МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЄОР ВАЛЕРІЯ СЕРГІЇВНА

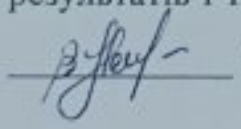
УДК: 619:616.98:578.823:636.8

ДИСЕРТАЦІЯ

Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування

галузь знань: 21 – ветеринарна медицина
спеціальність: 211 – ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


В.С. Тєор

Науковий керівник – Царенко Тарас Михайлович,
кандидат ветеринарних наук, доцент

Біла Церква – 2026

АНОТАЦІЯ

Тєор В.С. **«Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».** − Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина (21 – Ветеринарна медицина). Білоцерківський національний аграрний університет. Біла Церква, 2026.

Дисертаційна робота присвячена комплексному дослідженню інфекційного перитоніту котів (ІПК), який пов'язаний з інфікуванням котів коронавірусом (Feline Coronavirus, FCoV) та має загальноприйняту міжнародну назву Feline infectious peritonitis (FIP).

Актуальність роботи визначається поширенням коронавірусу у популяціях котів, потребою в удосконаленні діагностики та необхідністю наукового обґрунтування застосування препаратів нуклеозидного аналога GS-441524 і молнупіравіру для лікування інфекційного перитоніту котів.

Метою роботи було встановлення епізоотологічних особливостей коронавірусної інфекції серед котів в деяких регіонах України, удосконалення комплексної прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів та наукове обґрунтування застосування противірусної терапії на основі клініко-лабораторних, морфологічних і молекулярно-генетичних досліджень.

Дослідження виконували із застосуванням епізоотологічних, клінічних, гематологічних, біохімічних, серологічних, імунохроматографічних, інструментальних, цитологічних, патологоанатомічних, гістологічних, молекулярно-генетичних і статистичних методів. Досліджено 234 проби сироватки крові методом ІФА, 31 пробу сироватки крові та фекалій методом ІХА, 22 зразки випітної рідини методом ПЛР, проведено анкетування 29 власників тварин та 41 лікаря ветеринарної медицини, виконано морфологічні дослідження 7 зразків випітної рідини та патологоанатомічні дослідження 3 трупів тварин, секвенування 2 зразків ампліконів, ретроспективний аналіз даних 9671 запису про лабораторні дослідження та 368 історій хвороби котів.

За результатами ретроспективного аналізу записів про 6377 лабораторних досліджень (лабораторія «БАЛЬД», м. Київ) антитіла IgG до FCoV у крові виявлено у 2178 із 5442 випадків (40,0 %), а РНК FCoV у 245 із 729 проб фекалій (33,6 %). У власному крос-секційному дослідженні 234 клінічно здорових безпритульних котів і котів із притулків міст Чернігів, Суми, Умань, Полтава та Миколаїв антитіла до коронавірусу виявлено у 138 тварин, що відповідало серопозитивності 58,9 % (95 % ДІ 52,6-65,1 %). Частота серопозитивності істотно відрізнялася між котами з різних міст та становила від 20,0 % у Сумах до 80,0 % у Чернігові (χ^2=40,41; p<0,001). На основі анкетування власників тварин і серії ІХА-досліджень встановлено статистично значущий зв'язок між серопозитивністю до коронавірусу та спільним утриманням кількох котів в одному домогосподарстві (p=0,0152). Значна серопозитивність до коронавірусу у клінічно здорових котів вказувала на значну циркуляцію збудника у популяції котів в Україні та недостатність інфікування коронавірусом для розвитку інфекційного перитоніту котів.

На момент встановлення діагнозу клініко-лабораторна картина інфекційного перитоніту котів характеризується значною варіабельністю. За результатами ретроспективного аналізу 85 клінічних випадків котів з ІПК з клініки «Зоолюкс» (м. Київ) ознаки ексудативного перебігу хвороби спостерігались у 22 тварин, а 63 демонстрували неексудативну, в тому числі неврологічну та офтальмологічну форми хвороби. Зміни у більшості морфологічних та біохімічних показників крові не були специфічними для хвороби, але показники співвідношення альбуміну до глобуліну (А/Г) в крові та концентрація сироваткового амілоїду А (SAA - Serum Amyloid A) були більш інформативними. Середнє співвідношення А/Г становило 0,46±0,22, а середня концентрація сироваткового амілоїду А у дослідженій підгрупі з 26 котів становила 95,9±81,9 мкг/мл. В окремій клінічній серії з 60 котів з університетської ветеринарної лікарні OMU (м. Самсун, Туреччина) на момент встановлення діагнозу співвідношення А/Г в крові хворих тварин становило 0,42±0,11 за діапазону 0,26–0,92. Різноманітність ознак хвороби

вимагає комплексної оцінки різних клінічних та лабораторних показників для встановлення діагнозу.

Для ексудативної форми ІПК характерна наявність випітної рідини у черевній та інших порожнинах, але ретроспективний аналіз записів 135 клінічних випадків у клініці «Зоолюкс» (м. Київ) із таким симптомом показав, що інфекційний перитоніт було остаточно діагностовано лише у 13 котів (9,6 %), тоді як 90,4 % випадків мали іншу етіологію. У 22 котів з ексудативним ІПК із раніше згаданої серії з 85 клінічних випадків, проба Рівальта була позитивною у 17 із 22 тварин (77,3 %), а співвідношення А/Г у випітній рідині становило 0,45±0,23. Цитологічно було досліджено 15 зразків випітної рідини і виявлено сумісну з ІПК картину. Для оцінки діагностичної цінності методу цитологічного дослідження випітної рідини були проведені власні модельні дослідження. Серед чотирьох прижиттєво досліджених котів із первинною підозрою на ІПК в одному випадку цитологічна картина випітної рідини відповідала асептичному запаленню та була сумісною з інфекційним перитонітом, тоді як у інших зразках виявлено бактерії або цитологічні ознаки неопластичного процесу. Отримані дані обґрунтовують використання цитології випітної рідини насамперед для диференційної діагностики ІПК.

Під час молекулярно-генетичного дослідження РНК коронавірусу методом вкладеної ПЛР з ампліфікацією консервативної ділянки 3′-UTR геному FCoV специфічний амплікон виявлено у 12 із 22 зразків випітної рідини (54,5 %). Позитивний результат отримано в 11 зразках від котів із попередньою клінічною підозрою на ексудативний ІПК та в одному із 11 зразків від тварин з іншими первинними діагнозами. Далі у всіх 12 FCoV-позитивних зразках випітної рідини методом ПЛР виявлено субгеномну мРНК M-гена FCoV, що вказує на транскрипційну активність вірусу. Хоча ідентифікація мРНК M-гена FCoV в пробі не дозволяє стверджувати про реплікацію вірусу лише в макрофагах, це додатково посилює підозру на ІПК. Також у всіх раніше позитивних 12 зразках отримано амплікон ділянки S-гена, яка відповідає I типу FCoV. Секвенуванням двох зразків амплікону ділянки S-

гена методом Сенгера одержано нуклеотидні послідовності, які були задепоновані у GenBank під номерами PZ810242 і PZ810243 та назвами FCoV Kyiv-1 та FCoV Kyiv-2 відповідно. Їх нуклеотидна ідентичність у дослідженому фрагменті S-гена становила 90 % (289/320), а K2P-відстань 0,1364±0,0386 замін/сайт, що свідчить про генетичну неоднорідність досліджених локальних варіантів FCoV типу I, отриманих від двох епізоотологічно непов'язаних котів.

Ефективність лікування хворих на ІПК котів препаратами нуклеозидного аналога GS-441524 курсом у 84 доби вивчали ретроспективно аналізуючи дані клінічної серії із 88 котів з клініки «Зоолюкс» (м. Київ). Повне одужання спостерігали у 69 тварин (78,4 %), летальний наслідок зареєстровано у 12 (13,6 %), а рецидив після первинного покращення стану у 7 (8,0 %) котів. До 14-ї доби позитивну клінічну динаміку спостерігали у 77 із 88 тварин (87,5 %). Після лікування, на 84 добу, співвідношення А/Г у крові тварин вірогідно ($p<0,001$) збільшилося до 0,81±0,16 з початкових 0,32±0,11 на день встановлення діагнозу, а концентрація SAA знизилася з 108,0±39,0 до 14,6±7,3 мг/л ($p<0,001$). Разом з тим встановлено, що початкове значення співвідношення А/Г>0,40 у крові було асоційоване з більшою ймовірністю одужання (OR=3,7; $p<0,01$), а позитивна клінічна відповідь протягом перших 7 діб була асоційована зі сприятливим результатом лікування ($p<0,001$). Це обґрунтовує використання динаміки нормалізації показника співвідношення А/Г та концентрації SAA у крові для моніторингу ефективності лікування.

Ефективність молнупіравіру для противірусної терапії за інфекційного перитоніту котів вивчали на основі ретроспективного аналізу даних серії з 60 клінічних випадків ІПК котів з університетської клініки OMU (м. Самсун, Туреччина). Аналіз продемонстрував суттєве збільшення виживаності хворих тварин, яких лікували молнупіравіром протягом 60 днів, порівняно з терапією преднізолоном і пентоксифіліном. У групі котів, які отримували противірусну терапію, виживаність становила 94,3 % у всі контрольні терміни, тоді як у групі традиційної терапії вона поступово знижувалася з 60,0 % на 15-ту добу

до 48,0 % на 30-ту та 28,0 % на 60-ту добу. Відмінності між групами були статистично значущими вже на 15-ту добу та надалі збільшувалися. На 60-ту добу ймовірність виживання у групі противірусної терапії була у 3,37 раза вищою, ніж у групі традиційної терапії (95 % ДІ 1,79–6,35; $p=6,97\times10^{-8}$). Отримані результати свідчать про високу ефективність противірусної терапії молнупіравіром.

