрируют фебрильную лихорадку постоянного типа. Клиническая картина очень сходна с таковой при калицивирозе и появляется на 5–7-й день после заражения кошек гнойным конъюнктивитом, язвенным стоматитом, синуситом, трахеитом, нередко — пневмонией; может сопровождаться абортми; описаны также случаи герпесвирусного энцефалита. Герпесвирусная инфекция редко бывает простой, ей обычно сопутствует та же, что и при калицивирозе, секундарная микрофлора.

Переболевшие кошки приобретают иммунитет, длящийся от 1 до 3 месяцев. Коллостральный иммунитет длится 5—8 недель. Также известно, что после первичного инфицирования герпесвирусы могут долго персистировать в организме и проявляться как эндогенная инфекция под воздействием стрессов, интеркуррентных заболеваний и других факторов. Герпесвирус кошек имеет только один серотип, антигенно отдаленный от герпесвирусов других животных (1).

В естественных условиях в ответ на попадание вирусов в организм наблюдается феномен, называемый ранней цитокиновой реакцией, которая во многом зависит от типа инфицирующего вируса. При этой реакции наблюдается продукция ряда таких цитокинов, как ИФН, интерлейкины 1, 6, 10, 12, 15, ФНО и др. Продукентами указанных цитокинов являются иммунокомпетентные клетки: моноциты/макрофаги, естественные киллеры, полиморфонуклеарные лимфоциты, нейтрофилы и дендритные клетки. Они отличают чужеродную информацию с помощью рецепторов и интегринов. При этом реализуются основные механизмы антивирусной защиты(3).

На ветеринарном специалисте лежит огромная ответственность в подходе к лечению и выборе корректной схемы противовирусной терапии, которая не только приведет к исчезновению клинических признаков и симптомов болезни, но и минимизирует риски индукции иммуносупрессии, с одной стороны, и перевода заболевания в хроническую или латентную форму — с другой.

Медицинская вирусология уже несколько десятилетий придерживается научного направления, которое заключается в комплексном лечении вирусных болезней. Профессор Львов Н.Д. в 1992 г. обосновал и резюмировал целесообразность комбинированного использования противовирусных препаратов с принципиально отличающимся механизмом действия:

1. Противовирусная терапия
2. Индукторинтерферонотерапия
3. Иммунокоррекция

В соответствии с механизмом действия существующие этиотропные антивирусные препараты можно условно разделить на три большие группы.

1. Интерфероны (ИФН) и их индукторы: (а в перспективе и другие цитокины) являются важнейшими факторами врождённого (естественного) иммунитета.

2. Иммуномодуляторы: повышают сопротивляемость организма к инфекциям и используются для коррекции вторичных иммунодефицитов.

3. Химиопрепараты: действуют на различные этапы репродукции вирусов.

Интерфероны применяются как первая линия защиты для экстренной профилактики и лечения в очагах уже начавшейся эпидемии, т.к. обладают широким спектром антивирусной активности. Ввиду того что видовые кошачьи интерфероны в ветеринарной практике практически недоступны или очень дорогостоящи, а ксеногенные не обладают столь высокой эффективностью, мы в ветеринарной практике чаще прибегаем к индукторам интерферона (ИИ). Введение этих препаратов стимулирует в организме продукцию собственных (эндогенных) интерферонов. Подобно ИФН, это новое поколение препаратов бифункционально обладает этиотропным и иммуномодулирующим эффектом. ИИ — это обширное семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений.

Иммуномодуляторы обычно рекомендуется применять в межэпизоотический период как дополнительное средство повышения антивирусной резистентности и иммунореактивности организма, а также как иммунокорректоры вторичных иммунодефицитов.

Химиопрепараты применяются для экстренной терапии. Они препятствуют проникновению вируса в клетку, подавляют репродукцию вируса, обладают иммунотропным и антиоксидантным действием, индуцируют продукцию интерферонов. Эти препараты достаточно высокоэффективны, но их особенностью является избирательное или узконаправленное действие на определённые группы вирусов, в зависимости от тропизма или способа их репродукции (4).

