

Сложные и рефрактерные случаи ИПК

Инфекционный перитонит кошек (ИПК) представляет собой иммуноопосредованный системный васкулит и гранулематозное воспалительное заболевание, вызванное макрофаготропными мутантными штаммами коронавируса кошек (FCoV). Согласно современной литературе, патогенез ИПК следует оценивать через интеграцию трех основных осей:

- Репликация вируса и диссеминация в тканях;
- Дисрегуляция иммунно-воспалительного ответа (в частности, нейтрофилия с лимфопенией и экстренный гранулопоэз);
- Окислительный (оксидативный) и нитрозативный стресс, возникающий в результате коллапса антиоксидантной защиты хозяина.

При лечении ИПК у определенной группы кошек — особенно у тех, кому диагноз был поставлен поздно или кто ранее уже проходил лечение — может наблюдаться неадекватный, частичный или кратковременный ответ, при котором прогрессирование заболевания продолжается, несмотря на вирусологическую супрессию. Данное клиническое состояние классифицируется как рефрактерный ИПК. Рефрактерное течение болезни представляет собой не неудачу противовирусной терапии как таковой, а клиническое выражение необратимого повреждения организма хозяина, иммунного истощения и запущенного редокс-васкулярного коллапса.

В то время как противовирусные препараты быстро подавляют первую патогенную ось, процессы, охватываемые второй и третьей осями — включая редокс-недостаточность, повреждение эндотелия, микротромбоз и полиорганную дисфункцию — могут критически ограничивать успех терапии. Следовательно, ИПК больше не следует рассматривать исключительно как болезнь вирусной нагрузки; это расстройство иммунной дисрегуляции. Данные полевых случаев, клинических наблюдений и экспериментальных исследований указывают на то, что после развития рефрактерной формы заболевания репликация вируса перестает быть основным определяющим фактором заболеваемости, а повреждение тканей становится самоподдерживающимся процессом, ухудшающим прогноз.

Патофизиологическая основа синдрома рефрактерного ИПК

Необратимое повреждение тканей до начала противовирусной терапии

ИПК часто диагностируется на поздней стадии, когда гранулематозные поражения, васкулит и специфические повреждения органов (включая дегенерацию печени, папиллярный некроз почек и гранулемы ЦНС) уже сформированы. Подавление вируса само по себе не может обратить вспять следующие патологические процессы:

- Паренхиматозная деструкция, связанная с гранулемами;
- Фиброз;
- Хронический васкулит и образование микротромбов;
- Гибель нейронов и глиальное рубцевание при неврологической форме ИПК.

Поражения, связанные с ИПК, отражают не только присутствие вируса, но и хроническое иммуноопосредованное повреждение тканей (Kirag & Meli, 2014). У кошек, которым противовирусная терапия назначается после утраты критического резерва органов, паттерн раннего клинического улучшения с последующим ухудшением (несмотря на усиление иммуносупрессии и повышение доз) представляет собой типичное проявление рефрактерного состояния болезни.

Эндотелиальная дисфункция, васкулит и микротромбоз

ИПК, по своей сути, является сосудистым заболеванием. Гистопатологические находки часто демонстрируют иммунокомплексный васкулит, пропотевание капилляров, отложение фибрина и образование микротромбов (Tasker, 2023; Kipar & Meli, 2014; Boudreaux, 1990). Özbek и соавт. (2022) сообщили о повышении уровней гомоцистеина и оксида азота (NO) у кошек с ИПК, что указывает на эндотелиальный стресс и нитрозативный дисбаланс. Следовательно, даже при эффективном подавлении репликации вирусной РНК, последствия тяжелого микрососудистого коллапса могут в значительной степени способствовать развитию и сохранению рефрактерного клинического фенотипа.

