

Модуляция иммунного ответа во время терапии ФИП

Тропизм к макрофагам и течение иммунного ответа

- Хотя кошачий коронавирус (FCoV) является вирусом, способным реплицироваться в эпителиальных клетках кишечника, мутировавшие штаммы приобретают тропизм к макрофагам/моноцитам. Этот сдвиг в аффинности вирус–макрофаг лежит в основе системной диссеминации.
- Сухая форма характеризуется преимущественно образованием гранулём, тогда как влажная форма отмечается распространённым васкулитом и богатым белком выпотом. Основным определяющим фактором данного клинического течения является недостаточный клеточный (Th1/CMI) ответ, сопровождающийся чрезмерным или неправильно направленным гуморальным (Th2) ответом (Paltrinieri, 1998; Kipar, 2005).

Баланс Th1/Th2 и клеточный иммунный ответ (CMI)

- Защитный иммунитет развивается тогда, когда преобладает Th1-опосредованный клеточный ответ, тогда как смещённый в сторону Th2 гуморальный ответ способствует прогрессированию заболевания (Kipar and Meli, 2014; Pedersen, 2019). Клеточно-опосредованный иммунитет с доминированием Th1 (CMI) характеризуется активацией макрофагов, опосредованной IFN- γ , усилением фагоцитарной способности и усиленной презентацией антигена, что является необходимым для контроля вируса.
- Однако многочисленные исследования показали, что у кошек, у которых развивается ФИП, продукция IFN- γ недостаточна, а соотношение TNF- α /IFN- γ является дисрегулированным (Kiss et al., 2004; Kiss et al., 2016).
- Очаги поражения при ФИП содержат как В-/плазматические клетки, так и CD4⁺/CD8⁺ Т-клетки; этот «смешанный» инфильтрат указывает на то, что CMI присутствует, но является недостаточным, тогда как Th2/В-клеточный ответ становится доминирующим (Berg et al., 2005).
- В мезентериальных лимфатических узлах и поражённых органах повышены уровни IL-1 β , IL-6, TNF- α , интерферонов I и II типов, а также различных хемокинов. Цитокиновый профиль в тканях активирует множественные воспалительные пути (Malbon et al., 2019).

Интерфероновая ось (в частности IFN- γ)

- IFN- γ является основным модулятором клеточного иммунного ответа (CMI) при инфекции FCoV; однако у кошек, у которых развивается ФИП, наблюдается профиль «высокий TNF- α / низкий IFN- γ » (Tasker, 2023; Foley et al., 2003).
- IFN- γ -положительные клетки присутствуют в гранулематозных очагах в тканях и поражениях, что указывает на локальную активацию макрофагов; однако этот ответ является недостаточным для достижения полной элиминации вируса (Berg et al., 2005; Rossi et al., 2011).

Гуморальный ответ, динамика IgG и антителозависимое усиление (ADE)

- Серонегативные кошки, как правило, становятся серопозитивными в течение приблизительно 7–28 дней после инфицирования FCoV (Addie et al., 2009; Tasker et al., 2023).
- Первичный антительный ответ обычно представлен **IgM**, за которым следует **IgG**. Хотя титры антител часто выше у кошек с ФИП, высокие титры не гарантируют защиту (Tasker, 2023; Foley et al., 1997).
- **IgG**-антительный ответ при ФИП выражен значительно. Особенно при экссудативной форме низкое соотношение альбумин/глобулин (A/G), гиперглобулинемия и наличие иммунных комплексов отражают чрезмерный характер гуморального ответа (Takano et al., 2008; Hohdatsu et al., 1998).
- Сильный антительный ответ может инициировать антителозависимое усиление (ADE): в частности, антитела против спайкового (S) белка связываются с Fc-рецепторами на макрофагах, облегчая проникновение вируса в эти клетки (Hohdatsu et al., 1998; Takano et al., 2008). Этот ненейтрализующий антительный ответ при ошибочной направленности играет роль, усиливающую заболевание, в прогрессировании ФИП (Hohdatsu et al., 1998).