У проспективному клінічному спостереженні в клініці «Звіринополіс» 36 випадків інфекційного перитоніту котів було проаналізовано ефективність двох схем лікування: застосування препарату на основі GS-441524 перші 14 діб із подальшим переходом на молнупіравір до 84 доби та використання для лікування лише молнупіравіру протягом 84 діб. Усі 12 котів, які спочатку отримували препарат на основі GS-441524, а потім були переведені на молнупіравір, досягли клінічної ремісії. У групі монотерапії молнупіравіром ремісію спостерігали у 23 із 24 котів (95,8 %), різниця між групами була статистично незначущою ($p=1,000$). За першої схеми лікування клінічне покращення наставало швидше, температура тіла хворих тварин нормалізувалася за 2,1±0,8 доби проти 3,4±1,1 доби за монотерапії молнупіравіром ($p<0,001$), а апетит відновлювався за 1,8±0,6 проти 2,9±0,9 доби відповідно ($p<0,001$). Економічні розрахунки показали, що послідовна схема є на 55,7 % дешевшою за повний курс лікування ін'єкційним препаратом на основі GS-441524 але на 26,6 % дорожчою за монотерапію молнупіравіром. Отже, економічна доступність впливатиме на вибір схеми лікування.

Наукова новизна отриманих результатів. Одержано нові комплексні дані про частоту виявлення діагностичних маркерів коронавірусу котів у клінічній популяції тварин на основі ретроспективного аналізу багаторічної лабораторної практики, а також встановлено епізоотологічні особливості та територіальну неоднорідність циркуляції коронавірусу котів в окремих регіонах України на основі власних серологічних досліджень. Додатково, з урахуванням даних анкетування власників тварин, уточнено значення окремих факторів утримання і походження котів для ризику зараження коронавірусом.

Уточнено діагностичне і диференційно-діагностичне значення комплексу рутинних клініко-лабораторних показників, біохімічних та цитологічних характеристик випітної рідини для діагностики інфекційного перитоніту котів. Вперше в Україні одержано комплексну молекулярно-генетичну характеристику коронавірусу котів, виявленого у випітній рідині хворих котів із різними первинними діагнозами. У позитивних зразках досліджено субгеномну мРНК М-гена як маркер транскрипційної активності вірусу та проведено його генотипування за S-геном. Вперше отримано і депоновано у GenBank нуклеотидні послідовності фрагмента S-гена двох локальних ізолятів FCoV від хворих на ІПК котів з м. Київ – PZ810242 (FCoV Kyiv-1) і PZ810243 (FCoV Kyiv-2) та проведено їх порівняльний і філогенетичний аналіз. Розширено клінічні дані щодо застосування препарату на основі нуклеозидного аналога GS-441524 для лікування інфекційного перитоніту. Одержано нові клінічні дані щодо застосування молнупіравіру для лікування котів, хворих на інфекційний перитоніт. Вперше в Україні порівняно ефективність монотерапії молнупіравіром із схемою послідовного застосування препарату на основі речовини GS-441524 та молнупіравіру. Науково обґрунтовано адаптовану до умов ветеринарної практики України схему прижиттєвої комплексної діагностики інфекційного перитоніту котів, яка ґрунтується на результатах клінічних, лабораторних, цитологічних та молекулярно-генетичних досліджень із використанням патологічно релевантного матеріалу.

Практичне значення роботи полягає у формуванні і впровадженні в діяльність ветеринарних клінік адаптованої поетапної схеми прижиттєвої діагностики й ефективних схем лікування інфекційного перитоніту котів на основі препаратів нуклеозидного аналога GS-441524 та молнупіравіру та удосконаленні молекулярно-генетичної діагностики коронавірусу котів.

Ключові слова: інфекційний перитоніт котів, FCoV, коронавірус котів, епізоотологія, діагностика, випіт, цитологія, ЗТ-ПЛР, S-ген, нуклеозидний аналог GS-441524, молнупіравір, противірусна терапія.

ANNOTATION

Tieor V. S. **“Feline infectious peritonitis: epidemiological characteristics, diagnosis, and treatment”** − Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 211 – Veterinary Medicine (21 – Veterinary Medicine). Bila Tserkva National Agrarian University. Bila Tserkva, 2026.

The dissertation is devoted to a comprehensive study of feline infectious peritonitis (FIP), a disease associated with feline coronavirus (FCoV) infection.

The relevance of the study is determined by the widespread circulation of feline coronavirus in cat populations, the need to improve diagnostic approaches, and the necessity for scientific substantiation of the use of GS-441524 nucleoside analogue-based preparations and molnupiravir for the treatment of feline infectious peritonitis.

The aim of the study was to determine the epizootiological characteristics of feline coronavirus infection among cats in selected regions of Ukraine, to improve the comprehensive ante-mortem diagnosis of feline infectious peritonitis, and to scientifically substantiate the use of antiviral therapy based on clinical and laboratory, morphological, and molecular genetic investigations.

The study employed epizootiological, clinical, hematological, biochemical, serological, immunochromatographic, instrumental, cytological, pathological, histological, molecular genetic, and statistical methods. A total of 234 blood serum samples were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), 31 serum and fecal samples by immunochromatographic assay (ICA), and 22 effusion samples by polymerase chain reaction (PCR). Surveys were conducted among 29 animal owners and 41 veterinary practitioners. Morphological examination of 7 effusion samples and postmortem examination of 3 animal carcasses were performed, two amplicons were sequenced, and retrospective analyses of 9,671 laboratory test records and 368 feline medical records were conducted.

According to the retrospective analysis of 6,377 laboratory test records from the BALD Laboratory (Kyiv), IgG antibodies against FCoV were detected in the

blood in 2,178 of 5,442 cases (40.0%), while FCoV RNA was detected in 245 of 729 fecal samples (33.6%). In the original cross-sectional study of 234 clinically healthy stray and shelter cats from Chernihiv, Sumy, Uman, Poltava, and Mykolaiv, antibodies against feline coronavirus were detected in 138 animals, corresponding to a seroprevalence of 58.9% (95% CI 52.6-65.1%). The frequency of seropositivity differed significantly among cats from different cities and ranged from 20.0% in Sumy to 80.0% in Chernihiv ($\chi^2 = 40.41$; $p < 0.001$). Based on owner questionnaires and a series of ICA tests, a statistically significant association was established between FCoV seropositivity and the keeping of multiple cats within the same household ($p = 0.0152$). The high FCoV seropositivity among clinically healthy cats indicated substantial circulation of the virus in the feline population of Ukraine and demonstrated that FCoV infection alone is insufficient for the development of feline infectious peritonitis.

At the time of diagnosis, the clinical and laboratory presentation of feline infectious peritonitis was characterized by considerable variability. According to a retrospective analysis of 85 clinical cases of cats with FIP treated at the Zoolux Veterinary Clinic (Kyiv), signs of an effusive course of the disease were observed in 22 animals, whereas 63 cats presented with non-effusive disease, including neurological and ocular manifestations. Changes in most hematological and biochemical blood parameters were not specific to the disease; however, the blood albumin-to-globulin (A/G) ratio and serum amyloid A (SAA) concentration were more informative. The mean A/G ratio was 0.46 ± 0.22, while the mean serum amyloid A concentration in the studied subgroup of 26 cats was 95.9 ± 81.9 µg/mL. In a separate clinical series of 60 cats from the OMU University Veterinary Hospital (Samsun, Türkiye), the blood A/G ratio at the time of diagnosis was 0.42 ± 0.11, with a range of 0.26-0.92. The diversity of clinical manifestations requires a comprehensive assessment of different clinical and laboratory parameters for establishing a diagnosis.

The effusive form of FIP is characterized by the accumulation of effusion in the abdominal and other body cavities. However, retrospective analysis of 135

clinical cases presenting with abdominal effusion at the Zoolux Veterinary Clinic (Kyiv) showed that FIP was ultimately diagnosed in only 13 cats (9.6%), whereas 90.4% of cases had a different etiology. Among the 22 cats with effusive FIP from the previously mentioned series of 85 clinical cases, the Rivalta test was positive in 17 of 22 animals (77.3%), and the A/G ratio in the effusion was 0.45 ± 0.23. Cytological examination was performed on 15 effusion samples and revealed findings compatible with FIP. To assess the diagnostic value of cytological examination of effusion, original model studies were conducted. Among four cats examined ante-mortem with an initial suspicion of FIP, the cytological pattern of the effusion in one case was aseptic and compatible with feline infectious peritonitis, whereas bacteria or cytological features of a neoplastic process were detected in the other samples. These findings support the use of effusion cytology primarily for the differential diagnosis of FIP.

Molecular genetic investigation of feline coronavirus RNA using nested PCR targeting the conserved 3′-UTR region of the FCoV genome detected a specific amplicon in 12 of 22 effusion samples (54.5%). A positive result was obtained in 11 samples from cats with a previous clinical suspicion of effusive FIP and in one of 11 samples from animals with other initial diagnoses. Subsequently, subgenomic FCoV M-gene mRNA was detected by PCR in all 12 FCoV-positive effusion samples, indicating transcriptional activity of the virus. Although identification of FCoV M-gene mRNA in a sample does not allow the conclusion that viral replication occurs exclusively in macrophages, this finding provides additional support for the suspicion of FIP. An amplicon of the S-gene region corresponding to FCoV type I was also obtained from all 12 previously positive samples. Sanger sequencing of two S-gene amplicons yielded nucleotide sequences that were deposited in GenBank under accession numbers PZ810242 and PZ810243 and designated FCoV Kyiv-1 and FCoV Kyiv-2, respectively. Their nucleotide identity within the studied S-gene fragment was 90% (289/320), while the K2P distance was 0.1364 ± 0.0386 substitutions/site, indicating genetic heterogeneity of the investigated local FCoV type I variants obtained from two epizootiologically unrelated cats.