Иммунное истощение и дефицит адаптивного иммунитета

Характерная нейтрофилия (часто со сдвигом влево), выраженная лимфопения, повышенные уровни белков острой фазы, таких как сывороточный амилоид А (SAA) и α -1-кислый гликопротеин (AGP), наряду с низким соотношением альбумин/глобулин (А/Г) вследствие гиперглобулинемии, отражают основные иммунопатологические механизмы инфекционного перитонита кошек (ИПК) (Kipar & Meli, 2014; Hazuchová et al., 2017). Стойкая лимфопения — особенно затрагивающая популяции Т-клеток CD4+ и CD8+ — в сочетании с доминированием цитокинов IFN- γ , IL-6 и TNF- α , указывает на макрофагально-доминантный процесс заболевания, так как макрофаги являются основной клеточной мишенью вируса ИПК (FIPV). **Инфицированные макрофаги не только поддерживают воспаление, но и активно препятствуют восстановлению адаптивного иммунного ответа** (Dewerchin & Nauwynck, 2021; Takano et al., 2007). **В этих условиях, даже когда противовирусная терапия эффективно подавляет репликацию вируса, фаза восстановления адаптивного иммунитета, необходимая для купирования воспаления, иммуноопосредованной элиминации инфицированных макрофагов и регрессии гранулематозных поражений, не активируется.** Клинически это проявляется преходящей реакцией на кортикостероиды, но при этом сохраняются резистентные к антивирусным препаратам циклы воспаления, устойчивое повышение белков острой фазы, продолжающееся повреждение тканей и, в конечном итоге, формирование одного из центральных компонентов синдрома рефрактерного ИПК. Литература подтверждает, что такой дефицит адаптивного иммунитета является определяющей чертой форм ИПК с неблагоприятным прогнозом (Zwicklbauer et al., 2023; Hartmann, 2020).

Редокс-коллапс и окислительно-нитрозативное повреждение

Многочисленные исследования показали, что ИПК характеризуется тяжелым окислительным (оксидативным) стрессом и истощением антиоксидантной способности как на системном, так и на тканевом уровнях. Tecles и соавт. (2015) сообщили о выраженном снижении активности параоксоназы-1 (PON1) и общей антиоксидантной способности (ТАС) у кошек с ИПК, выделяя эти данные как биохимическое доказательство коллапса антиоксидантной защиты при этом заболевании.

Kaugar и соавт. (2015) далее показали, что даже FCoV-серопозитивные кошки без явных клинических признаков ИПК демонстрируют повышенные уровни малонового диальдегида (MDA) и общую окислительную способность (ТОС), что указывает на то, что окислительная нагрузка начинается рано, задолго до появления клинически выраженного заболевания.

В случаях неврологического ИПК в спинномозговой жидкости были обнаружены повышенные уровни 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) — маркера окислительного повреждения ДНК (Baştan et al., 2025). В соответствии с литературой по экспериментальному коронавирусному энцефалиту и нейровоспалению, эти данные указывают на то, что редокс-дисбаланс также развивается на уровне центральной нервной системы (Yamato et al., 2021).

При коллапсе антиоксидантной защиты:

- Активированные макрофаги вырабатывают избыточное количество активных форм кислорода (АФК / ROS)
- Эндотелиальные клетки подвергаются окислительному повреждению
- Происходит деформация мембран эритроцитов, что нарушает транспорт кислорода
- Ухудшается микрососудистая перфузия
- Формируется самоподдерживающаяся петля окислительной обратной связи

Сопутствующие заболевания (коморбидность) и ИПК

Инфекционный перитонит кошек (ИПК) по своей сути является тяжелым заболеванием, нарушающим редокс-статус (окислительно-восстановительный баланс). Макрофагальный тропизм FCoV в сочетании с устойчивым высвобождением IL-1 β , IL-6 и TNF- α , а также увеличением выработки оксида азота, стимулирует избыточную генерацию активных форм кислорода (АФК / ROS) и быстро истощает антиоксидантную защиту хозяина, особенно параоксоназу-1 (PON1), общую антиоксидантную способность (ТАС) и редокс-баланс GSH/GSSG (глутатиона) (Tecles et al., 2015; Giordano et al., 2021).

Одновременно с этим сопутствующие состояния, такие как заболевания печени, хроническая болезнь почек, вирусная лейкемия кошек (FeLV), сахарный диабет и панкреатит, сами по себе характеризуются глубокой митохондриальной дисфункцией, переокислением липидов, повышенной продукцией АФК, накоплением конечных продуктов гликирования (AGEs) и истощением глутатиона (Ingwersen et al., 2020; O'Brien et al., 2019). Следовательно, у кошек, у которых ИПК сосуществует с такими патологиями, антиоксидантный потенциал рухнет стремительно, а порог системного воспаления значительно снижается.

Клинически, даже если такие кошки демонстрируют начальный ответ на противовирусную терапию, они склонны к частичному, а не полному выздоровлению, с легкой дестабилизацией, частыми рецидивами, стойкой анорексией, потерей мышечной массы, колеблющимися профилями CRP/SAA и прогрессирующей потерей веса. Литература подтверждает, что окислительный стресс и митохондриальное повреждение являются общим патологическим знаменателем между ИПК и его коморбидными состояниями.