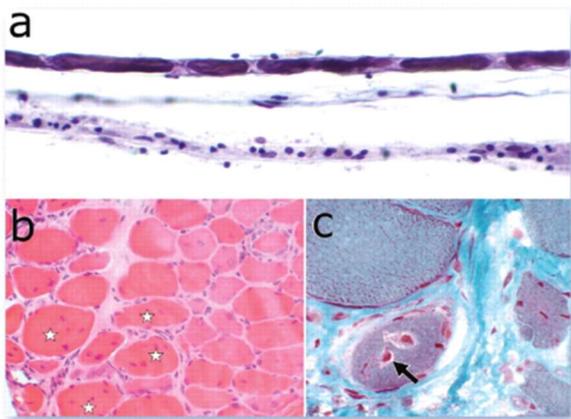


Стадия / Подстадия	Иммунный ответ	Клиническое вмешательство
Досимптомная / Ранняя иммунная активация	Th1-доминантный	Краткосрочная противовирусная профилактика, клинический мониторинг ответа, усиление иммунного ответа
Субклиническое начало	Th1-доминантный	Противовирусное лечение, клинический мониторинг ответа, усиление иммунного ответа
Ранняя системная стадия (лёгкая)	Th1-активный	Противовирусное лечение + контроль вторичных инфекций
Ранняя системная стадия (умеренная)	Переход Th1 → Th2	Противовирусное лечение + кортикостероид-опосредованная иммунная регуляция + контроль вторичных инфекций
Продвинутая системная стадия (без неврологического/офтальмологического поражения)	Th2-доминантный	Противовирусное лечение + кортикостероид-опосредованная иммунная регуляция + контроль вторичных инфекций + поддерживающая терапия
Продвинутая системная стадия (с неврологическим/офтальмологическим поражением)	Th2-доминантный, с локализованным иммунным ускользанием	
Продвинутая системная стадия (выпотная форма)	Th2-доминантный, ADE	
Терминальная стадия (с частичным потенциалом ответа)	T-клеточная анергия	Противовирусное лечение в высоких дозах Противовоспалительная терапия
Терминальная стадия (без ответа / паллиативная)	T-клеточная анергия	Контроль вторичных инфекций Поддерживающая терапия

- Первые дни инфекции: начинается вирусная репликация и диссеминация, исходящая из кишечного эпителия.
- Недели 1–3: сероконверсия (увеличение IgG).
- Если клеточный иммунный ответ (СМІ) достаточен, может развиваться субклиническая инфекция или состояние носительства (сухая форма ФИП). По мере продолжения вирусной репликации инфекция прогрессирует, и СМІ становится недостаточным (сухая ФИП → неврологические/офтальмологические признаки).
- Если СМІ недостаточен, чрезмерный гуморальный ответ и формирование иммунных комплексов запускают патологический процесс (влажная ФИП → выпот).
- Стадия заболевания: в очагах поражения повышаются уровни воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , интерфероны I и II типов) и хемокинов; поэтому иммуностимуляторы или добавление IFN не следует применять до снижения воспаления и вирусной нагрузки (предпочтительно — на протяжении всего периода лечения).
- Рутинное длительное системное применение кортикостероидов не рекомендуется, поскольку оно может маскировать эффективность противовирусной терапии и препятствовать контролю инфекции (Hartmann et al., 2008).

Иммунная модуляция, опосредованная глюкокортикоидами

- Преднизолон связывается с глюкокортикоидным рецептором, что приводит к подавлению транскрипционных факторов, ассоциированных с воспалением, таких как NF-κB, снижению миграции лейкоцитов, уменьшению сосудистой проницаемости и капиллярной дилатации, уменьшению выпотов и стабилизации клинического состояния (Puckett et al., 2025).
- В случаях выраженного выпота, иммунно-опосредованной гемолитической анемии (Goto, 2025) или выраженных неврологических признаков, связанных с отёком или внутричерепной гипертензией (Murphy, 2024), может применяться краткосрочное назначение в дозе 1–2 мг/кг/сутки одновременно с противовирусной терапией под тщательным мониторингом. После появления клинического улучшения снижение дозы следует начинать незамедлительно и проводить постепенно (Tasker et al., 2023).
- При офтальмологической форме ФИП/увеите может применяться мощный местный глюкокортикоид (например, офтальмологические капли ацетата преднизолона) — с регулярным контролем внутриглазного давления — с постепенной отменой местной терапии параллельно с противовирусным лечением (Ishida, 2004).
- Комбинация системных глюкокортикоидов с такими средствами, как полипрениловый иммуностимулятор или рекомбинантный кошачий интерферон-ω, не рекомендуется, поскольку при таких схемах отмечались более короткие сроки выживаемости.



