

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ФОРВЕТ» В ЛЕЧЕНИИ КАЛИЦИВИРОЗА КОШЕК

Анисифоров Сергей Николаевич, ветеринарный врач, ветеринарная клиника «Артис», Санкт-Петербург
Богданов Александр Владимирович, ветеринарный врач, ветеринарная клиника «Дружок», Псков

Калицивирус кошек – частая причина инфекции верхних дыхательных путей и полости рта у домашних и диких кошачьих, которая характеризуется везикуляцией и изъязвлением эпителия полости рта, включая язык, острым конъюнктивитом и ринитом (1).

ВВЕДЕНИЕ

Калицивирус кошек (FCV) на данный момент имеет широкое распространение. В последнее время из-за вирулентных системных заболеваний, вызванных инфекцией FCV, смертность достигает 50% (2). В настоящее время основным методом профилактики является вакцинация. Однако из-за высокой скорости эволюции капсидного белка FCV, традиционная вакцинация не может полностью защитить животных от повторного заражения (3, 4). Совсем недавно появились высоковирулентные формы вируса, связанные с системной инфекцией, которая часто заканчивается летальным исходом. Некоторая доля кошек, выздоравливающих после острого течения калицивируса, остаются постоянно инфицированными (5). Было доказано, что калицивирус кошек (FCV) развивается как внутри отдельной кошки, так и в популяции. Эта эволюция и разнообразие, которое он создает, имеют важные клинические последствия не только для течения болезни кошек, но и для методов лечения и контроля болезни (6).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Положительный одноцепочечный калицивирус кошек является РНК-вирусом, отнесенным к классу *Vesivirus Caliciviridae*. Доказано, что везирусы инфицируют и вызывают различные клинические признаки у многих видов животных. FCV был первоначально выделен в 1957 году в Новой Зеландии из культуры клеток, и было показано, что он вызывает респираторные заболевания у кошачьих. FCV был первоначально классифицирован как пикорнавирус (известный как пикорнавирус кошачьих в течение некоторого времени) до внесения поправок и включения в род *Vesivirus*. Калицивирус происходит от латинского слова «calix», обозначающего чашку. Классификация была обусловлена наличием одного капсидного белка, который собрался в икосаэдрические частицы диаметром 30-40 нм, с 32 чашеобразными углублениями на их поверхности (7).

Заражение обычно происходит при прямом контакте с выделениями остро инфицированных кошек или кошек-носителей (8). Однако вирус выживает в окружающей среде и остается заразным до одного месяца на сухих поверхностях при комнатной температуре и даже дольше в более холодных условиях (9, 10, 11). Таким образом, может происходить косвенная передача, особенно в закрытых помещениях питомника, где секреты инфицированных животных могут загрязнять клетки, инструменты для кормления и чистки или персонал. Вирус также может оставаться заразным в фекалиях блох до 8 дней (12). Кошки могут быть инфицированы FCV через нос, перорально или через конъюнктиву. Ротоглотка является основным местом репликации. Транзиторная виремия возникает через 3-4 дня после заражения, и в это время вирус обнаруживается во многих других тканях. Вирус вызывает некроз эпителиальных клеток: пузырьки, обычно на краю языка, превращаются в язвы; в пораженных областях дерма инфицируется нейтрофилами. Выздоровление происходит в течение двух-трех недель (13). По данным Мичиганского ветеринарного госпиталя,

после выздоровления, инфицированные кошки будут выделять вирус со своими выделениями в течение 2-3 недель.