Детерминанты рефрактерного ИПК

1. Фармакокинетические детерминанты и зависимость «доза–экспозиция»

Фармакокинетические и фармацевтические факторы представляют собой один из доминирующих вкладов в формирование рефрактерных случаев ФИП. Недостаточная начальная доза, неподходящие пути введения, низкая биодоступность, потеря дозы вследствие деления таблеток или капсул, а также отсутствие корректировки дозирования с учётом быстро меняющейся массы тела могут приводить к субтерапевтической лекарственной экспозиции, тем самым нарушая эффективную элиминацию вируса (Pedersen et al., 2018; Krentz et al., 2021).

Неврологические и офтальмологические формы ФИП, в частности, требуют более высоких порогов экспозиции из-за фармакокинетических ограничений, накладываемых гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) и гематоофтальмическим барьером, и поэтому в клинической практике составляют наиболее медленно отвечающую подгруппу. Соответственно, данные крупных клинических когорт и фармакокинетических моделей последовательно демонстрируют, что в подавляющем большинстве рефрактерных случаев первичным определяющим фактором является не противовирусная резистентность, а недостаточная противовирусная экспозиция. Фармакокинетические исследования показали, что ГЭБ снижает проникновение в ЦНС как GS-441524, так и метаболитов, образующихся из ремдесивира, примерно на 80–90% (Dickinson et al., 2020; Pedersen et al., 2019). Напротив, молнупиравир (EIDD-2801) и его активный метаболит β -D-N4-гидроксицитидин (ННС) демонстрируют существенно более высокую проницаемость в ЦНС благодаря низкой молекулярной массе (259 Да) и тому, что ННС не является субстратом Р-гликопротеина (P-gp) (Chang et al., 2023). В результате ННС не подвергается эффективному удалению из ЦНС посредством активных эффлюксных транспортеров на уровне ГЭБ (FitzGerald et al., 2022), что обуславливает более низкий риск транспортер-опосредованной экстрюзии. Экспериментальные исследования на мышинных, хорьковых и моделях SARS-CoV-2 показали, что ННС достигает концентраций в спинномозговой жидкости и ткани мозга, соответствующих примерно 30–50% плазменных уровней (Painter et al., 2021; Zhou et al., 2021). Таким образом, литература подтверждает, что улучшенное проникновение через ГЭБ является одной из основных причин, по которым молнупиравир ассоциируется с более быстрым клиническим ответом и улучшенным неврологическим восстановлением, особенно при энцефалитических и менингоэнцефалитических формах ФИП.

2. Вирусные факторы: слияние спайкового белка и макрофагальный тропизм

Минимальные аминокислотные замены в спайковом белке и вирусном репликационном комплексе вируса инфекционного перитонита кошек (FIPV) представляют собой небольшие, но функционально значимые мутации, способные изменять ключевые процессы, такие как связывание РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), опосредованное спайк-белком слияние мембран и тропизм к макрофагам (Brown et al., 2009; Chang et al., 2012; Licitra et al., 2013). **Мутантные штаммы, которые индуцируют крупные гранулематозные поражения в кишечных лимфатических узлах и колониальных/брыжеечных структурах, усиливают тропизм к макрофагам, тем самым способствуя более агрессивной гранулематозной патологии.** Эти варианты ассоциированы с замедленным клиренсом вируса, особенно в тканях ободочной кишки, брыжеечных лимфатических узлах и абдоминальных гранулёмах (Chang et al., 2012; Brown et al., 2009). Аналогично, незначительные вариации в репликационном комплексе FCoV/FIPV могут приводить к формированию вирусных вариантов со сниженной чувствительностью к ингибиторам RdRp, таким как GS-441524 и ремдесивир, что было продемонстрировано в моделях SARS-CoV и вируса гепатита мышей (MHV) (Agostini et al., 2018; Kocic et al., 2021).

