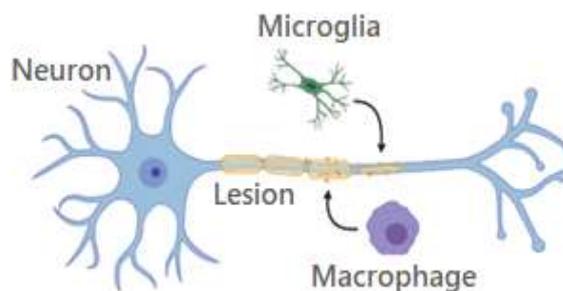


Клинический ответ и ремиссия при неврологической форме ФИП

Тропизм к моноцитам–макрофагам и диссеминация в центральную нервную систему

Инфекционный перитонит кошек (ФИП) развивается тогда, когда мутировавший FCoV приобретает тропизм к макрофагам. Этот сдвиг приводит к рекрутированию моноцитов в системный кровоток и их локализации в сосудистой системе. Мутантный вариант FCoV, прогрессирующий до ФИП, приобретает эффективную репликативную способность внутри моноцитов и впоследствии транспортируется этими клетками в головной мозг и нервные ткани (Kipar and Meli, 2010). Неврологическая форма ФИП, как правило, наблюдается как продвинутая стадия «сухой формы» ФИП.



Нейровоспаление

Повышение уровней цитокинов, таких как IL-6, TNF- α , IL-1 β и CXCL10, нарушает целостность гематоэнцефалического барьера, тем самым инициируя нейровоспалительный каскад, наблюдаемый при ФИП. Этот процесс облегчает проникновение как иммунных клеток, так и вирусных частиц в нервную систему (Dickinson, 2020; Cataldi et al., 2020). Вследствие этого инфекция и воспаление взаимно усиливают друг друга, формируя самоподдерживающийся цикл нейровоспаления. Преимущественная локализация антигена FIPV в цитоплазме макрофагов подтверждает роль этих клеток в качестве основного резервуара на протяжении прогрессирования заболевания (Rissi, 2018; Wang et al., 2018). В центральной нервной системе одновременное наличие менингоэнцефалита, васкулита и пиогранулематозного воспаления отличает неврологическую форму заболевания от других системных вариантов (Kipar and Meli, 2014; Wang et al., 2018).

Клинические проявления

Неврологическая форма ФИП проявляется в двух клинических вариантах: первичный неврологический ФИП и вторичный неврологический ФИП.

1) Первичный неврологический ФИП: У этих кошек неврологические признаки являются наиболее выраженными начальными проявлениями и часто сопровождаются анорексией, снижением массы тела и вялостью. Лихорадка может присутствовать либо оставаться незамеченной. Примерно у половины кошек с первичным неврологическим ФИП также выявляются поражения органов вне центральной нервной системы; их гематологические показатели сходны с таковыми при системном ФИП. Напротив, у кошек, проявляющих исключительно неврологические признаки, показатели общего анализа крови и биохимического профиля нередко остаются в пределах нормы. Ранние признаки могут быть малозаметными и легко пропускаться (Pedersen, 2019).

К ранним клиническим индикаторам относятся облизывание стен или пола, мышечные фасцикуляции, анизокория и поведенческие изменения. На ранних этапах кошки становятся неохотными к прыжкам на возвышенные поверхности. По мере прогрессирования заболевания развиваются нарушения координации и слабость тазовых конечностей, а также становится заметной плантеградная постановка конечностей.

В запущенных случаях могут появляться когнитивные нарушения, судорожные приступы и вестибулярная дисфункция (Timmann et al., 2008). Эти проявления в отдельных случаях могут быть связаны с поражением периферических нервных корешков или воспалительными состояниями, напоминающими полирадикулоневрит (Hartmann, 2005; Foley et al., 2008).