Инфекция FCV вызывает стойкую лимфопению и нейтрофилию. Стойко инфицированные кошки вызывают как клеточно-опосредованный, так и гуморальный иммунный ответ, но не могут быстро избавиться от вируса. Причины этого неизвестны (14). Считается, что эволюция вариативного белка капсида позволяет FCV избегать иммунного ответа хозяина и сохраняться у кошек-носителей (15). Используя клеточные модели калицивируса кошек (FCV), Jin Tian (2017) продемонстрировал, что лечение полисахаридами способно проявлять активность против штамма FCV F9 в клеточных анализах, а также показало низкую цитотоксичность. Исследование механизма действия показало, что лечение полисахаридами вызывает ингибирующее действие непосредственно на вирусных частицах путем блокировки связывания и поглощения вируса. Также была выявлена ингибирующая активность против других изолятов FCV (16). Полисахариды взаимодействуют с положительно заряженной поверхностью вируса посредством отрицательного заряда, тем самым подавляют инфекционную способность вируса или непосредственно убивают вирус (17). Первым шагом вируса для проникновения в клетку является связывание с поверхностью клетки за счет электростатического взаимодействия или рецептора на поверхности клетки. Полисахариды обладают сильными полианионными свойствами, блокируют положительный заряд на поверхности вируса и предотвращают его адсорбцию на поверхности клетки (18). Полисахариды напрямую подавляют выработку ферментов, связанных с репликацией вируса (17), тем самым ингибируя выработку сверхранних, ранних и поздних белков (α -, β -, γ -белки) вируса, которые необходимы для транскрипции и сборки генетического материала вируса, а также предотвращают вирус-индуцированное цитопатическое действие (ЦПД) в культурах клеток, повышает жизнеспособность клеток в присутствии вирусов (19).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

1. Острое воспаление ротовой полости и верхних дыхательных путей: в основном наблюдаются у котят. Инкубационный период составляет от 2 до 10 дней (21). Язвы в полости рта, чихание и серозные выделения из носа являются основными признаками (13). Также наблюдается повышение температуры тела. Анорексия, иногда сопровождающаяся гиперсаливацией из-за эрозий полости рта, расположенных в основном на языке, обычно намного более выражена, чем признаки ринита. Обычно они проходят через несколько дней. В некоторых тяжелых случаях может возникнуть пневмония, проявляющаяся одышкой, кашлем, лихорадкой и депрессией, особенно у маленьких котят (20).

2. Хронический стоматит: FCV можно выделить почти у всех кошек с комплексом хронического лимфо-плазмоцитарного гингивита или стоматита (22, 23).

3. Синдром хромоты: острая переходящая хромота с лихорадкой может быть связана с инфекцией FCV (24, 25) и вакцинацией. При естественном инфицировании это происходит через несколько дней или недель после появления острых респираторных или оральных признаков (24, 26).

4. Недавно был описан новый синдром, «вирусный системный калицивирус кошек (VS-FCV)» (20): клинические признаки этой формы заболевания разнообразны. Первоначальные результаты часто типичны для тяжелого острого заболевания верхних дыхательных путей. Характерными признаками являются кожный отек и язвенные поражения кожи и лап (27). Отеки располагаются преимущественно на голове и конечностях. Покрываемые коркой поражения, язвы и алопеции можно увидеть на носу, губах и ушах, вокруг глаз и на подушечках лап. У некоторых кошек проявляется желтуха (например, из-за некроза печени, панкреатита); у некоторых может наблюдаться тяжелая респираторная недостаточность (например, из-за отека легких). Тромбоэмболия и коагулопатия, вызванные ДВС-синдромом (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Могут наблюдаться петехии, экхимозы, носовое кровотечение или кровавые выделения в фекалиях (27, 28).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика FCV может быть достигнута путем выделения вируса методом ПЦР с обратной транскриптазой. Вирусная РНК может быть обнаружена в мазках из конъюнктивы и полости рта, крови, соскобах кожи или легочной ткани. Положительные результаты ПЦР следует интерпретировать с осторожностью, так как они могут быть следствием низкоуровневого выделения постоянно инфицированными носителями. Диагноз системного заболевания FCV основывается на клинических признаках и выделении одного и того же штамма из крови нескольких больных кошек (29).

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА «ФОРВЕТ» В ТЕРАПИИ КАЛИЦИВИРОЗА КОШЕК

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Ветеринарная клиника «Артис», ветеринарный врач Анисифоров Сергей Николаевич, Санкт-Петербург.