3. Факторы хозяина: гиперглобулинемия, иммунные комплексы и гранулематозное воспаление

Гиперглобулинемия, высокая нагрузка иммунных комплексов и выражено низкие соотношения альбумин/глобулин (A/G) способствуют формированию самоподдерживающегося воспалительного состояния даже при наличии эффективного противовирусного подавления. Данное явление особенно выражено при гранулематозных и гипериммунных формах ФИП (Kipar & Meli, 2014; Hazuchová et al., 2017). **Клинически кошки с плохим исходным состоянием часто демонстрируют замедленный ответ на противовирусную терапию вследствие полиорганного поражения, митохондриальной дисфункции и эндотелиального повреждения.**

Абдоминальные гранулёмы, особенно с вовлечением брыжеечных лимфатических узлов и кишечной стенки, существенно снижают тканевую диффузию системно вводимых препаратов из-за плотной воспалительной архитектуры и слабой васкуляризации. Фиброзная капсула и высокая плотность **макрофагов внутри гранулематозных поражений дополнительно ограничивают проникновение и активность противовирусных средств** (Kipar & Meli, 2014). **Вследствие этого данные барьерные зоны характеризуются низкой локальной противовирусной экспозицией, что приводит к субтерапевтическим тканевым концентрациям препарата несмотря на адекватные уровни в плазме. В результате репликация вируса подавляется более медленно, воспалительные процессы сохраняются в течение более длительных периодов, а клиническое течение приобретает медленно отвечающий или рефрактерный фенотип.**

4. Влияние локализации поражений в зонах с низким проникновением в ткани на рефрактерный ИПК

Значительная доля рефрактерных или медленно отвечающих случаев ФИП ассоциирована с поражениями, локализованными в анатомических зонах, изначально характеризующихся ограниченным тканевым проникновением противовирусных препаратов. В таких регионах терапевтические концентрации в плазме могут быть достигнуты, однако внутритканевые уровни препарата остаются недостаточными для обеспечения эффективного подавления вируса. Данное явление особенно актуально для поражений центральной нервной системы (ЦНС), внутриглазных тканей и крупных гранулематозных масс. При неврологической форме ФИП гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а при офтальмологической форме ФИП гематоретинальный барьер резко ограничивают диффузию противовирусных средств в увеальные и нервные ткани. Вследствие этого, даже при нахождении системных плазменных концентраций в терапевтическом диапазоне, внутриглазные и ЦНС-концентрации противовирусных препаратов могут не достигать эффективных уровней (Maggs et al., 2013; Pedersen et al., 2019). Как Pedersen et al. (2019), так и Dickinson et al. (2020) идентифицировали данные компартменты как зоны с низкой проницаемостью как для GS-441524, так и для ремдесивира, подчёркивая их роль в замедленном ответе и формировании рефрактерных вариантов течения заболевания.

Клинические фенотипы синдрома рефрактерного ИПК

Первичные неответчики (отсутствие ответа с момента начала лечения): Эти кошки не демонстрируют ранних признаков клинического улучшения после начала противовирусной терапии. Данный фенотип, как правило, обусловлен тяжёлой исходной органной недостаточностью, глубоким коллапсом редокс-систем, фармакокинетической несостоятельностью (включая нарушенное всасывание, субоптимальное дозирование или низкое качество препарата), тяжёлым поражением ЦНС и/или глаз, а также изначально низким тканевым проникновением. Такие случаи представляют собой истинно рефрактерное заболевание, при котором ни резистентность хозяина, ни терапевтическое вмешательство не являются достаточными для преодоления инерции прогрессирования болезни.

Рефрактерные случаи поздней стадии с полиорганным поражением: Эти случаи характеризуются прогрессирующей азотемией, гипербилирубинемией, рефрактерными выпотами, персистирующими неврологическими дефицитами и кахексией, несмотря на продолжающуюся противовирусную терапию. Важно отметить, что данный фенотип отражает несостоятельность организма хозяина, а не неэффективность противовирусного препарата, и представляет собой продвинутую стадию, на которой необратимое системное повреждение доминирует в клиническом течении заболевания.

Диагностические индикаторы рефрактерного прогрессирования ИПК

Гематологические и биохимические маркеры

- Стойкое соотношение А/Г < 0,5
- Отсутствие тенденции к восстановлению при лимфопении
- Рост уровня билирубина при вирусном улучшении
- Отсутствие снижения уровней АЛТ/АСТ
- Нарастающая азотемия
- Стойко повышенные уровни SAA и/или AGP

Эти маркеры в совокупности указывают на продолжающееся системное воспаление и сосудистое повреждение, несмотря на противовирусное вмешательство.