По данным зарубежных источников, в разное время были рассмотрены для использования при респираторных вирусных инфекциях у кошек ряд противовирусных препаратов. Ацикловир, валацикловир, пенцикловир, цидофовир и т.д. имеют высокую эффективность в отношении герпес-1 и широко используются в медицине, но эти препараты слишком токсичны для кошек.

Исследования *in vitro* показали, что при герпесвирусе-1 эффективно применение рекомбинантного интерферона (ИФН)- ω и рекомбинантного IFN- α (5).

При калицивирусной инфекции кошек, по данным зарубежных авторов, эффективным в культуре клеток оказался рибавирин, но он также слишком токсичен при применении *in vivo*.

Отмечается также, что *in vitro* калицивирус имеет различную штаммовую восприимчивость к интерферонам. Некоторые авторы отмечают хорошие результаты при использовании интерферонов в лечении хронических гингивостоматитов, обусловленных калицивирусом. В любом случае результаты клинических испытаний показывают увеличение числа выживших животных при использовании интерферонов и интерфероногенов (5).

В нашей клинической практике за 2012–2013 годы выявлено 73 кошки, больные вирусным ринотрахеитом, и 129 кошек с диагнозом «калицивироз»; из них 20% имели осложнения, связанные с калицивирусным гингивостоматитом. Во всех вышеперечисленных случаях диагноз был подтверждён методом ПЦР.

В тот же период мы стали использовать препарат Форвет (Панавир). По принципу действия этот препарат относится к группе иммуномодулирующих препаратов, а согласно экспериментальным данным, обладает противовирусной активностью в отношении ряда вирусов: индуцирует синтез интерферонов, препятствует адсорбции вируса на клетках, подавляет экспрессию вирусных белков при герпесвирусной инфекции, оказывает ингибирующий эффект на продукцию ряда вирусов. При этом, согласно данным производителя, проводились особые исследования в отношении токсичности данного препарата, в результате которых отмечено отсутствие у Форвета (Панавира) цитотоксических свойств, и степень опасности которого определена как низкая.

Препарат Форвет применялся нами согласно с инструкцией по применению путём подкожного или внутривенного введения из расчёта 1 мл на 5 кг массы животного один раз в сутки курсом 5–7 дней или в сложных случаях — двукратными курсами по 5 дней с недельным интервалом. Уже в первые месяцы использования данного препарата нами отмечалось сокращение сроков лечения у подопечных животных до 3–5 дней при остром течении ринотрахеита и калицивируса кошек против 7–10 дней при лечении другими препаратами.



Фото 1.



Фото 2.

Клинический случай 1:

Котёнок Кондратий, 3 месяца, бенгальской породы. Был куплен на выставке кошек, через 4 дня поступил в клинику со следующими симптомами: гнойный конъюнктивит, в большей степени правосторонний, ринит, увеличение подчелюстных лимфоузлов, гипертермия. Методом ПЦР установлен диагноз — «вирусный ринотрахеит кошек» (фото 1).

В схему терапии входил Форвет 1,0 мл подкожно, Тилозин в дозировке 0,3 мл внутримышечно, местное промывание глаз отваром ромашки и мазь Бепантен на носовое зеркало. Длительность терапии составила 5 дней. По окончании этого срока мы отмечали удовлетворительное общее состояние, активность, прекрасный аппетит, нормальную температуру тела, отсутствие ринита и конъюнктивита (фото 2).

Через 8 месяцев этот же кот поступил на профилактический осмотр. Жалоб на состояние животного со стороны владельцев не поступало. Признаков хронической инфекции не выявлено. Лимфоузлы подчелюстные не увеличены, ринит и конъюнктивит отсутствуют. Вирусывыделения методом ПЦР не обнаружено.