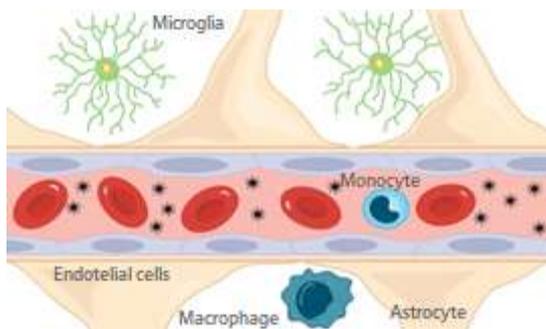
2) Вторичный неврологический ФИП: При вторичном неврологическом ФИП у кошек вначале проявляются системные признаки ФИП, а вовлечение центральной нервной системы становится очевидным позднее по мере развития двигательной дисфункции. Данная форма часто возникает во время или после противовирусной терапии и представляет собой наиболее частую причину рецидива. Рецидивы, как правило, развиваются через 1–4 недели после завершения лечения. Поражение спинного мозга нередко остаётся недооценённым, несмотря на то что более 50% воспалительных заболеваний спинного мозга обусловлены ФИП. Вовлечение спинного мозга может приводить к недержанию мочи или кала, параличу тазовых конечностей или хвоста. По сравнению с поражением головного мозга данная форма характеризуется более высокой вероятностью формирования стойких неврологических дефицитов.

Неврологическое восстановление и иммуномодуляция

В случаях неврологической формы ФИП для достижения полной элиминации внутриклеточной вирусной персистенции и остаточных воспалительных поражений требуется минимум 12 недель (~ 84 дня) противовирусной терапии (Renner et al., 2025; Felten et al., 2025; Murphy et al., 2024). Ряд исследований показал, что в неврологических и офтальмологических случаях часто необходимы более высокие дозы и схемы лечения продолжительностью ≥12 недель; в противном случае риск рецидива существенно возрастает (Coggins et al., 2023; Pedersen, 2019).

Для эффективного контроля воспаления в ходе лечения ограниченная по длительности кортикостероидная терапия и применение противовоспалительных средств на протяжении всего курса противовирусного лечения способствуют улучшению восстановления и иммуномодуляции. В случаях с выраженными неврологическими симптомами на раннем этапе противовирусной терапии рекомендуется краткосрочное назначение преднизолона в дозе около 1 мг/кг/сут для контроля отёка, внутричерепного давления и воспаления (Tasker, 2023). Volk et al. (2011) показали, что до начала иммуномодулирующей терапии поражённые нервные волокна демонстрировали демиелинизацию и выраженную мононуклеарную инфильтрацию, тогда как после лечения становились очевидными регенеративные изменения. Таким образом, переход от гранулематозной фазы к регенеративной фазе ускоряется за счёт иммуномодулирующего вмешательства.

Продолжительность противовирусной терапии и остаточные поражения



Даже после завершения противовирусной терапии гранулематозные инфильтраты и остаточный вирусный антиген могут сохраняться в тканях в течение нескольких недель (Pedersen, 2019). Эта персистенция формирует основу для рецидива. Длительная продолжительность жизни тканерезидентных макрофагов и микроглиальных клеток делает их вирусными резервуарами (Jenkins and Hume, 2014; Ajami et al., 2007). Способность этих клеток сохранять жизнеспособность в течение месяцев способствует недостаточной эффективности коротких терапевтических протоколов при неврологической форме ФИП.

Клинические исследования сообщили о частичной резистентности или субоптимальном ответе на GS-441524, указывая на то, что повышение дозы и продление курса лечения способны привести к спасению рефрактерных случаев. de Witt Curtius et al. (2025) задокументировали неврологический рецидив, возникший через 17 дней после 42-дневного курса GS-441524; однако стабильная ремиссия была достигнута после второго курса лечения продолжительностью 84 дня. При неврологической форме ФИП протоколы GS-441524 длительностью 84–100 дней ассоциируются с устойчивой ремиссией, тогда как преждевременное или укороченное лечение может нивелировать это преимущество (Pedersen and Jacque, 2021).