Анамнез

Кот, порода шотландская вислоухая, 7 лет, 4,7 кг, питание – сухой корм.

24.08.2020 обратились в клинику с жалобами на отказ животного от корма, вялость, слюнотечение и образование язвы на носу.

На осмотре в клинике врач выявил повышенную температуру тела- 39,7°C, язву на поверхности языка (см. фото 1, 2). Врачом был поставлен предварительный диагноз – калицивироз кошек и назначены дополнительные исследования: общий анализ крови и ПЦР исследование на наличие вируса.

Общий анализ крови показал следующие результаты: лейкоциты – 5,7 (норма 5,5-18,5), сегментоядерные нейтрофилы – 81% (норма 40-50%), лимфоциты – 10% (норма 36-50%) и количественное содержание также понижено 0,57*10⁹/литр (норма 1,54-7,02), СОЭ – 11 (норма 2-6). ПЦР показала положительный результат с титром 25/1. На основании полученных результатов анализов было прописано следующее лечение:

- Кобактан – 0,5 мл, в/м, 1 раз в день, 7 дней;
- Форвет – 1 мл, 1 раз в день, п/к, 10 дней;
- Обработка язв на носу и на языке спреем монклавит, 2 раза в день, до заживления.

Повторный прием и анализ крови назначен на 29.08.2020г., на котором владельцы отметили появление аппетита и нормализацию температуры тела на второй день лечения.

Врач отметил почти полное заживление язвы на носу (см. фото 3, 4) и взял повторные анализы (ПЦР и ОАК).

ПЦР диагностика показала значительное снижение вирусной нагрузки – 8/1, общий анализ крови выявил следующее: СОЭ – 22 (норма 2-6), лейкоциты – 12,9 (норма 5,5-18,5), сегментоядерные нейтрофилы – 79% (норма 40-50%), лимфоциты – 10% (норма 36-50%) и количественное содержание 1,29*10⁹/литр (норма 1,54-7,02), юные нейтрофилы – 3% (норма 0-1%). На основании этих данных врач установил ослабление вирусной инфекции и усиление вторичной бактериальной инфекции и рекомендовал продолжить курс антибиотика до 10 дней.

На повторном приеме 04.09.2020 кот не имел никаких признаков вирусной инфекции, язвы зарубцованы (см. фото 5), аппетит в норме, слюнотечения нет. Контрольный анализ ПЦР показал титр 2/1, общий анализ крови: СОЭ – 8 (норма 2-6), лейкоциты – 5,6 (норма 5,5-18,5), сегментоядерные нейтрофилы – 53% (норма 40-50%), лимфоциты – 32% (норма 36-50%) и количественное содержание 1,79*10⁹/литр (норма 1,54-7,02). Исходя из проведенного осмотра и полученных результатов анализов, врач сделал вывод, что животное клинически здорово.



Фото 1. Клинический случай № 1
1-й день лечения



Фото 2. Клинический случай № 1
1-й день лечения



Фото 3. Клинический случай № 1
5-й день лечения



Фото 4. Клинический случай № 1
5-й день лечения



Фото 5. Клинический случай № 1
10-й день лечения

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Ветеринарная клиника «Дружок», ветеринарный врач Богданов Александр Владимирович, Псков.

Анамнез

Кот, некастрированный, 10 лет, 5 кг, питание сухой корм, в анамнезе присутствует хронический калицивироз с обострением каждые 3-4 месяца и наличие незаживающей язвы на языке.