Клинические тревожные признаки

- Внезапное ухудшение после начального улучшения
- Рецидив лихорадки или анорексии
- Прогрессирующая желтуха
- Неврологическое ухудшение
- Кахексия или отсутствие набора веса
- Респираторный дистресс (связанный с микротромбозом)

Стратегия лечения в рефрактерных случаях

В рефрактерных случаях ФИП проблема заключается не в неэффективности противовирусных препаратов как таковых, а в неспособности организма хозяина к восстановлению после того, как патологическое повреждение превышает физиологическую репаративную способность. Поэтому современное ведение ФИП следует рассматривать как трёхуровневую терапевтическую стратегию:

1. **Противовирусная терапия** → подавляет репликацию вируса
2. **Редокс-/антиоксидантная поддержка** → защищает ткани от продолжающегося оксидативного повреждения
3. **Иммунная и сосудистая стабилизация** → поддерживает жизнеспособность организма хозяина

Если эти три компонента не функционируют согласованно и синергично, течение заболевания может эволюционировать в рефрактерный фенотип. В некоторых неврологических случаях заболевание может переходить в хроническое течение, требующее пролонгированной противовирусной терапии.

1. Недостаточная экспозиция препарата

- **Недостаточное дозирование** (например, начало терапии с **8–10 мг/кг**)
- Непоследовательная или низкая биодоступность (неправильное деление таблеток, нарушение всасывания)
- **Отсутствие корректировки дозы в соответствии с изменениями массы тела**
- **Преждевременное прекращение терапии, приводящее к скрытой остаточной репликации вируса**

Значительная часть рефрактерных или рецидивирующих после лечения случаев ФИП не является истинно резистентной к противовирусной терапии. Современная литература указывает, что в большинстве таких случаев недостаточная лекарственная экспозиция — включая субтерапевтическое дозирование, неподходящие интервалы дозирования, неправильный путь введения или низкую биодоступность, а также раннее прекращение терапии — является основным детерминантом неудачи лечения (Pedersen et al., 2018; Krentz et al., 2021).

Неврологические и офтальмологические формы ФИП, в частности, находятся в фармакокинетически неблагоприятном положении, поскольку терапевтические пороги экспозиции для них выше, чем в других органах систем, а барьеры центральной нервной системы ограничивают проникновение препарата (Dickinson et al., 2020; Maggs, 2013). Coggins (2023) сообщил о рецидиве у 3 из 28 кошек, получавших ремдесивир/GS-441524; у этих кошек впоследствии была достигнута ремиссия после повторного лечения в дозах 15–20 мг/кг. Аналогично, Jones (2021) и Gokalsing (2024) подчеркнули связь между низким начальным дозированием или преждевременным прекращением лечения и рецидивом заболевания. В крупном когортном исследовании с участием 307 кошек Taylor et al. (2023) сообщили о рецидиве у 15 кошек (45,5%) во время лечения и у 18 кошек (54,5%) после завершения лечения, при этом дозировка, путь введения и продолжительность терапии были идентифицированы как ключевые способствующие факторы. В совокупности эти данные подтверждают вывод о том, что большинство рефрактерных проявлений отражают недостаточную противовирусную экспозицию, а не истинную биологическую резистентность.

2. Критическая важность ранней диагностики и начала лечения

Рефрактерные случаи ФИП тесно связаны с запоздалой диагностикой. Поэтому раннее распознавание, своевременное начало противовирусной терапии и тщательный мониторинг следующих параметров являются необходимыми:

- Общий анализ крови (CBC), в частности повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и абсолютное количество лимфоцитов
- Соотношение альбумин/глобулин (A/G)
- Маркеры редокс-стресса, включая билирубин, малоновый диальдегид (MDA) и SAA/AGP
- Показатели функции почек и печени

3. Одного лишь увеличения дозы противовирусного препарата недостаточно

В истинно рефрактерных случаях ФИП, за исключением тех, при которых субтерапевтическое дозирование корректируется и достигается благоприятный ответ, простое увеличение дозы противовирусного препарата недостаточно для спасения пациента. На этом этапе патология заболевания и прогноз уже определяются не столько вирусной репликацией, сколько повреждением тканей организма хозяина, иммунной дисрегуляцией и необратимым поражением органов.

4. Модуляция редокс-систем и антиоксидантная поддержка

Выраженный оксидативный стресс и истощение антиоксидантных защит, наблюдаемые при инфекционном перитоните кошек (ФИП) (Teclès et al., 2015; Kayar et al., 2015), формируют самоподдерживающийся редокс-цикл, который поддерживает активацию макрофагов и эндотелиальную дисфункцию. На данном этапе многочисленные исследования показали, что различные фитохимические соединения способны нарушать этот цикл посредством активации трёх наиболее критически важных биохимических путей, регулирующих эндогенную антиоксидантную защиту и клеточные стресс-ответы: осей Nrf2/Keap1–ARE, AMPK и SIRT1 (Dai et al., 2019; Dajas, 2012; Lambert et al., 2010; Baur & Sinclair, 2006; Zhao et al., 2018; Marin-Neto et al., 2020).