Клинический случай 2:

Котёнок, примерный возраст – 3-4 недели, беспородный, найден на улице. Поступил в клинику с полным слипчатым воспалением век (верхние и нижние веки пришлось разделять хирургически), гнойным конъюнктивитом, ринитом, изъязвлением носового зеркала, воспалением подчелюстных лимфоузлов (фото 4). В качестве терапии применялся Форвет в дозе 0,5 мл подкожно в течение 7 дней, Тилозин в дозе 0,15 мл внутримышечно, местное промывание глаз отваром ромашки и антибактериальные капли. Уже через 3 дня после начала терапии мы отметили отсутствие выделений из носовых пазух, заживление изъязвлений на носовом зеркале, значительное уменьшение выделений из глаз, и выделения эти были уже серозного характера (фото 5). После окончания 7-дневного курса терапии из остаточных явлений отмечались только отечность и деформация век посттравматического характера. Решение этой проблемы было отложено для хирургической блефаропластики в случае необходимости в более старшем возрасте.

Таким образом, наши наблюдения показывают, что при ринотрахеите препарат Форвет имеет очень высокую эффективность как противовирусный и иммуномодулирующий препарат в сочетании с антибактериальными и другими средствами симптоматической терапии. Такой подход к лечению обеспечил близкое к 100% выздоровление всех наблюдаемых кошек. При этом препарат использовался и на взрослых животных, и на котят начиная с 2-недельного возраста. Ни в одном из случаев лечение ринотрахеита не затягивалось дольше 7 дней. Ни в одном из случаев мы не наблюдали каких-либо осложнений или остаточных явлений болезни у клинически выздоровевших животных в течение 3–12 месяцев при последующем наблюдении.

При лечении калицивируса кошек мы столкнулись с разной чувствительностью к терапии препаратом Форвет у разных животных, что можно связать с высокой вариабельностью патогенности вызываемых заболеваний штаммов. В некоторых, обычно острых, случаях калицивируса у молодых котят до 3–4-месячного возраста стандартная симптоматическая терапия с применением Форвета давала прекрасные результаты и уже на 5–7-й день лечения мы отмечали, что животное клинически здорово. Однако в осложнённых подострых или хронических случаях течения калицивируса мы не всегда имели быстрый эффект выздоровления, и чаще всего для достижения результата приходилось использовать комбинированные схемы терапии, в том числе совместно со специфическим лечением (сыворотка или глобулин Витафел).

Особенно трудно поддаётся коррекции такое частое осложнение калицивируса кошек, как гингивостоматит. Это осложнение вызвано аутоиммунной реакцией организма на присутствие вируса в эпителиальных клетках слизистой оболочки рта, дёсен и гортани. В основе этого лежит сложный механизм вирусного патогенеза, в результате которого сам вирус остаётся совершенно недостижим для клеток иммунной системы. Не только лечение, но и минимизация этих осложнений вызывает затруднения у ветеринарных специалистов. В результате терапия зачастую сводится к длительному применению стероидных препаратов и (или) удалению зубов в ротовой полости как крайней мере. Мы тоже пытались найти решение данной проблемы, пробуя различные схемы терапии.



Фото 3. Котёнок через день после хирургического разделения век.



Фото 4. Через 3 дня после начала лечения.



Клинический случай 3:

Кошка Василиса, 8 лет, метис ангоры. При поступлении в клинику отмечался гингивостоматит, сильная кровоточивость дёсен, отказ от еды, незначительное увеличение подчелюстных лимфоузлов. Температура тела при этом оставалась в норме. Гематологическая картина крови особенных отклонений не выявила. Диагноз «калицивироз» подтверждён ПЦР (фото 5).