The efficacy of treatment of cats with FIP using an 84-day course of antiviral therapy based on GS-441524 nucleoside analogue preparations was evaluated retrospectively using data from a clinical series of 88 cats treated at the Zoolux Veterinary Clinic (Kyiv). Complete recovery was observed in 69 animals (78.4%), death was recorded in 12 cats (13.6%), and relapse after initial clinical improvement occurred in 7 cats (8.0%). By day 14, positive clinical dynamics were observed in 77 of 88 animals (87.5%). Following treatment, on day 84, the blood A/G ratio increased significantly ($p < 0.001$) from an initial value of 0.32 ± 0.11 at diagnosis to 0.81 ± 0.16, while the SAA concentration decreased from 108.0 ± 39.0 to 14.6 ± 7.3 mg/L ($p < 0.001$). An initial blood A/G ratio >0.40 was associated with a greater likelihood of recovery (OR = 3.7; $p < 0.01$), while a positive clinical response during the first 7 days was associated with a favorable treatment outcome ($p < 0.001$). These findings support the use of changes in the A/G ratio and SAA concentration for monitoring treatment efficacy.

The efficacy of molnupiravir as antiviral therapy for feline infectious peritonitis was evaluated through a retrospective analysis of a series of 60 clinical FIP cases from the OMU University Veterinary Hospital (Samsun, Türkiye). Treatment with molnupiravir for 60 days resulted in a substantial increase in survival compared with therapy based on prednisolone and pentoxifylline. In the antiviral treatment group, survival was 94.3% at all assessment time points, whereas in the conventional therapy group it progressively decreased from 60.0% on day 15 to 48.0% on day 30 and 28.0% on day 60. Differences between the groups were statistically significant from day 15 onward and increased over time. On day 60, the probability of survival in the antiviral treatment group was 3.37 times higher than in the conventional therapy group (95% CI 1.79-6.35; $p = 6.97 \times 10^{-8}$). These findings demonstrate the high efficacy of antiviral therapy with molnupiravir.

In a prospective clinical observation conducted at the Zviropolis Veterinary Clinic, 36 cases of feline infectious peritonitis were evaluated to compare the efficacy of two treatment regimens: administration of a GS-441524-based

preparation during the first 14 days followed by transition to molnupiravir until day 84, and molnupiravir monotherapy for 84 days. All 12 cats initially treated with a GS-441524-based preparation and subsequently transitioned to molnupiravir achieved clinical remission. In the molnupiravir monotherapy group, remission was observed in 23 of 24 cats (95.8%), with no statistically significant difference between the groups ($p = 1.000$). Under the sequential regimen, clinical improvement occurred more rapidly. Body temperature normalized within 2.1 ± 0.8 days compared with 3.4 ± 1.1 days with molnupiravir monotherapy ($p < 0.001$), while appetite was restored within 1.8 ± 0.6 and 2.9 ± 0.9 days, respectively ($p < 0.001$). Economic calculations showed that the sequential regimen was 55.7% less expensive than a complete course of injectable GS-441524-based therapy, but 26.6% more expensive than molnupiravir monotherapy. Thus, economic affordability may influence the choice of treatment regimen.

Scientific novelty of the results. New comprehensive data were obtained on the frequency of detection of diagnostic markers of feline coronavirus in the clinical feline population based on a retrospective analysis of long-term laboratory practice. Epizootiological characteristics and territorial heterogeneity of FCoV circulation in selected regions of Ukraine were established based on original serological studies. In addition, owner questionnaire data were used to clarify the importance of selected housing and origin-related factors for the risk of feline coronavirus infection. The diagnostic and differential diagnostic value of a combination of routine clinical and laboratory parameters together with biochemical and cytological characteristics of effusion for the diagnosis of feline infectious peritonitis was refined. For the first time in Ukraine, a comprehensive molecular genetic characterization of feline coronavirus detected in effusion samples from cats with different initial diagnoses was performed. In positive samples, subgenomic M-gene mRNA was investigated as a marker of viral transcriptional activity, and genotyping based on the S gene was performed. For the first time, nucleotide sequences of an S-gene fragment from two local FCoV isolates obtained from cats with FIP in Kyiv were generated and deposited in GenBank as PZ810242 (FCoV Kyiv-1) and PZ810243 (FCoV Kyiv-2),

followed by comparative and phylogenetic analyses. Clinical data on the use of a GS-441524 nucleoside analogue-based preparation for the treatment of feline infectious peritonitis were expanded. New clinical data on the use of molnupiravir for the treatment of cats with feline infectious peritonitis were obtained. For the first time in Ukraine, the efficacy of molnupiravir monotherapy was compared with a sequential regimen using a GS-441524-based preparation followed by molnupiravir. An ante-mortem comprehensive diagnostic algorithm for feline infectious peritonitis, adapted to the conditions of veterinary practice in Ukraine and based on clinical, laboratory, cytological, and molecular genetic findings obtained from pathologically relevant specimens, was scientifically substantiated.

The practical significance of the study consists in the development and implementation in veterinary clinical practice of an adapted stepwise algorithm for the ante-mortem diagnosis of feline infectious peritonitis and effective treatment regimens based on GS-441524 nucleoside analogue preparations and molnupiravir, as well as in the improvement of molecular genetic diagnosis of feline coronavirus.

Keywords: feline infectious peritonitis, FCoV, feline coronavirus, epizootiology, diagnosis, effusion, cytology, RT-PCR, S gene, GS-441524 nucleoside analogue, molnupiravir, antiviral therapy.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Тєор В.С.**, Утеченко М.В., Бевз О.С., Царенко Т.М. Цитологічні та патологоанатомічні методи у диференційній діагностиці ексудативної форми інфекційного перитоніту котів. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2025. № 1. С. 132–151. DOI: 10.33245/2310-4902-2025-196-1-132-151. (Здобувачка брала участь у формуванні дослідного завдання та дизайну дослідження, доборі й систематизації клінічного матеріалу, виконанні цитологічних досліджень, статистичній обробці, аналізі та інтерпретації отриманих результатів, підготовці й редагуванні рукопису; особистий внесок – 0,63 д.а.).

2. **Тєор В.С.** Епізоотологічний аналіз поширеності коронавірусу котів в Україні. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2025. № 2. С. 99–107. DOI: 10.33245/2310-4902-2025-200-2-99-107. (Здобувачка за консультаційної підтримки наукового керівника сформувала дизайн дослідження, самостійно здійснила збір, верифікацію та систематизацію лабораторних і анкетних даних, сформувала дослідні вибірки, провела епізоотологічний і статистичний аналіз, інтерпретацію результатів, сформулювала висновки та підготувала рукопис статті; особистий внесок – 0,56 д.а.).

3. **Тєор В.С.** Ретроспективне клінічне дослідження ефективності препарату GS-441524 для лікування інфекційного перитоніту котів. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина. 2025. Вип. 3(70). С. 108–115. DOI: 10.32782/bsnau.vet.2025.3.16. (Здобувачка за консультаційної підтримки наукового керівника розробила дизайн ретроспективного дослідження, самостійно сформувала базу клінічних випадків, визначила критерії включення і перелік показників для аналізу, здійснила статистичне опрацювання даних, проаналізувала та інтерпретувала результати, сформулювала висновки і підготувала статтю до друку; особистий внесок – 0,50 д.а.).

4. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Клініко-лабораторне обґрунтування комплексної діагностики інфекційного перитоніту котів. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2026. № 1. С. 51–64. DOI: 10.33245/2310-4902-2026-204-1-51-64. (Здобувачка брала участь у формуванні дослідного завдання та дизайну дослідження, здійснила основний обсяг збору, верифікації й систематизації клінічних, лабораторних та анкетних даних, брала безпосередню участь у виконанні молекулярно-генетичних досліджень, виконала статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію результатів і підготовку рукопису; особистий внесок – 0,58 д.а.).

Статті в наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та/або Web of Science Core Collection:

1. **Tieor V.S.**, Tsarenko T.M. Molecular genetic analysis of the S gene of Ukrainian feline coronavirus isolates. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2026. 17(8). e26135. DOI: 10.15421/0226135. (Здобувачка брала участь у формуванні дослідного завдання, доборі та систематизації клінічного матеріалу, безпосередньо виконувала частину молекулярно-генетичних досліджень, здійснила біоінформаційний аналіз нуклеотидних послідовностей, депонування у GenBank, інтерпретацію результатів та підготовку рукопису статті; особистий внесок – 0,38 д.а.).

Матеріали і тези наукових конференцій та інші наукові видання, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. **Боярчук В.С.,** Царенко Т.М. Особливості діагностики і лікування інфекційного перитоніту котів // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції магістрантів та молодих вчених «Наукові пошуки молоді у XXI столітті». Актуальні проблеми ветеринарної медицини. 17 листопада 2022 року, БНАУ: Біла Церква. С. 131-132.

2. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Комплексний підхід до діагностики інфекційного перитоніту котів. Актуальні питання ветеринарної медицини: реалії та перспективи: збірник тез доповідей Міжнар. наук.-практ. конф. науковців, викладачів та аспірантів, 22 травня 2024 р.; Держ. біотехнологічний ун-т. Харків, 2024. С. 135-137

3. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Сучасні уявлення про збудник інфекційного перитоніту котів. Збірник матеріалів IV Міжнародної науково-практичної інтернет конференції «Сучасні проблеми з біобезпеки та біозахисту». Полтава . 2024. С. 60-63

4. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Перспективи використання препарату Molnupiravir для лікування інфекційного перитоніту котів. Матеріали V щорічної міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине Здоров'я». Тернопіль. 2024. С. 40–41.

5. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Діагностична візуалізація за інфекційного перитоніту котів. Тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції: Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Сучасний розвиток ветеринарної медицини. 3 жовтня 2024 р., БНАУ. Біла Церква. С 76-78

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 19

ВСТУП 21

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 34

1.1. Сучасне розуміння інфекційного перитоніту котів 34

1.2. Біологічні та молекулярно-генетичні властивості коронавірусу котів 37

1.3. Епізоотологічні особливості коронавірусної інфекції та профілактика інфекційного перитоніту котів 41

1.4. Патогенез та імунопатогенез інфекційного перитоніту котів 47

1.5. Клінічні та патоморфологічні прояви інфекційного перитоніту котів 51

1.6. Сучасні принципи діагностики та диференційної діагностики інфекційного перитоніту котів 57

1.7. Противірусна терапія інфекційного перитоніту котів 62

1.8. Узагальнення з огляду літератури 69

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ 72

2.1 Схема проведення досліджень та характеристика клінічного матеріалу 72

2.2 Епізоотологічні, серологічні та імунохроматографічні дослідження 78

2.3 Молекулярно-генетичні дослідження 80

2.4 Клініко-лабораторні дослідження 84

2.5 Дослідження ефективності препаратів на основі нуклеозидного аналогу GS-441524 та препаратів молнупіравіру 87

2.6 Методи статистичної обробки результатів 92

2.7 Дотримання вимог біоетики 93

РОЗДІЛ 3. ЕПІЗООТОЛОГІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ КОТІВ 94

3.1 Епізоотологічна характеристика поширення коронавірусу котів у різних популяціях котів 94
3.1.1 Аналіз поширеності коронавірусу у клінічній популяції котів за даними ветеринарної лабораторії «БАЛЬД» 94
3.1.2 Епізоотологічна характеристика поширення коронавірусу котів у деяких регіонах України 101
3.2. Клініко-лабораторна характеристика інфекційного перитоніту котів 105
3.2.1 Гематологічні, біохімічні та клінічні прояви інфекційного перитоніту котів 106
3.2.2 Діагностичне значення дослідження випітної рідини у котів з підозрою на інфекційний перитоніт 118
3.3 Молекулярно-генетична верифікація коронавірусу котів методом ПЛР та генотипування за S-геном 139
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ НУКЛЕОЗИДНОГО АНАЛОГА GS-441524 ТА ПРЕПАРАТІВ МОЛНУПІРАВІРУ ТА АДАПТОВАНА СХЕМА ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ КОТІВ 158
4.1 Ретроспективна оцінка клінічної ефективності препаратів на основі GS-441524 за інфекційного перитоніту котів 158
4.2 Дослідження ефективності молнупіравіру за інфекційного перитоніту котів 170
4.3 Обґрунтування адаптованого алгоритму прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів та економічний аналіз різних схем лікування 183
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 198
ВИСНОВКИ 228
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ 232
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 234
ДОДАТКИ 279

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А/Г – співвідношення альбуміну до глобулінів

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЗТ-ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією

ІГХ – імуногістохімічне дослідження / імуногістохімія

ІПК – інфекційний перитоніт котів

ІФА – імуноферментний аналіз

ІХА – імунохроматографічний аналіз

ІЦХ – імуноцитохімічне дослідження / імуноцитохімія

кДНК – комплементарна ДНК

ЛФ – лужна фосфатаза

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

п.н. – пари нуклеотидів

РНК – рибонуклеїнова кислота

ТГАБ – тонкоголкова аспіраційна біопсія

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦНС – центральна нервова система

Ab – антитіло/антитіла

ABCD – Європейська консультативна рада з хвороб котів

ADE – антитіло-залежне посилення інфекції (antibody-dependent enhancement)

Alb – альбумін (albumin)

BIC – байєсівський інформаційний критерій

CCoV – коронавірус собак (canine coronavirus)

EIDD-1931 – N4-гідроксицитидин, активний метаболіт молнупіравіру

FCoV – коронавірус котів (feline coronavirus)

FECV – історичне позначення ентерального біотипу FCoV (feline enteric coronavirus)

FeLV – вірус лейкемії котів (feline leukemia virus)

FIP – інфекційний перитоніт котів (feline infectious peritonitis)

FIPV – історичне позначення біотипу коронавірусу котів, асоційованого з інфекційним перитонітом котів (feline infectious peritonitis virus)

FIV – feline immunodeficiency virus, вірус імунодефіциту котів

IgG – імуноглобулін класу G

n – кількість спостережень або тварин у вибірці

OR – відношення шансів (odds ratio)

RR – відношення ризиків (risk ratio)

SAA – сироватковий амілоїд А

TBE – трис-боратний буфер з ЕДТА

TGEV – вірус трансмісивного гастроентериту свиней

95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Коронавірусний інфекційний перитоніт котів, який асоційований з інфікуванням котів коронавірусом (Feline Coronavirus, FCoV) та має загальноприйняту міжнародну назву Feline infectious peritonitis (FIP) або українською «інфекційний перитоніт котів» (ІПК) залишається одним із найбільш складних системних інфекційних захворювань котів. Розвиток хвороби пов'язаний з мутацією коронавірусу котів (FCoV) в організмі інфікованої тварини, а коронавірус котів широко циркулює у популяціях тварин, особливо за групового утримання. У більшості інфікованих котів зараження коронавірусом не спричиняє прояв інфекційного перитоніту, але інфікування є необхідною умовою розвитку хвороби. Прояв захворювання є наслідком патологічного впливу вірусу та реакції організму тварини, а сам факт виявлення коронавірусу або антитіл до нього не є рівнозначним встановленню діагнозу на інфекційний перитоніт котів [223, 271]. Така біологічна особливість збудника визначає складність епізоотологічної оцінки коронавірусної інфекції котів та клінічної інтерпретації результатів лабораторних досліджень.

Доробок українських дослідників у вивченні інфекційного перитоніту котів формувався поступово, причому на ранніх етапах переважав патоморфологічний напрям. Одними з перших систематизованих вітчизняних спостережень були дослідження Лісової В. В., Романенко Н. М. та Овдій А. К., у яких охарактеризовано патологоанатомічні зміни за інфекційного перитоніту котів [21]. У подальшому цей напрям розвивали кілька наукових груп. Скрипка М. В., Колич Н. Б. і Гудзь Н. В. описали макроскопічні зміни внутрішніх органів та прояви поліорганного ураження у котів, що загинули від цієї хвороби [25], а Борисевич Б. В., Лісова В. В., Криштоп М. С. і Пятецька О. В. деталізували макроскопічну картину ексудативної та змішаної форм хвороби, зокрема характер випітної рідини, фібринозні нашарування та ураження печінки, кишечнику, мезентеріальних лімфатичних вузлів і нирок

[5]. Значний цикл морфологічних досліджень виконано групою Коцюмбаса Г. І., Пріцака В. В. та Халанії М. Р.: послідовно досліджено зміни печінки [32], нирок [33], селезінки та мезентеріальних лімфатичних вузлів [158], кори головного мозку та міокарда [15, 16], а також підшлункової залози за різних клінічних форм інфекційного перитоніту котів [164]. Ці роботи розширили уявлення про системний характер уражень за цієї хвороби, поєднання судинно-стромальних, запальних, дистрофічно-некробіотичних і лімфоїдних змін та їх зв'язок з імунопатологічними механізмами. Надалі патоморфологічний напрям продовжили Борисевич Б. В., Лісова В. В. і Котляров Е. С., які досліджували мікроскопічні зміни різних органів, зокрема шлунково-кишкового тракту, нирок і брижі тонкої кишки, а накопичені результати узагальнили у профільній монографії, присвяченій інфекційному перитоніту котів [2, 3, 13, 18].

Паралельно сформувалися клініко-діагностичний та епізоотологічний напрями вітчизняних досліджень інфекційного перитоніту котів. Алексєєва Н. В., Ткаченко С. В., Пальчук О. В. і Бондаренко М. Ю. обґрунтували необхідність комплексної прижиттєвої діагностики з урахуванням анамнезу, клінічних ознак, гематологічних і біохімічних показників, характеристик випоту та проби Рівальта [1], а Головко В. О., Іванченко І. М. і Гонтарь А. М. дослідили практичне застосування лабораторних методів та показали допоміжне діагностичне значення аналізу випоту, співвідношення альбуміну до глобулінів і проби Рівальта [8]. Епізоотологічні особливості коронавірусної інфекції котів в умовах ветеринарних клінік Києва та Житомира вивчали Радзиховський М. Л., Дишкант О. В., Толокевич О. М. і Мошківський В. І., які проаналізували вікову, породну та сезонну структуру виявлення цієї інфекції серед досліджених котів [24]. Подальший розвиток цього напряму забезпечила група Мельника В. В., Мартинюка О. Г., Боднар А. О. і Боднара М. О.: у вибірці з 483 котів дослідники оцінили поширення коронавірусної інфекції та інфекційного перитоніту котів, а також їх вікові, породні, статеві та сезонні особливості [201]. В окремому клініко-лабораторному дослідженні,

виконаному Мельником В. В., Міцкевичем М., Мартинюком О. Г., Боднар А. О. і Боднаром М. О., встановлено характерні зміни гематологічних і біохімічних показників, зокрема анемію, лімфопенію, гіпоальбумінемію, гіперглобулінемію, гіпербілірубінемію та зниження співвідношення альбуміну до глобулінів, водночас автори наголосили на неспецифічності окремих лабораторних відхилень і необхідності їх комплексної інтерпретації [202]. Окремі клінічні спостереження перебігу інфекційного перитоніту котів у вітчизняній ветеринарній практиці також представлені Кистерною О. С. та Мисник Ю. А. [11].