Ось Nrf2/Keap1–ARE (основной путь антиоксидантной защиты): Nrf2 (ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2) является главным транскрипционным фактором, защищающим клетки от оксидативного стресса. В базальных условиях Keap1 удерживает Nrf2 в цитоплазме и направляет его на протеасомную деградацию. При активации Nrf2 транслоцируется в ядро и связывается с элементами антиоксидантного ответа (ARE) в ДНК, индуцируя транскрипцию ключевых антиоксидантных и цитопротективных ферментов, включая гемоксигеназу-1 (HO-1), NAD(P)H-хиноноксидоредуктазу 1 (NQO1), супероксиддисмутазу (SOD), глутатионпероксидазу (GPx), каталазу (CAT), а также ферменты, участвующие в синтезе глутатиона (GSH). Активация данной оси позволяет клеткам восстанавливать оксидативные повреждения и снижать накопление реактивных форм кислорода (ROS). В условиях высокого уровня ROS, таких как ФИП, путь Nrf2 функционально подавляется. Фитохимические соединения способны реактивировать сигналинг Nrf2, тем самым способствуя восстановлению уязвимого организма хозяина. Было показано, что куркумин как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* усиливает ядерную транслокацию Nrf2, что приводит к повышенной экспрессии HO-1, NQO1, SOD и GPx (Dai et al., 2019; Yang et al., 2017). Кверцетин аналогичным образом усиливает активацию Nrf2, снижая уровни маркера перекисного окисления липидов малонового диальдегида (MDA) и одновременно увеличивая антиоксидантный ферментный потенциал (Dajas, 2012). Эпигаллокатехин галлат (EGCG) индуцирует SOD, GPx и CAT через сигналинг Nrf2, тем самым восстанавливая редокс-баланс за счёт ограничения накопления ROS (Lambert et al., 2010).

Ось AMPK (энергочувствительный противовоспалительный путь): АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK) является наиболее критически важным метаболическим сенсором энергетического состояния клетки. В условиях энергетического истощения или клеточного стресса активация AMPK подавляет воспаление, усиливает окисление жирных кислот, снижает генерацию реактивных форм кислорода (ROS) и вторично активирует сигналинг Nrf2. При ФИП макрофаги остаются зафиксированными в гиперметаболическом, провоспалительном фенотипе M1; активация AMPK может способствовать сдвигу в сторону противовоспалительного фенотипа M2.

Фитохимические соединения, такие как берберин, куркумин и ресвератрол, являются мощными активаторами AMPK. В частности, было показано, что берберин ослабляет как воспаление, так и оксидативный стресс в макрофагах посредством активации сигнального интерфейса AMPK–Nrf2 (Marin-Neto et al., 2020). Кроме того, сообщалось, что куркумин и кверцетин увеличивают экспрессию глюкокортикоидного рецептора, тем самым потенцируя противовоспалительную эффективность низких доз преднизолона (Kang, Cha & Kim, 2015).

Ось SIRT1 (митохондриальный и антивозрастной / противовоспалительный путь): Сиртуин 1 (SIRT1) является NAD⁺-зависимой деацетилазой, обладающей критически важными регуляторными ролями в митохондриальном биогенезе, контроле воспаления и репарации ДНК. При активации SIRT1:

- усиливается сигналинг Nrf2
- подавляется активность NF-κB, что приводит к снижению продукции TNF-α и IL-6
- улучшается митохондриальная функция
- повышается толерантность клеток к стрессу

Активация оси SIRT1 поддерживает митохондриальную целостность и стабилизирует воспаление у уязвимого организма хозяина с нарушенным редокс-балансом. Ресвератрол относится к числу наиболее мощных природных активаторов SIRT1; посредством вовлечения сигнальной оси SIRT1–Nrf2 он подавляет оксидативный стресс, воспаление и митохондриальную дисфункцию (Baur & Sinclair, 2006; Zhao et al., 2018).

При совместном рассмотрении данные механизмы указывают на то, что фитохимические соединения, такие как куркумин, кверцетин, ресвератрол, EGCG и берберин, уменьшают выраженную оксидативную нагрузку, наблюдаемую при ФИП, и восстанавливают антиоксидантный защитный потенциал, тем самым способствуя подавлению воспалительного каскада, сохранению эндотелиальной целостности и поддержанию клеточного метаболического гомеостаза.