На изображении продемонстрирована выраженная мононуклеарная инфильтрация вокруг аксона и дегенерация миелиновой оболочки (a), а также инвазия миофибрилл и накопление эндомизиальных лимфоцитов в нервной ткани (участки, отмеченные звёздочками) (b). После проведения иммуномодуляции в ткани становится очевидной регенеративная реакция (c) (Volk et al., 2011).

После иммуномодулирующего лечения на фоне фиброза сформировалась регенеративная зона, степень инфильтрации снизилась, а преддегенеративные волокна (стрелка) демонстрируют признаки восстановления.

При ФИП краткосрочная иммуномодуляция временно подавляет чрезмерные иммунные реакции и тем самым ограничивает повреждение тканей; по мере снижения клеточной воспалительной нагрузки на фоне противовирусной терапии развиваются регенеративные эндотелиальные изменения и участки фиброзного восстановления. Если иммуномодуляция отсутствует или вводится слишком поздно (что приводит к картине, сходной с a–b), гранулематозный некроз и повышенная сосудистая проницаемость могут стать необратимыми.

Фитохимическая иммунная модуляция

- При ФИП комбинированное применение фитотерапевтических соединений с низкими дозами преднизолона обеспечивает физиологическую синергию, способную достигать иммунорегуляторных эффектов, сопоставимых с более высокими дозами кортикостероидов, при одновременном снижении риска побочных эффектов.
- Прогрессирование заболевания при ФИП характеризуется NF-κB-опосредованной продукцией провоспалительных цитокинов, в частности повышением уровней TNF-α и IL-6 (Pedersen, 2019; Kipar & Meli, 2014). На этом этапе куркумин, апигенин и ресвератрол подавляют сигнальный путь NF-κB, тем самым контролируя ранние этапы воспалительного каскада (Chainani-Wu, 2003; Shukla & Gupta, 2010; Baur & Sinclair, 2006).
- При гранулематозной форме ФИП макрофаги, сохраняющиеся в фенотипе M1, поддерживают повреждение тканей; берберин и куркумин способствуют смещению в сторону противовоспалительного фенотипа M2 за счёт активации оси AMPK–Nrf2 (Lao et al., 2006; Marin-Neto et al., 2020).
- Кроме того, Th2-смещённый ответ, способствующий хронизации, может быть перенаправлен в сторону Th1-цитокинового профиля посредством действия EGCG и β-глюканов из *Ganoderma lucidum* (рейши), что приводит к усилению продукции IFN-γ и укреплению противовирусного клеточного иммунитета (Lambert et al., 2010; Boh et al., 2007).
- При выпотной форме ФИП повышенная капиллярная проницаемость уменьшается за счёт эндотелий-защитных эффектов куркумина и кверцетина (Dajas, 2012; Chainani-Wu, 2003). Кроме того, ресвератрол и берберин активируют пути Nrf2/SIRT1, предотвращая клеточное повреждение, индуцированное оксидативным стрессом (Baur & Sinclair, 2006; Marin-Neto et al., 2020). Также показано, что куркумин и кверцетин усиливают экспрессию глюкокортикоидных рецепторов, тем самым потенцируя противовоспалительные эффекты преднизолона (Kang, Cha, & Kim, 2015).