На сучасному етапі українські дослідження поступово змістили фокус від переважно описової морфології до комплексного вивчення епізоотології, імунопатогенезу, прижиттєвої діагностики, молекулярної ідентифікації FCoV та противірусної терапії. Мурашко Т. В. систематизувала вітчизняний доробок за 2012–2022 роки та показала, що основну частину українських публікацій цього періоду становили патоморфологічні дослідження, тоді як епізоотологічний, діагностичний і терапевтичний напрями були представлені значно менше [22]; у наступній роботі авторка узагальнила світовий досвід застосування сучасних противірусних засобів за інфекційного перитоніту котів [23]. Група Ткачівського С. П., Галатюка О. Є., Романишиної Т. О. та Лахман А. Р. у 2024–2026 роках розширила вітчизняні дослідження коронавірусної інфекції котів у напрямах епізоотологічного моніторингу, імунопатогенезу, клініко-гематологічної та візуалізаційної характеристики, а також комплексної діагностики [7, 30, 31, 169, 281]. Важливим розвитком молекулярно-діагностичного напряму стала робота Галаєвої М. В., Галаєва О. В. та Гарєєва О. Л., які розробили й апробували ЗТ-ПЛР-тест-системи для виявлення FCoV, у тому числі у форматі ПЛР у реальному часі, та застосували їх для дослідження клінічного матеріалу від 160 котів [6].

Наразі для вітчизняної науки і практики залишається важливим комплексне вивчення проблеми інфекційного перитоніту котів, яке має поєднувати оцінку поширення власне коронавірусу котів, аналіз клінічних

випадків захворювання, особливостей утримання тварин і результатів лабораторної діагностики хвороби. Такий підхід дає змогу не лише охарактеризувати циркуляцію коронавірусу у різних популяціях котів, а й чітко розмежувати факт інфікування або вірусоносійства від безпосередньо захворювання на інфекційний перитоніт котів. Поєднання епізоотологічних, серологічних, молекулярно-генетичних і клінічних даних створює підґрунтя для об'єктивної оцінки поширення коронавірусу котів в Україні та значення окремих факторів у формуванні ризику прояву інфекційного перитоніту у котів.

Діагностика інфекційного перитоніту котів ускладнюється значною варіабельністю клінічних проявів та відсутністю одного прижиттєвого тесту, який незалежно від клінічного прояву мав би достатню чутливість і специфічність для остаточного встановлення діагнозу. Сучасний діагностичний підхід передбачає послідовне формування ймовірності діагнозу на підставі анамнезу, клінічних ознак, гематологічних і біохімічних показників, результатів діагностичної візуалізації, характеристик випітної рідини, цитологічного дослідження та виявлення коронавірусу котів у патологічно релевантному матеріалі [271, 278]. Водночас доступність методів, визнаних «золотим стандартом» діагностики інфекційного перитоніту котів, у рутинній ветеринарній практиці України є обмеженою. Це виявлення антигену FCoV у макрофагах, які присутні у тканинах із характерними гістопатологічними ураженнями, методом імуногістохімії та імуногістохімічне дослідження випітної рідини або аспіратів. Результати імуногістохімічних та імуноцитохімічних досліджень остаточно вказують на діагноз ІПК [103, 271, 278]. Наразі обмежена доступність таких методів зумовлює потребу в адаптації міжнародних діагностичних протоколів до фактично доступного для практикуючого ветеринарного лікаря набору клінічних, лабораторних, морфологічних і молекулярно-генетичних методів.

Окремою проблемою є диференційна діагностика причин наявності випітної рідини у порожнинах тіла та постановка діагнозу для таких тварин.

Макроскопічні властивості випітної рідини, концентрація загального білка у ній, співвідношення альбуміну до глобулінів, проба Рівальта та клітинний склад можуть суттєво підвищувати або знижувати ймовірність діагнозу на ІПК, але жоден із цих показників не є самодостатнім [112, 113, 271, 278]. Цитологічне дослідження випітної рідини є цінним на етапі диференціювання тварин із септичним запаленням або неопластичним процесом від пацієнтів, для яких доцільне подальше етіологічно спрямоване дослідження на інфекційний перитоніт котів [119, 258].

Розвиток молекулярно-генетичних методів розширив можливості етіологічно спрямованої діагностики коронавірусної інфекції, однак інтерпретація результатів ПЛР залежить від виду біологічного матеріалу та клінічного контексту. Виявлення вірусної РНК у випітній рідині або ураженій тканині має більшу діагностичну цінність, ніж дослідження крові чи фекалій у відриві від клінічної картини [278]. У вітчизняній літературі також обмежені відомості щодо протоколів ЗТ-ПЛР, придатних для виявлення РНК FCoV у зразках від котів із підозрою на ІПК. Наразі відсутня інформація про молекулярно-генетичні характеристики локальних варіантів коронавірусу котів. Тому апробація протоколів ЗТ-ПЛР для виявлення РНК FCoV у патологічному матеріалі, зокрема направлене на індикацію консервативних ділянок геному, субгеномної мРНК, ділянок S-гену із одночасним типуванням на I і II типи вірусу та секвенування клінічних ізолятів мають значення не лише для діагностичної верифікації, а й для формування локальної молекулярно-епізоотологічної бази даних [256].

Поява нуклеозидних аналогів, доступних до використання у терапії ІПК, докорінно змінила погляд на виживаність хворих тварин. Препарати на основі нуклеозидного аналога GS-441524 продемонстрували здатність забезпечувати стійку клінічну ремісію у значної частини хворих котів, унаслідок чого ІПК перестав розглядатися як практично летальний діагноз [166, 210]. Водночас результати противірусного лікування залежать від тяжкості стану тварини, клінічного прояву хвороби, дози препарату, тривалості терапії, якості

конкретного препарату на основі нуклеозидного аналогу та можливості систематичного моніторингу пацієнта. Поряд із препаратами на основі речовини GS-441524 у клінічній практиці все ширше застосовують препарати, у яких діючою речовиною є молнупіравір. Про клінічну ефективність молнупіравіру накопичено дещо менший обсяг даних, а питання оптимального місця в терапевтичних схемах, безпеки та лабораторного моніторингу ефективності цього препарату залишаються актуальними [243, 272].

Отже, актуальність роботи визначається необхідністю комплексного вирішення взаємопов'язаних питань: характеристики циркуляції коронавірусу у популяціях котів в деяких регіонах України, удосконалення доступної прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів, молекулярно-генетичної характеристики локальних ізолятів та оцінювання результатів сучасної противірусної терапії в умовах клінічної практики. Поєднання епізоотологічних, клініко-лабораторних, морфологічних, молекулярно-генетичних і терапевтичних досліджень створює підґрунтя для формування практично орієнтованої системи діагностики та лікування котів, хворих на інфекційний перитоніт, в Україні.

Мета та завдання дослідження. **Метою** роботи було встановлення епізоотологічних особливостей коронавірусної інфекції серед котів в деяких регіонах України, удосконалення комплексної прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів та обґрунтування застосування противірусної терапії на основі результатів клініко-лабораторних, морфологічних і молекулярно-генетичних досліджень.

Для досягнення поставленої мети визначено такі **завдання**:

– встановити епізоотологічні особливості циркуляції коронавірусу серед котів в деяких регіонах України на підставі ретроспективного аналізу результатів лабораторних досліджень, серологічного дослідження окремих популяцій котів та оцінювання факторів, пов'язаних з інфікуванням;

– визначити клініко-лабораторні, інструментальні, фізико-хімічні, цитологічні та патоморфологічні критерії комплексної діагностики інфекційного перитоніту котів і оцінити їх діагностичне значення;

– провести молекулярно-генетичне дослідження коронавірусу котів у випітній рідині методом ЗТ-ПЛР, визначити генотип вірусу за S-геном та охарактеризувати локальні ізоляти коронавірусу котів на основі аналізу результатів секвенування;

– оцінити клінічну ефективність, безпеку та лабораторну динаміку у хворих котів за застосування препарату на основі нуклеозидного аналогу GS-441524;

– оцінити клінічну ефективність, безпеку та лабораторну динаміку у хворих на інфекційний перитоніт тварин за застосування молнупіравіру, у тому числі за монотерапії та за послідовної схеми засовування препарату на основі GS-441524 з подальшим переходом на молнупіравір;

– науково обґрунтувати адаптовану до умов ветеринарної практики України схему прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів на основі інтеграції отриманих клінічних, лабораторних, морфологічних і молекулярно-генетичних результатів.

Об'єкт дослідження: коронавірусна інфекція та інфекційний перитоніт котів.

Предмет дослідження: епізоотологічні закономірності циркуляції коронавірусу котів; клініко-лабораторні, інструментальні, цитологічні та патоморфологічні характеристики інфекційного перитоніту котів; фізико-хімічні й клітинні характеристики випітної рідини; молекулярно-генетичні характеристики FCoV та його локальних ізолятів; показники клінічної ефективності, безпеки й лабораторної динаміки за застосування препаратів на основі речовини GS-441524 і молнупіравіру; комплексні критерії прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів.