06.09.2020 владельцы обратились в клинику с жалобами на обострение болезни. Кот отказывался от корма, у него отмечались обильные гнойные выделения из носа и глаз, сильное слюнотечение, вялость. При осмотре врачом температура тела животного составляла 39,5°C и были обнаружены язвы на языке: одна размером 0,3*0,6 см (застарелая язва, которая не заживает, со слов владельцев) и вновь образовавшаяся язва (см. фото 6, 7). Для подтверждения предполагаемого диагноза (калицивироз) и наличия или отсутствия сопутствующих инфекций, а также оценки общего состояния организма, было принято решение сдать ПЦР анализ на респираторный профиль (калицивироз, ринотрахеит, хламидиоз, микоплазмоз), общий анализ крови и бакпосев с подтитровкой к антибиотикам. Принимая во внимание полученные результаты, а также наличие в анамнезе у животного часто рецидивирующей инфекции,

врач принял решение дополнительно назначить ПЦР анализ на иммунодефицитный комплекс (вирусная лейкемия, вирусный иммунодефицит, калицивироз и панлейкопения). Результат выявил только наличие калицивироза.

Общий анализ крови показал следующие результаты: лейкоциты – 10,2 (норма 5,5-19,5), сегментоядерные нейтрофилы – 90% (норма 35-75%), лимфоциты – 10% (норма 20-55%) и количественное содержание также понижено $1,02 \cdot 10^9$ /литр (норма 1,5-7,5). ПЦР – положительный результат на калицивироз. На основании анализов и клинических признаков было назначено следующее лечение:

- Тилозин – 0,5 мл, в/м, 1 раз в день, 7 дней;
- Форвет – 1 мл, п/к, 1 раз в день, 7 дней;
- Обработка глаз и носа гигиеническим лосьоном, в глаза капать Форвет – 2 капли, 2 раза в день, 10 дней.

Повторный прием и анализы были назначены на 13.09.2020г.

На повторном приеме врачом было отмечено улучшение общего состояния, а именно: восстановился аппетит, температура тела составляла 38,7°C, уменьшились выделения из носа, обильное слюнотечение пропало, вновь образовавшаяся язва зажила, размеры и интенсивность воспаления застарелой язвы уменьшились.



Фото 6. Клинический случай № 2
1-й день лечения



Фото 7. Клинический случай № 2
1-й день лечения

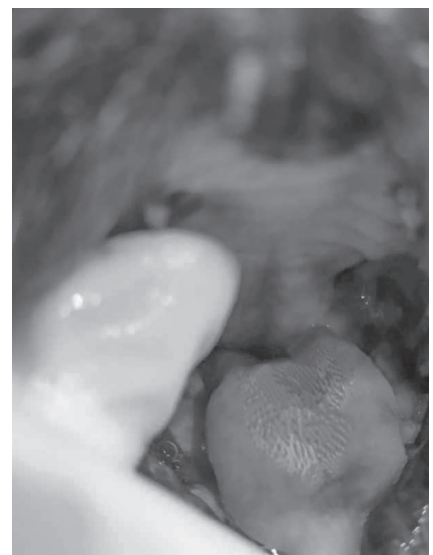


Фото 8. Клинический случай № 2
24-й день лечения

После чего врач решил продолжить следующую терапию:

- Форвет – 1мл, п/к, 1 раз в день, 10 дней;
- Обработка глаз и носа гигиеническим лосьоном, в глаза капать Форвет – 2 капли, 2 раза в день, 7 дней.

Следующий прием назначен на 20.09.2020г.

Для оценки клинической картины крови был взят общий анализ, который показал следующие изменения: лейкоциты – 10,6 (норма 5,5-19,5), сегментоядерные нейтрофилы – 88% (норма 35-75%), лимфоциты – 11% (норма 20-55%) и количественное содержание также понижено $1,1 \cdot 10^9$ /литр (норма 1,5-7,5). По результатам анализа бактериального посева обнаружена *Escherichia coli* - 10^6 КОЕ/мл, с чувствительностью к норфлоксацину, который был прописан коту для дальнейшего лечения в дозировке 100 мг, 1 раз в день, орально, 10 дней, а также Форвет – 1 мл, 1 раз в день, п/к, 10 дней.

На очередном приеме 30.09.2020 врачом отмечено удовлетворительное состояние животного и отсутствие воспаления на месте старой язвы (см. фото 8).

Дополнительно назначен общий анализ крови.