Литература

- Addie, D. D., Toth, S., Murray, G. D., & Jarrett, O. (2009). *Feline coronavirus infection*. *Veterinary Record*, 164(22), 651–652.
- Addie, D. D., Jarrett, O., Hartmann, K., Lutz, H., Paltrinieri, S., Pennisi, M. G., Lloret, A., Ferrer, L., Tasker, S., Hofmann-Lehmann, R., & ABCD Europe. (2024). *Guidelines for diagnosis and monitoring of feline infectious peritonitis (FIP)*. European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD).
- Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493–506.
- Berg, A. L., Ekman, K., Belák, S., & Berg, M. (2005). Cellular composition and interferon-γ expression of the inflammatory exudates in feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, 111(1–2), 15–23.
- Boh, B., Berovič, M., Zhang, J., & Lin, Z.-B. (2007). *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnology Annual Review*, 13, 265–301.
- Chainani-Wu, N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9(1), 161–168.
- Dajas, F. (2012). Life or death: Neuroprotective and anticancer effects of quercetin. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 383–396.
- Foley, J. E., Rand, C., Leutenegger, C., & Pedersen, N. C. (2003). Inflammation and changes in cytokine levels in neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), 538–546.

- Goto, Y., Takahashi, K., Hayashi, T., Koyama, H., & Ishida, T. (2025). Feline immune-mediated hemolytic anemia secondary to infectious disease: Diagnostic and therapeutic considerations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 27(1), 55–63.
- Hohdatsu, T., Yamada, M., Tominaga, R., Makino, K., Kida, K., & Koyama, H. (1998). Antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline alveolar macrophages and human monocyte cell line U937 by serum of cats experimentally or naturally infected with feline coronavirus. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(1), 49–55.
- Ishida, T., Shibanaï, A., Tanaka, S., Uchida, K., & Mochizuki, M. (2004). Therapeutic effect of recombinant feline interferon- ω in cats with ocular feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(8), 877–881.
- Kang, J. S., Cha, H. J., & Kim, S. H. (2015). Curcumin-induced glucocorticoid receptor expression enhances anti-inflammatory potential through p38 MAPK inhibition. *International Immunopharmacology*, 28(1), 520–529.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Feline infectious peritonitis: Still an enigma? *Veterinary Pathology*, 51(2), 505–526.
- Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M., & Schöniger, S. (2005). Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Veterinary Pathology*, 42(3), 321–330.
- Kiss, I., Kecskeméti, S., & Madarasz, E. (2004). Preliminary findings suggest immunity against feline infectious peritonitis is associated with high TNF- α /low IFN- γ responses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(S1), 1–8.
- Lambert, J. D., Sang, S., Yang, C. S., & Huang, M.-T. (2010). Safety of green-tea catechins in humans: A systematic review. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 129–136.
- Lao, C. D., Ruffin, M. T., Normolle, D., Heath, D. D., Murray, S. I., Bailey, J. M., Boggs, M. E., Crowell, J., Rock, C. L., & Kelloff, G. J. (2006). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), 10.
- Malbon, A., Hecht, W., & Galyon, G. (2019). Feline infectious peritonitis as a systemic inflammatory disease: Cytokine profiling in tissues. *Journal of Comparative Pathology*, 170, 115–125.
- Marin-Neto, J. A., Carvalho, B. A., Dantas, R. P., Ribeiro, A. L. P., & Ferreira, R. C. (2020). Pharmacological properties of berberine: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Pharmacological Research*, 155, 104741.
- Moyadee, W., Sunpongsri, S., Choowongkomon, K., Roytrakul, S., Rattanasrisomporn, A., Tansakul, N., & Rattanasrisomporn, J. (2024). Feline infectious peritonitis: A comprehensive evaluation of clinical manifestations, laboratory diagnosis, and therapeutic approaches. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 11(1), 19–26.
- Murphy, C., Finlay, R., Williams, D., Green, M., & Hartmann, K. (2024). Neurological manifestations and therapeutic outcomes in feline infectious peritonitis: A retrospective analysis. *Viruses*, 16(3), 462.
- Paltrinieri, S., Cammarata, M. P., Cammarata, G., & Comazzi, S. (1998). Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline coronavirus infection and feline infectious peritonitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65(2–4), 205–220.
- Pedersen, N. C. (2019). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 27(10), 1026–1038.
- Puckett, Y., Patel, P., & Bokhari, A. A. (2025, April 26). *Prednisone*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Takano, T., Kawakami, C., Yamada, S., Satoh, R., & Hohdatsu, T. (2008). Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(12), 1315–1321.
- Tasker, S., Addie, D. D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M.