Матеріали і методи досліджень. У роботі використано епізоотологічні, клінічні, гематологічні, біохімічні, серологічні, імунохроматографічні,

інструментальні, цитологічні, патологоанатомічні, гістологічні, молекулярно-генетичні та статистичні методи. Для оцінювання поширення коронавірусу котів аналізували лабораторну звітність, результати серологічних досліджень методами імуноферментного (ІФА) та імунохроматографічного (ІХА) аналізу, анкетні дані опитування власників тварин і ветеринарних лікарів. Клінічну діагностику ІПК здійснювали на підставі анамнезу, клінічного обстеження, гематологічних і біохімічних показників, ультразвукової та рентгенологічної візуалізації, фізико-хімічного і цитологічного дослідження випітної рідини. Для молекулярно-генетичного етапу застосовували зворотну транскрипцію з отриманням кДНК та подальшим дослідженням у вкладеній ПЛР консервативної ділянки 3'-UTR, ідентифікацію у ПЛР субгеномної мРНК М-гена, S-генотипування на основі вкладеної ПЛР, секвенування за Сенгером та біоінформатичний і філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей ділянки S-гена FCoV. Ефективність противірусної терапії оцінювали за клінічними результатами, виживаністю, частотою ремісії та рецидивів, динамікою лабораторних показників і частотою проявів небажаних явищ. Статистичну обробку проводили з урахуванням типу даних, розміру вибірок і особливостей окремих етапів дослідження.

Досліджено 234 проби сироватки крові методом ІФА, 31 пробу сироватки крові та фекалій методом ІХА, 22 зразки випітної рідини методом ПЛР, проведено анкетування 29 власників тварин та 41 лікаря ветеринарної медицини, виконано модельні морфологічні дослідження 7 зразків випітної рідини та патологоанатомічні дослідження 3 трупів тварин, секвенування 2 зразків амплікону, ретроспективний аналіз даних 9671 запису про лабораторні дослідження та 368 історій хвороб котів.

Наукова новизна отриманих результатів. Одержано нові комплексні дані про частоту виявлення діагностичних маркерів коронавірусу котів у клінічній популяції тварин на основі ретроспективного аналізу багаторічної лабораторної практики, а також встановлено епізоотологічні особливості та територіальну неоднорідність циркуляції коронавірусу котів в окремих

регіонах України на основі власних серологічних досліджень. Додатково, з урахуванням даних анкетування власників тварин, уточнено значення окремих факторів утримання і походження котів для ризику зараження коронавірусом.

Уточнено діагностичне і диференційно-діагностичне значення комплексу рутинних клініко-лабораторних показників, біохімічних та цитологічних характеристик випітної рідини для діагностики інфекційного перитоніту котів.

Вперше в Україні одержано комплексну молекулярно-генетичну характеристику коронавірусу котів, виявленого у випітній рідині хворих котів із різними первинними діагнозами. У позитивних зразках досліджено субгеномну мРНК М-гена як маркер транскрипційної активності вірусу та проведено його генотипування за S-геном. Вперше отримано і депоновано у GenBank нуклеотидні послідовності фрагмента S-гена двох локальних ізолятів FCoV від хворих на ІПК котів з м. Київ – PZ810242 (FCoV Kyiv-1) і PZ810243 (FCoV Kyiv-2) та проведено їх порівняльний і філогенетичний аналіз.

Розширено клінічні дані щодо застосування препарату на основі нуклеозидного аналогу GS-441524 для лікування інфекційного перитоніту. Одержано нові клінічні дані щодо застосування молнупіравіру для лікування котів, хворих на інфекційний перитоніт. Вперше в Україні порівняно ефективність монотерапії молнупіравіром із схемою послідовного застосування препарату на основі речовини GS-441524 та молнупіравіру.

Науково обґрунтовано адаптовану до умов ветеринарної практики України схему прижиттєвої комплексної діагностики інфекційного перитоніту котів, яка ґрунтується на результатах клінічних, лабораторних, цитологічних та молекулярно-генетичних досліджень із використанням патологічно релевантного матеріалу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах ініціативної науково-дослідної тематики «Молекулярна діагностика та генотипування збудників інфекційних хвороб тварин» (реєстраційний номер 0121U110290) кафедри епізоотології та

інфекційних хвороб БНАУ, керівник теми – кандидат ветеринарних наук, доцент Т.М. Царенко. Окремі етапи дисертаційного дослідження, пов'язані з молекулярною діагностикою, генотипуванням і секвенуванням FCoV, безпосередньо відповідають завданням зазначеної тематики.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати становлять науково обґрунтоване підґрунтя для вдосконалення молекулярно-генетичного моніторингу коронавірусу котів та протоколів клінічної діагностики та етіотропної терапії тварин, хворих на інфекційний перитоніт котів у ветеринарній практиці.

Оптимізовано алгоритм покрокової верифікації діагнозу з урахуванням клінічної форми захворювання. Запропоновано практично орієнтовану схему, у якій за наявності випітної рідини пріоритет надається її фізико-хімічному, цитологічному та молекулярно-генетичному дослідженню, що попереджає помилкове ототожнення коронавірусного інфекційного перитоніту котів із септичним перитонітом або неопластичними процесами.

Запропоновано та апробовано науково обґрунтовані схеми лікування хворих на коронавірусний інфекційний перитоніт котів із застосуванням противірусної терапії молнупіравіром та препаратом нуклеозидного аналогу GS-441524 з наступним переходом на молнупіравір. Розроблено підходи до клініко-лабораторного моніторингу ефективності противірусної терапії.

Для використання у лабораторній практиці та наукових дослідженнях удосконалено молекулярно-генетичну діагностику збудника, визначено параметри виявлення РНК коронавірусу котів у випітній рідині різними методами ЗТ-ПЛР та подальшого типування. Отримано нуклеотидні послідовності локальних ізолятів коронавірусу котів у м. Київ, послідовності задепоновано в міжнародній базі даних GenBank під номерами PZ810242 та PZ810243, що розширює референтну базу для глобальних філогенетичних та епідеміологічних досліджень.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність ветеринарних клінік м. Київ: «Зоолюкс», «Звірополіс», «Animal Health West»,

«Likevet», «Vet Place», «Сова» у формі діагностично-лікувальних протоколів ведення пацієнтів з інфекційним перитонітом котів.

Матеріали дисертації використовуються у освітньому процесі закладів вищої освіти при підготовці здобувачів ступенів вищої освіти «Магістр» та «Доктор філософії» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»: Національний університет біоресурсів і природокористування України (м. Київ), Одеський державний аграрний університет (м. Одеса), Дніпровський державний аграрно-економічний університет (м. Дніпро), Сумський національний аграрний університет (м. Суми), Державний біотехнологічний університет (м. Харків).

Особистий внесок здобувачки. Концепцію дисертаційної роботи, її мету, завдання та схему досліджень сформовано здобувачкою спільно з науковим керівником.

За консультаційної підтримки наукового керівника здобувачка самостійно здійснила пошук, критичний аналіз і узагальнення наукової літератури; сформувала, верифікувала та систематизувала клінічні й лабораторні бази даних для ретроспективних досліджень; провела епізоотологічний аналіз, збір і опрацювання анкетних даних, статистичну обробку та інтерпретацію результатів.

Здобувачка брала безпосередню участь у клінічному спостереженні за тваринами, відборі біологічного матеріалу, цитологічних і молекулярно-генетичних дослідженнях. Власні цитологічні, патологоанатомічні та гістологічні дослідження виконували у співпраці з фахівцями лабораторії кафедри анатомії і гістології ім. П.О. Ковальського, а патологоанатомічні і гістологічні дослідження у співпраці з фахівцями кафедри ветсанекспертизи, гігієни продуктів тваринництва та патологічної анатомії імені Й.С. Загаєвського Білоцерківського національного аграрного університету.

Молекулярно-генетичні дослідження FCoV проводили за безпосередньої участі здобувачки у Науково-дослідній лабораторії імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень БНАУ; секвенування

ампліконів виконано у ТОВ «EXPLOGEN» (Україна). Здобувачка самостійно опрацювала отримані нуклеотидні послідовності, виконала їх порівняльний, філогенетичний та амінокислотний аналіз і підготовку до депонування у GenBank.

Основний текст дисертації, таблиці, рисунки та узагальнення результатів підготовлено здобувачкою, формулювання положень наукової новизни та висновків здійснено за консультаційної участі наукового керівника.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на 5 міжнародних науково-практичних конференціях, зокрема: «Наукові пошуки молоді у XXI столітті. Актуальні проблеми ветеринарної медицини» (Біла Церква, 17 листопада 2022 р.); «Актуальні питання ветеринарної медицини: реалії та перспективи» (Харків, 22 травня 2024 р.); «Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Сучасний розвиток ветеринарної медицини» (Біла Церква, 3 жовтня 2024 р.); IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні проблеми з біобезпеки та біозахисту» (Полтава, 2024 р.); V щорічній міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине Здоров'я»» (Тернопіль, 2024 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 5 статей у наукових фахових виданнях, у тому числі одну статтю у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus, та 5 публікацій у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, списку праць за темою дисертації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, п'яти розділів, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел і додатків. У першому розділі узагальнено сучасні наукові дані щодо коронавірусу котів та інфекційного перитоніту котів, у другому наведено матеріали і методи досліджень, у

третьому та четвертому викладено результати власних досліджень, у п'ятому проведено їх аналіз і узагальнення.