5. Адьювантная / поддерживающая терапия

Рефрактерный синдром ФИП не представляет собой лишь неудачу противовирусных препаратов, а является клиническим состоянием, при котором патологическое повреждение превышает физиологическую репаративную способность организма хозяина и включает в себя:

- необратимое повреждение тканей,
- коллапс редокс-систем организма хозяина,
- микрососудистую дисфункцию,
- иммунное истощение.

Признание данного состояния как отдельной клинической сущности является принципиально важным для прогностической оценки, принятия терапевтических решений и эффективной коммуникации с владельцами животных. Более того, понимание редокс–сосудистой–иммунной оси при рефрактерном ФИП подчёркивает, что помимо противовирусной терапии поддерживающие стратегии, направленные на сохранение или восстановление устойчивости организма хозяина, являются критическими детерминантами выживаемости и успеха лечения.

Ключевые поддерживающие вмешательства могут включать:

- антиагрегантные и/или эндотелиопротективные стратегии
- раннее применение низких доз кортикостероидов при наличии показаний
- стимуляцию аппетита в случаях анорексии (например, миртазапин, метоклопрамид)
- коррекцию дегидратации
- адекватный контроль болевого синдрома
- антибактериальную терапию при документированных или предполагаемых вторичных бактериальных инфекциях

Литература

- Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., Smith, E. C., Case, J. B., Feng, J. Y., Jordan, R., Ray, A. S., Cihlar, T., Siegel, D., Mackman, R. L., Clarke, M. O., Baric, R. S., & Denison, M. R. (2018). Coronavirus susceptibility to remdesivir is mediated by polymerase and proofreading exonuclease. *mBio*, 9(2), e00221-18.
- Baştan, İ., İrdem, D. İ., Sel, T., Kartal, Y. K., Ergin, S. H., & Tunç, A. S. (2025). Oxidative stress in neurological feline infectious peritonitis: Cerebrospinal fluid 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and superoxide dismutase levels. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 31(4), 547–556.
- Boudreaux, M. K. (1990). Feline infectious peritonitis: A review of pathogenesis, clinical signs, and clinical pathology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20(1), 1–16.
- Brown, M. A., Troyer, J. L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M. E., & O'Brien, S. J. (2009). Genetic mutations of feline infectious peritonitis virus associated with macrophage tropism. *Veterinary Microbiology*, 136(3–4), 177–185.
- Černá, P., Wittenburg, L., Hawley, J., Willis, M., Siegenthaler, B., & Lappin, M. R. (2025). Pharmacokinetics of molnupiravir in cats with naturally occurring FIP. *Pathogens*, 14(7), 666.
- Chang, C.-H., Peng, W.-Y., Lee, W.-H., Yang, L., Lin, T.-Y., Yang, M.-H., & Tsai, T.-H. (2023). Transporter modulation of molnupiravir and NHC across the blood–brain barrier in rats. *Journal of Neurochemistry*.
- Chang, H.-W., Egberink, H. F., Halpin, R., Spiro, D. J., & Rottier, P. J. M. (2012). Mutation of coronavirus spike protein modulates macrophage tropism. *Journal of Virology*, 86(19), 10262–10274.
- Clark, T. M., Coggins, S. J., Korman, R., King, J., & Malik, R. (2025). Treatment of feline infectious peritonitis in cats with molnupiravir: Clinical observations and outcomes for 54 cases. *Australian Veterinary Journal*, 103, 339–353.
- Dewerchin, H. L., & Nauwynck, H. J. (2021). FIPV pathogenesis and macrophage biology. *Viruses*, 13(7), 1132.
- Dickinson, P. J., Bannasch, M. J., Thomasy, S. M., Murthy, V. D., Vernau, K. M., Liepnieks, M. L., Schissler, J. R., Daly, E., Walker, M., & Pedersen, N. C. (2020). Antiviral treatment using GS-441524 in cats with neurologic FIP. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), 1327–1336.
- Giordano, A., Paltrinieri, S., Bertolani, C., Rossi, G., Crippa, S., & Meazzi, S. (2021). Oxidative stress markers in feline systemic inflammatory diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 237, 110258.
- Gokalsing, E., Ferrolho, J., Gibson, M. S., Vilhena, H., & Anastácio, S. (2025). Efficacy of GS-441524 for feline infectious peritonitis: A systematic review (2018–2024). *Pathogens*, 14(7), 717.
- Gülersoy, E., Ok, M., Üney, K., Durgut, M. K., Parlak, T. M., & Ekici, Y. E. (2023). Intestinal injury and vasculitis biomarkers in cats with feline enteric coronavirus and effusive feline infectious peritonitis. *Veterinary Medicine and Science*, 9(6), 2420–2429.
- Hartmann, K. (2020). Feline infectious peritonitis—An update on diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(11), 1023–1038.
- Kayar, A., Dokuzeylül, B., Kandemir, F. M., Kirbas, A., Bayrakal, A., & Or, M. E. (2015). Total oxidant and antioxidant capacities, nitric oxide and malondialdehyde levels in cats seropositive for the feline coronavirus. *Veterinarni Medicina*, 60(5), 274–281.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Feline infectious peritonitis: Still an enigma? *Veterinary Pathology*, 51(2), 505–526.
- Kokic, G., Hillen, H. S., Tegunov, D., Dienemann, C., Seitz, F., Schmitzova, J., Farnung, L., Siewert, A., Höbartner, C., & Cramer, P. (2021). Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nature Communications*, 12, 279.
- Krentz, D., Zenger, K., & Tomlinson, C. (2021). GS-441524 treatment failures: Dosing, bioavailability and inconsistent formulations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(12), 1197–1210.
- Meazzi, S., Paltrinieri, S., Lauzi, S., Stranieri, A., Brentali, I., Ferriani, R., Rossi, G., & Giordano, A. (2021). Role of paraoxonase-1 as a diagnostic marker for feline infectious peritonitis. *The Veterinary Journal*, 272, 105661.
- Özbek, M., Özkan, C., Kaya, A., Yıldırım, S., Kozat, S., & Akgül, Y. (2022). Clinicopathological and biochemical evaluation of Feline Infectious Peritonitis in Turkish Van cats. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73(3), 4379–4388.
- Pedersen, N. C., Eckstrand, C., Liu, H., Leutenegger, C., & Murphy, B. (2015). Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions and tissues, and the role of lymphopenia. *Veterinary Microbiology*, 175(2–4), 157–166. Talan, B., & Köse, S. İ. (2023). A fatal threat to cats: Feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, 175(2–4), 157–166.
- 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 naturally occurring FIP. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(4), 271–281.
- Renner, K. A., Cattin, R., Kimble, B., Munday, J., White, A., & Coggins, S. (2025). Efficacy of oral remdesivir in treating feline infectious peritonitis: A prospective observational study of 29 cats. *J Feline Med Surg*. 2025 May;27(5):1098612X251335189.
- Sase, O. (2023). Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), 1876–1880.