Результаты анализа следующие: лейкоциты – 9,5 (норма 5,5-19,5), сегментоядерные нейтрофилы – 71% (норма 35-75%), лимфоциты – 26% (норма 20-55%) и количественное содержание $2,47 \cdot 10^9$ /литр (норма 1,5-7,5). На основании осмотра животного и его анализов, можно сделать вывод о переходе калицивироза в стадию ремиссии. Для предотвращения рецидива заболевания, коту был прописан «Форвет» курсом на 7 дней, один раз в 3 месяца.

На сегодняшний день (01.03.2021), животное не имело ни одного обострения своего хронического заболевания.

ВЫВОДЫ

Основываясь на описании данных клинических случаев, можно сделать выводы:

• **Клинический случай №1:** в результате включения в схему препарата «Форвет», врач смог добиться уже к пятому дню лечения заживления язв на носу и языке, быстрого восстановления показателей в анализах крови и отсутствия вирусоносительства у кота к десятому дню лечения.

• **Клинический случай №2:** в данном случае калицивироза, и на фоне его развившейся оппортунистической инфекции, при применении препарата «Форвет» удалось быстро купировать клинические признаки заболевания, нормализовать значения лейкоцитарной формулы крови животного (не смотря на возможно негативное действие антибиотикотерапии (30)) и добиться стойкой ремиссии хронического течения инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. James MacLachlan and Edward J. Dubovi «Fenner's Veterinary Virology (Fifth Edition)» 2017, Pages 497-510.
2. Tullio M. Fumian, Daniel Enosi Tuipulotu, Natalie E. Netzler, Jennifer H. Lun, Alice G. Russo, Grace J. H. Yan, Peter A. White «Potential Therapeutic Agents for Feline Calicivirus Infection», *Viruses*. 2018 Aug; 10(8): 433. Published online 2018 Aug 16. doi: 10.3390/v10080433.
3. Coyne KP, Gaskell RM, Dawson S, Porter CJ, Radford AD. Evolutionary mechanisms of persistence and diversification of a calicivirus within endemically infected natural host populations. *J Virol*. 2007; 81(4):1961-71.
4. Radford AD, Coyne KP, Dawson S, Porter CJ, Gaskell RM. Feline calicivirus. *Vet Res*. 2007;38(2):319-35.
5. Alan D Radford, Karen P Coyne, Susan Dawson, Carol J Porter, Rosalind M Gaskell «Feline calicivirus», *Vet Res*. Mar-Apr 2007; 38(2):319-35. doi: 10.1051/vetres:2006056. Epub 2007 Feb 13.
6. Alan D Radford, Susan Dawson, Karen P Coyne, Carol J Porter, Rosalind M Gaskell «The challenge for the next generation of feline calicivirus vaccines», *Vet Microbiol*. 2006 Oct 5; 117(1):14-8. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.04.004. Epub 2006 Apr 18.
7. Margaret J.Hosie,Michaela J.Conley «Reference Module in Life Sciences», 2019, doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20927-8.

8. Wardley RC (1977): The clinical disease and patterns of excretion associated with three different strains of feline caliciviruses. *Res Vet Sci* 23, 7-14.

9. Doultree JC, Druce JD, Birch CJ, Bowden DS, Marshall JA (1999): Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *J Hosp Infect* 41, 51-57.

10. Duizer E, Bijkerk P, Rockx B, De Groot A, Twisk F, Koopmans M (2004): Inactivation of caliciviruses. *Appl Environ Microbiol* 70, 4538-4543.

11. Clay S, Maherchandani S, Malik YS, Goyal SM (2006): Survival on uncommon fomites of feline calicivirus, a surrogate of noroviruses. *Am J Infect Control* 34, 41-43.

12. Mencke N, Vobis M, Mehlhorn H, D Haese J, Rehagen M, Mangold-Gehring S, Truyen U (2009): Transmission of feline calicivirus via the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitol Res* 105(1), 185-189.

13. Gaskell RM, Dawson S, Radford AD (2006): Feline respiratory disease. In: *Infectious diseases of the dog and cat*, Greene CE (Ed), Saunders Elsevier, 145-154.