Дисертацію викладено на 214 сторінках основного комп’ютерного тексту, ілюстровано 36 рисунками та 37 таблицями. Список використаних джерел містить 308 найменувань, у тому числі 275 – латиницею.

РОЗДІЛ 1.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасне розуміння інфекційного перитоніту котів

Інфекційний перитоніт котів (ІПК, feline infectious peritonitis, FIP) є системним захворюванням, що розвивається у частини котів, інфікованих коронавірусом котів (feline coronavirus, FCoV). Після виокремлення ІПК, як нозологічної одиниці у 1963 році, його тривалий час вважали однією з найскладніших інфекційних патологій котів через варіабельність клінічних проявів, обмежені можливості прижиттєвого підтвердження та майже неминучий летальний наслідок. Дослідження 1963–2008 років сформували базове уявлення про зв'язок інфекційного перитоніту котів із поширеною серед котів кишковою коронавірусною інфекцією, системним поширенням вірусу та його реплікацією у клітинах моноцитарно-макрофагальної системи [223], однак надалі значну частину положень щодо патогенезу, класифікації, діагностики й лікування було уточнено.

Сучасна концепція чітко розмежовує коронавірусну інфекцію та інфекційний перитоніт котів. Коронавірус котів широко циркулює серед котів і переважно спричиняє безсимптомну інфекцію або короткочасні розлади травного каналу, тоді як ІПК виникає лише у частини інфікованих коронавірусом тварин унаслідок взаємодії генетично мінливого вірусу та імунної відповіді тварини. Критичним етапом для виникнення хвороби вважають формування варіанта, здатного ефективно реплікуватися у моноцитах і макрофагах, системно поширюватися та підтримувати запальну реакцію [116, 156, 224]. Тому інфекційний перитоніт котів не розглядають як наслідок зараження стабільно циркулюючим універсальним «вірусом ІПК»: у більшості випадків ІПК-асоційований варіант коронавірусу котів формується в організмі конкретного кота, хоча механізми такого переходу й можливість передавання окремих високопатогенних варіантів залишаються предметом досліджень [51, 255, 271].

Наразі переглянуто й клінічну класифікацію. Історичний поділ на «вологу» та «суху» форми ІПК зберігає практичне значення, насамперед для вибору діагностичного матеріалу, але не охоплює всього спектра хвороби. Випітні й невипітні прояви можуть поєднуватися або змінювати один одного, а офтальмологічне та неврологічне ураження виникає незалежно від наявності випоту. Тому інфекційний перитоніт котів розглядають як захворювання з різними клінічними проявами, які можуть поєднуватися та змінюватися з часом і проявлятися різним ступенем системного, органного, неврологічного й офтальмологічного ураження [271, 278].

Діагностика ІПК ґрунтується на імовірнісному підході за відсутності одного неінвазивного методу, здатного надійно підтвердити або виключити захворювання в усіх випадках. Діагностичну ймовірність формують за даними походження, віку тварини, анамнезу, клінічних ознак, гематологічних і біохімічних змін, характеристик випоту, візуалізації та виявлення вірусної РНК або антигену в патологічному матеріалі [270, 278]. Значення результатів конкретного тесту залежить від конкретної клінічної картини та типу зразка, на приклад, позитивна ПЛР крові або фекалій сама по собі не підтверджує інфекційний перитоніт котів, тоді як виявлення FCoV у випоті, ураженій тканині, аспіраті органа чи ліквор за відповідного клінічного контексту має високу діагностичну цінність і вказує на можливий діагноз ІПК [278].

Отже, діагноз на інфекційний перитоніт котів формують на основі сукупності взаємопов’язаних даних, а не за результатом одного тесту. Такий підхід у сучасних рекомендаціях часто описують як принцип «цеглина за цеглиною», коли кожен наступний доказ поступово підвищує або знижує ймовірність діагнозу на інфекційний перитоніт котів [271].

За останні роки найсуттєвіше змінився прогноз за інфекційного перитоніту котів, якщо у 2014 році ІПК ще характеризували як захворювання без підтвердженої ефективної терапії [225], то з виявленням противірусної активності інгібіторів вірусної протеази та нуклеозидних аналогів, насамперед GS-441524, ситуація з ефективністю лікування цієї хвороби кардинально

змінилась. Було встановлено, що нуклеозидний аналог GS-441524 пригнічував реплікацію коронавірусу котів у культурі клітин та у експериментально інфікованих котів [210], а подальші клінічні дослідження у котів із різними проявами коронавірусного інфекційного перитоніту підтвердили можливість стійкої ремісії після лікування препаратом на основі нуклеозидного аналога GS-441524 [166]. У систематичному огляді 11 досліджень, що охопили 650 випадків, узагальнена частота успішного лікування ІПК становила 84,6 %, тоді як у частині проспективних досліджень вона перевищувала 90 %, відмінності у показниках в різних джерелах були пов’язані з неоднорідністю популяцій, схем лікування, критеріями підтвердження, тяжкістю стану та якістю препаратів [121, 272]. Проспективне рандомізоване дослідження також показало зіставну ефективність 42- і 84-денних курсів перорального застосування препаратів на основі GS-441524 у котів із випітним коронавірусним інфекційним перитонітом [308].

Доступність і правовий статус препаратів на основі речовини GS-441524, ремдесивіру та молнупіравіру відрізняються між країнами, а частину доказів їх ефективності отримано із застосуванням нерегульованих експериментальних препаратів із невідомим або нестабільним складом. Не остаточно визначеними залишаються оптимальні дози за неврологічного й офтальмологічного інфекційного перитоніту котів, критерії скорочення або продовження курсу, інтерпретація небажаних проявів, ведення рецидивів і ризик противірусної резистентності [23, 77, 141, 272]. Тому сучасне лікування інфекційного перитоніту котів охоплює своєчасне розпізнавання хвороби, обґрунтований вибір препарату, достатню противірусну експозицію та оцінювання стійкої ремісії [272].

В Україні дослідження коронавірусної інфекції та інфекційного перитоніту котів тривалий час розвивалися переважно в патоморфологічному та клініко-описовому напрямах. Систематичний аналіз вітчизняних публікацій за 2012–2022 роки показав нерівномірність накопичення наукових даних: найбільше робіт було присвячено морфологічним змінам за інфекційного

перитоніту котів, тоді як епізоотологічні, молекулярно-генетичні, діагностичні та терапевтичні дослідження були представлені значно менше [22]. Водночас окремі дослідження сформували початкові дані щодо епізоотологічних особливостей коронавірусної інфекції котів, клініко-лабораторних проявів інфекційного перитоніту котів та застосування комплексного діагностичного підходу у ветеринарній практиці України [24, 201, 202].

Упродовж 2024–2026 років спектр вітчизняних досліджень помітно розширився і охопив епізоотологічний моніторинг коронавірусу котів, оцінювання клінічних, гематологічних та візуалізаційних маркерів хвороби, розроблення молекулярно-діагностичних тест-систем і комплексних алгоритмів діагностики інфекційного перитоніту котів, а також аналіз сучасної противірусної терапії за цієї хвороби [6, 7, 23, 281]. Разом з тим, обмеженими залишаються дані епізоотологічних досліджень у різних регіонах України, молекулярно-генетичні характеристики українських варіантів FCoV, дані щодо діагностики ІПК та клінічної ефективності противірусної терапії хвороби у вітчизняних умовах.

1.2. Біологічні та молекулярно-генетичні властивості коронавірусу котів

Коронавірус котів (feline coronavirus, FCoV) належить до родини *Coronaviridae*, підродини *Orthocoronavirinae*, роду *Alphacoronavirus*, підроду *Tegacovirus*. Це оболонковий вірус з одноланцюговим РНК-геномом позитивної полярності довжиною приблизно 27–32 тис. нуклеотидів. У 5′-частині геному розташовані гени ORF1a і ORF1b, що кодують поліпротеїни pp1a і pp1ab, з яких після протеолізу утворюються неструктурні білки, зокрема РНК-залежна РНК-полімераза, геліказа, 3C-подібна протеаза та ферменти модифікації й корекції РНК. 3′-частина містить гени структурних білків S, E, M і N та допоміжні гени 3a, 3b, 3c, 7a і 7b, пов’язані з взаємодією вірусу з клітиною господаря та його вірулентністю [96, 116, 271].

Реплікація коронавірусу котів відбувається у цитоплазмі інфікованих клітин з утворенням повнорозмірної геномної та субгеномних РНК. Генетичну мінливість визначають помилки реплікації та рекомбінації, внаслідок чого в організмі інфікованої тварини формується квазівидова популяція споріднених варіантів. Порівняльний аналіз послідовностей вірусів котів також засвідчив високу частоту рекомбінації коронавірусу котів [174]. Нерівномірна мінливість різних ділянок геному визначає їх використання для виявлення, генотипування та філогенетичного аналізу [52, 57, 295]. Системи зворотної генетики дозволяють досліджувати роль окремих геномних ділянок у реплікації, тропізмі та патогенності, однак дані, отримані на лабораторно адаптованих штамах, не завжди відтворюють властивості природних ізолятів, особливо коронавірусу котів типу I [61, 98, 214, 229, 249, 275, 279].

S-білок визначає рецепторну взаємодію, мембранне злиття, тканинний тропізм та значну частину антигенних властивостей FCoV. S1 містить рецептор-зв’язувальні домени, а S2 забезпечує злиття мембран після протеолітичної активації у ділянках S1/S2 та S2′. Кріоелектронна мікроскопія підтвердила складну просторову організацію та інтенсивне глікозилювання S-білка, здатне маскувати антигенні ділянки [144, 298]. Відмінності S-білка між серотипами та біологічними варіантами впливають на інфікування ентероцитів і макрофагів, проте жодна окрема його структурна характеристика не пояснює розвиток усіх випадків інфекційного перитоніту котів [73, 143, 213].