- Sase, O., Iwami, T., Sasaki, T., & Sano, T. (2024). GS-441524 and molnupiravir are similarly effective for the treatment of cats with FIP. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1422408.
- Sase, O., Iwami, T., Sasaki, T., & Sano, T. (2024). GS-441524 and molnupiravir are similarly effective for the treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1422408.
- Slaviero, M., Cony, F. G., da Silva, R. C., & De Lorenzo, C. (2024). Pathological findings and patterns of feline infectious peritonitis in the respiratory tract of cats. *Journal of Comparative Pathology*, 210(3), 15–24.
- Takano T., Hohdatsu T., Hashida Y., Kaneko Y., Tanabe M., Koyama H. A “possible” involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.* 2007;119:121–131.
- Takano T., Hohdatsu T., Toda A., Tanabe M., Koyama H. TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology.* 2007;364:64–72.
- Talan, B., & Köse, S. İ. (2023, February 17–19). A fatal threat to cats: Feline infectious peritonitis. 5th International Food, Agriculture and Veterinary Sciences Congress, Kafkas University, Kars, Türkiye.
- Tasker, S. (2023). Feline infectious peritonitis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.
- Tecles, F., Caldín, M., Tvarijonaviciute, A., Escribano, D., Martínez-Subiela, S., & Cerón, J. J. (2015). Serum biomarkers of oxidative stress in cats with feline infectious peritonitis. *Research in Veterinary Science*, 100, 12–17.
- Yamato, O., Inaba, M., Maede, Y., et al. (2021). Oxidative DNA damage (8-OHdG) in coronavirus-associated neuroinflammation: Evidence from feline and ferret models. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(7), 1120–1127.
- Zwicklbauer, K., Grassl, P., Alberer, M., Kolberg, L., Schweintzger, N. A., Härtle, S., Matiasek, K., Hofmann-Lehmann, R., Hartmann, K., Friedel, C. C., & von Both, U. (2025). Whole blood RNA profiling in cats dissects the host immunological response during recovery from feline infectious peritonitis. *PLOS ONE*, 20(9), e0332248.