14. Michael J.Cartera, W.DavidCubitt «Calicivirus, Infection and Immunity», *Encyclopedia of Immunology (Second Edition)* 1998, doi.org/10.1006/rwei.1999.0107Pages 399-402.

15. Coyne KP, Gaskell RM, Dawson S, and Porter CJ, Radford AD (2007): Evolutionary mechanisms of persistence and diversification of a calicivirus within endemically infected natural host populations. *J Virol* 81(4), 1961-1971.

16. Jin Tian, Xiaoliang Hu, Dafei Liu, Hongxia Wu, Liandong Qu «Identification of Inonotus obliquus polysaccharide with broad-spectrum antiviral activity against multi-feline viruses», *Int J Biol Macromol*. 2017 Feb; 95:160167. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.11.054. Epub 2016 Nov 16.

17. Xiangyan Chen, Wenwei Han, Guixiang Wang, c and Xia Zhao «Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and vaccines», *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 1; 164: 331-343.

18. Чен Л., Хуанг Г. Противовирусная активность полисахаридов и их производных. *Int. J. Biol. Макромол*. 2018; 115: 77-82.

19. Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Prof. Dr. med. A.A. Kushch «The action of Panavir on the synthesis of proteins of the herpes simplex virus types 1 and 2 in cells infected in vitro.»

20. The Feline Calicivirus infection guidelines were first published in the *J Feline Med Surg* 2009; 11: 538-546 and updated in *J Feline Med Surg* 2015; 17:570-582; the present update of the Vaccination chapter has been authorised by Alan Radford.

21. Hurley KF, Sykes ES (2003): Update on feline calicivirus: new trends. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 33(4), 759-772.

22. Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM, Morris AK, Radecki SV, Lappin MR (2010): Association of Bartonella species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J Feline Med Surg* 12(4), 314-321.

23. Belgard S, Truyen U, Thibault JC, Sauter-Louis C, Hartmann K (2010): Prevalence of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and Bartonella henselae in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 123(9-10), 369-376.

24. Pedersen NC, Laliberte L, Ekman S (1983): A transient febrile "limping" syndrome of kittens caused by two different strains of feline calicivirus. *Feline Practice* 13, 26-35.

25. TerWee T, Lauritzen A, Sabara M, Dreier KJ, Kokjohn K (1997): Comparison of the primary signs induced by experimental exposure to either a pneumotrophic or a 'limping' strain of feline calicivirus. *Vet Microbiol* 56, 33-45.

26. Bennett D, Gaskell RM, Mills A, Knowles J, Carter S, McArdle F (1989): Detection of feline calicivirus antigens in the joints of infected cats. *Vet Rec* 124(13), 329-332.

27. Hurley KF, Sykes ES (2003): Update on feline calicivirus: new trends. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 33(4), 759-772.

28. Coyne KP, Jones BRD, Kipar A, Chantrey J, Porter CJ, Barber PJ, Dawson S, Gaskell RM, Radford AD (2006b): Lethal outbreak of a disease associated with feline calicivirus infection in cats. *Vet Rec* 158, 544-550.

29. Alan D Radford, Diane Addie, Sándor Belák, Corine Bourcraut-Baralon, Herman Egberink, Tadeusz Frymow, Tim Gruffydd-Jones, Katrin Hartmann, Margaret J Hosie, Albert Lloret, Hans Lutz, Fulvio Marsilio, Maria Grazia Pennisi, Etienne Thiry, Uwe Truyen, Marian C Horzinek «Feline calicivirus infection. ABCD guidelines on prevention and management», *J Feline Med Surg*. 2009 Jul; 11(7):556-64. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.004.

30. Jason H. Yang, Prerna Bhargava, Douglas McCloskey, Ning Mao, Bernhard O. Palsson, James J. Collins. Antibiotic-Induced Changes to the Host Metabolic Environment Inhibit Drug Efficacy and Alter Immune Function. *Cell Host & Microbe*, 2017; DOI: 10.1016/j.chom.2017.10.020.