Кошке провели два курса Форвета. Первый — сроком 5 дней подкожно в холку в дозе 1,0 мл. Параллельно применялась противомикробная терапия: Линкомицин 10% в дозе 0,5 мл — 7 дней и Фурагин перорально 10 дней. После первого курса отмечалось некоторое улучшение, появился аппетит. После недельного интервала проведён повторный курс Форвета в тех же дозах длительностью 10 дней совместно с Сумамедом из расчёта 10 мг/кг 1 раз в день 5 дней и Трихополом 25 мг/кг 2 раза в день — 8 дней. После второго курса мы отмечали значительное улучшение. Слизистые имели бледно-розовый цвет, кровоточивость практически прекратилась. Увеличение лимфоузлов не отмечалось. Появился аппетит и прежняя активность (фото 6).

Клинический случай 4:

Кошка Фаина, метис, приблизительно 2,5–3 года. Нынешними хозяевами кошка найдена на улице с симптомами калицивироза. Диагноз был подтверждён ПЦР. В нашу клинику животное попало через 1,5 месяца после лечения этого заболевания с остаточными осложнениями в виде гингивостоматита. Также наблюдалась гипертермия, вялость, анорексия, сильное увеличение подчелюстных лимфоузлов. Помимо калицивироза, методом ПЦР установлено, что кошка позитивна по вирусу иммунодефицита (фото 8).

Так как животное уже ранее было пролечено различными иммуномодулирующими, иммуностимулирующими и антибактериальными препаратами, нами был выбран щадящий курс, основанный на подкожных инъекциях Форвета по 1,0 мл 7 дней, приёме Фурагина и местной обработке ротовой полости отваром коры дуба и метрогилом. Через 14 дней был получен удовлетворительный результат. Кошка активна, хороший аппетит. Слизистая углов рта и глотки имеет некоторую остаточную рыхлость. Кровоточивость дёсен отсутствует. Лимфоузлы не увеличены (фото 9). В дальнейшем мы наблюдали это животное 6 месяцев. Рецидивов или кратковременного ухудшения самочувствия у кошки за контрольный период не наблюдалось.

В отношении калицивирусных гингивостоматитов хотелось бы отметить, что за 2 года исследований нам не удалось выработать схему лечения, одинаково эффективную для всех больных животных. Каждый случай уникален и требует индивидуального подхода. Однако можем отметить, что использование Форвета в составе комплексной терапии в 75% случаев даёт положительный результат и отсутствие вирусывыделения в течение 3–6 месяцев (срок наблюдения), но у 30% этих кошек регулярно возникающих рецидивов терапевтически избежать не удаётся. Обострения или ухудшения клинической симптоматики болезни после применения препарата Форвет у кошек с калицивирозом нами не отмечалось ни в одном случае.

Таким образом, оценив в действии препарат Форвет, можем отметить его высокую эффективность при неспецифической терапии вирусных респираторных инфекций у кошек. За счёт оказываемого им комплексного противовирусного, интерферогенного и иммуномодулирующего действия в сочетании с безвредностью и низкой токсичностью на данный момент этот препарат является уникальным и незаменимым в нашей практике.

В статье использованы фото автора.

Список литературы:

- 1.Рахманина М.М., Элисбарашвили Э.И. Вирусные респираторные болезни кошек. Сборник докладов Биологического научно-практического центра «ЧИН» С-Пб 1995 год., с. 45–47
- 2.Рахманина М.М. Калицивирусная инфекция кошек: биологические свойства возбудителя, эпизоотология, специфические средства и методы профилактики. Автореферат на соискание учёной степени доктора ветеринарных наук. Москва 2005 год., с. 14
- 3.Ершов Ф.И. Новые отечественные препараты для профилактики и лечения гриппа. Материалы научной конференции «Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций». Москва, 2011 год, с. 101
- 4.Львов Н.Д. Герпесвирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека. Материалы научной конференции «Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций». Москва, 2011 год, с. 118
- 5.Rosalind M. Gaskell, Susan Dawson, and Alan Radford. Feline Respiratory Disease. Craig E. Greene INFECTIOUS DISEASES OF THE DOG AND CAT, FOURTH EDITION 2012 год. с. 151–161