В исследовании, оценивавшем молнупиравир в качестве спасительной терапии у кошек с рецидивом после лечения GS-441524 (а в некоторых случаях GC376), основными причинами рецидива были идентифицированы недостаточное дозирование и недостаточная продолжительность лечения (Roy et al., 2022). Yoshida et al. (2025) сообщили, что у кошек, получавших молнупиравир, уровень SAA нормализовался рано, тогда как AGP нормализовался позже, а в неврологических случаях наблюдалось отсроченное клиническое улучшение в диапазоне от 15 до 77 дней. Эти данные позволяют предположить, что продолжающаяся репликация FIPV внутри макрофагов хозяина и долговременные инфекции микроглии могут приводить к реактивации заболевания при преждевременном снятии противовирусного давления.

Недавние патоморфологические исследования продемонстрировали, что несмотря на противовирусную терапию, гранулематозные инфильтраты и остаточный вирусный антиген могут сохраняться в тканях в течение нескольких недель (фаза иммунопатологического остатка), предоставляя биологическое объяснение рецидивов и остаточных неврологических дефицитов (de Witt Curtius et al., 2025). Вследствие этого продолжительность лечения должна планироваться с учётом кинетики обновления микроглии (Pedersen and Jacque, 2021).

Литература

- Ajami, B., Bennett, J. L., Krieger, C., Tetzlaff, W., & Rossi, F. M. V. (2007). Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nature Neuroscience*, 10(12), 1538–1543.
- Cataldi, M., Pignataro, G., & Tagliatela, M. (2020). Neurobiology of coronaviruses: Potential relevance for COVID-19. *Neurobiology of Disease*, 143, 105007.
- Coggins, S. J., Norris, J. M., Malik, R., Govendir, M., Hall, E. J., Kimble, B., Thompson, M. F., & colleagues. (2023). Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered GS-441524. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), 1876–1880.
- de Witt Curtius, C., Rodary, M., Hofmann-Lehmann, R., Spiri, A. M., & Meli, M. L. (2025). Navigating neurological re-emergence in feline infectious peritonitis: Challenges and insights from GS-441524 and remdesivir treatment. *JFMS Open Reports*, 11(2), 20551169251360625.
- Dickinson, P. J. (2020). Coronavirus infection of the central nervous system: Animal models in the time of COVID-19. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 584673.
- Foley, J. E., Leutenegger, C. M., & Pedersen, N. C. (2008). Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis and utility of MRI and CSF analysis for diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(5), 409–418.
- Hartmann, K. (2005). Feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(1), 39–79.
- Jenkins, S. J., & Hume, D. A. (2014). Homeostasis and turnover of monocytes and tissue macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 14(12), 749–759.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2010). Pathogenesis of feline infectious peritonitis: New insights into tissue tropism and host response. *Veterinary Pathology*, 47(2), 321–337.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Feline infectious peritonitis: Still an enigma? *The Veterinary Journal*, 201(2), 123–132.
- Rissi, D. R. (2018). A retrospective study of the neuropathology and diagnosis of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30(3), 392–399.
- Pedersen, N. C., & Jacque, N. (2021, November 3). Alternative treatments for cats with FIP and natural or acquired resistance to GS-441524. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 7(2), 20551169211058233.
- Roy, M., Jacque, N., Novicoff, W., Li, E., Negash, R., & Evans, S. J. M. (2022). Unlicensed molnupiravir is an effective rescue treatment following failure of unlicensed GS-441524-like therapy for cats with suspected feline infectious peritonitis. *Pathogens*, 11(10), 1209.
- Tasker, S. (2023). *Guidelines for diagnosis and monitoring of feline infectious peritonitis*. European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD). <https://www.abcdcatsvets.org/fip-guidelines>
- Timmann, D., Cizinauskas, S., Tomek, A., & Doherr, M. G. (2008). Retrospective analysis of seizures associated with feline infectious peritonitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(1), 9–15.
- Volk, H. A., Matiasek, L. A., & Feliu-Pascual, A. L. (2011). Neuromuscular disorders in the cat: Clinical approach to weakness. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(7), 531–544.
- Wang, H., Hirabayashi, M., Chambers, J. K., Uchida, K., & Nakayama, H. (2018). Immunohistochemical studies on meningoencephalitis in feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(12), 1813–1817.
- Yoshida, M., Sato, K., & Tanaka, T. (2025). Clinical improvement course of cats with FIP treated with molnupiravir. *Canadian Veterinary Journal*, 66(5), 546–554.