За антигенними та молекулярно-генетичними властивостями розрізняють коронавірус котів типів I і II. Тип I домінує у природних популяціях, але погано культивується in vitro, а його клітинний рецептор остаточно не встановлений. Тип II краще реплікується у культурі клітин, використовує амінопептидазу N котів як один із рецепторів і виник унаслідок рекомбінації коронавірусу котів типу I з коронавірусом собак, тому частина його геному, включно з ділянками S-гена, має походження від коронавірусу собак [179, 279]. Рекомбінантне походження встановлено також для штаму

AH2023 коронавірусу котів типу II, виділеного з випітної рідини; його патогенність підтверджено в експериментальному дослідженні [183].

Переважання FCoV типу I підтверджено в різних регіонах: його частка серед типованих або секвенованих вірусів становила 97,5 % у Малайзії, 79 % у Португалії та 95,8 % у Китаї [40, 91, 178]. У Північному В'єтнамі всі 19 досліджених штамів належали до типу I, у Туреччині у випітній рідині виявляли типи I і II та змішані інфекції, тоді як у фекаліях лише тип I [88, 299]. На території Тайваню також переважав тип I, однак тип II був сильніше асоційований з інфекційним перитонітом котів, що свідчить про необхідність розмежовувати поширеність серотипу та його зв'язок із клінічним проявом коронавірусного перитоніту у котів [180].

Традиційна модель патогенезу інфекційного перитоніту котів передбачає внутрішньопопуляційну еволюцію кишкового коронавірусу котів з відбором варіантів, здатних ефективніше інфікувати моноцити й макрофаги та системно поширюватися. З інфекційним перитонітом котів найчастіше асоціювали зміни у генах S і 3c, зокрема амінокислотні заміни у пептиді злиття, зміни сайтів S1/S2 і S2′ та мутації або делеції ORF3c [47, 67, 177]. Різноманіття виявлених змін, однак, не вказує на існування єдиної мутації, яка визначає формування патогенного фенотипу [41, 56, 134, 175].

Особливу увагу дослідники приділяли амінокислотним замінам M1058L і S1060A S-білка. Висока частота амінокислотної заміни M1058L у зразках від котів з інфекційним перитонітом стала підставою для створення комерційних тестів на так звані «мутації ІПК» [76, 99, 111, 245]. Подальші дослідження показали сильніший зв'язок цих замін із системним поширенням FCoV, ніж із самим інфекційним перитонітом котів [234]. У західній Канаді раніше описані зміни S-білка виявили лише у 45 % вірусів, ізольованих від хворих на інфекційний перитоніт котів, а системна коронавірусна інфекція у здорових котів також не підтвердила універсального набору мутацій, здатного надійно розмежовувати кишкові та асоційовані з інфекційним перитонітом котів варіанти [188, 196]. Значну варіабельність генів S і 3c встановлено й серед

клінічно подібних випадків у Китаї [306]. Отже, амінокислотні заміни M1058L, S1060A та зміни ORF3c не можуть самостійно підтверджувати інфекційний перитоніт котів без урахування виду матеріалу та клінічного контексту.

Повногеномне секвенування підтвердило значення рекомбінації у формуванні генетичного різноманіття коронавірусу у котів. У Таїланді виявлено генетично різноманітні коронавіруси котів типу I, рекомбінаційні події та заміни M1058L у частині послідовностей від котів із підозрою на інфекційний перитоніт [230]. Під час епізоотії на Кіпрі ідентифіковано рекомбінант коронавірусу котів типу I та пантропного коронавірусу собак під назвою FCoV-23. Висока геномна подібність і епізоотологічні дані вказували на його горизонтальне передавання між котами [44]. Делеції в домені 0 S-білка FCoV типу II, які відбувались в організмі інфікованої тварини, також підтверджують можливість накопичення структурних змін S-білка в різних тканинах одного кота [217].

Молекулярні дослідження у Португалії, Малайзії, Китаї, Румунії, Індонезії, В’єтнамі, Туреччині та США засвідчили виражене регіональне різноманіття коронавірусу котів, формування локальних філогенетичних кластерів і нерівномірне представлення регіонів у міжнародних базах даних [38, 88, 91, 170, 181, 211, 220, 232, 233, 250, 251, 253]. Консервативні ділянки геному доцільно використовувати як мішені для чутливого виявлення FCoV, тоді як ділянки S-гену є інформативнішими для генотипування, оцінювання спорідненості та аналізу окремих адаптивних змін. Водночас короткий фрагмент S-гена не відтворює повної рекомбінаційної історії вірусу, не охоплює всіх потенційно значущих мутацій і не дозволяє класифікувати варіант як специфічний збудник інфекційного перитоніту котів без повногеномного секвенування та порівняння вірусних послідовностей із різних тканин і органів [217].

Отже, FCoV характеризується високою генетичною мінливістю та здатністю до рекомбінації, а його S-білок є основним детермінантом

рецепторної взаємодії, тропізму до різних тканин й відмінностей у серотипах. Однак окремі мутації у S-білку вірусу не є універсальними маркерами його як збудника інфекційного перитоніту котів. Часткове секвенування S-гена залишається обґрунтованим для первинної молекулярно-генетичної характеристики українських ізолятів, оцінювання їх спорідненості з іноземними послідовностями та формування основи для подальших повногеномних досліджень [280].

1.3. Епізоотологічні особливості коронавірусної інфекції та профілактика інфекційного перитоніту котів

Епізоотологічні показники коронавірусної інфекції котів та інфекційного перитоніту котів необхідно розмежовувати. Виявлені у кота антитіла або вірусна РНК відображають попередній контакт із коронавірусом котів або поточне вірусовиділення, але не вказують на наявність інфекційного перитоніту котів, який розвивається лише у частини інфікованих тварин [271]. Оцінки поширеності коронавірусної інфекції котів залежать від структури популяції, способу та кратності відбору проб і лабораторного методу [247, 305]. У розплідниках Німеччини РНК коронавірусу котів хоча б в одній пробі калу виявлено у 76,5 % котів, тоді як одноразове тестування давало позитивний результат у 61,5 %; жоден із 37 розплідників не був повністю вільним від вірусовиділення, а основним чинником, пов'язаним із ним, був молодий вік [161]. У Західній Канаді РНК коронавірусу котів виявлено у 46 % фекальних проб домашніх котів та котів із притулків, причому всі типовані ізоляти належали до типу I [196]. У Таїланді частота виявлення РНК коронавірусу котів становила 21,87 %, а частка типу I серед секвенованих зразків становила 99,03 % [277]. У провінції Фуцзянь у Китаї РНК коронавірусу котів виявлено у 76 зі 112 проб фекалій (67,9 %), відібраних від котів із ветеринарних клінік і розплідників [87].

В Україні епізоотологічні дослідження коронавірусної інфекції котів представлені переважно локальними спостереженнями в умовах ветеринарних клінік. У дослідженні, проведеному в Києві у 2020–2022 роках, серед 483 котів

із клінічними ознаками, сумісними з коронавірусною інфекцією, позитивний результат імунохроматографічного дослідження на коронавірус отримано у 399 тварин, а коронавірусний інфекційний перитоніт діагностовано у 63 котів. Автори відзначили реєстрацію коронавірусної інфекції у тварин різного віку, тоді як випадки інфекційного перитоніту спостерігали переважно у котів віком від 2 місяців до 3 років [201]. В іншому ретроспективному дослідженні, що охопило 535 котів з інфекційними хворобами, обстежених у ветеринарній клініці м. Ірпінь у 2022–2023 роках, зареєстровано 15 випадків, віднесених авторами до коронавірусного ентериту та інфекційного перитоніту. Найбільшу частку серед цих тварин становили коти віком 3–6 місяців (33,3 %), а випітну форму хвороби спостерігали у 60 % випадків [30]. Ці результати підтверджують наявність коронавірусної інфекції та інфекційного перитоніту котів у клінічних популяціях України, однак через відмінності критеріїв відбору тварин і методів лабораторного підтвердження їх не слід інтерпретувати як оцінку популяційної поширеності коронавірусу котів в Україні.

Дослідження поширеності клінічно діагностованого інфекційного перитоніту котів ще більшою мірою залежить від дизайну дослідження. Метааналіз 21 дослідження, що охопив понад 181 тис. зразків у Китаї, дав об’єднану оцінку близько 2 % за високої гетерогенності (I^2=95,2 %). Результати дослідження матеріалу від клінічно підозрілих тварин, вибірки кількості хворих тварин із загальної популяції, патологоанатомічно підтверджені випадки та результати ретроспективного аналізу клінічних баз даних не можуть безпосередньо порівнюватися між собою [138].

Основним шляхом передачі коронавірусу котів між тваринами є фекально-оральний. Після реплікації в кишковому епітелії вірус виділяється з калом і контамінує навколишнє середовище. Експериментальне інфікування підтвердило ранню кишкову інфекцію та виділення генетично неоднорідної вірусної популяції [78]. Вірусовиділення може бути короткочасним, рецидивним або тривалим, а після його припинення можлива реінфекція

спорідненим чи іншим варіантом коронавірусу [36]. Тому одноразовий негативний результат дослідження калу не виключає інфікування і не підтверджує стійкого припинення вірусовиділення.

Молоді коти частіше виділяють коронавірус котів і можуть мати вище вірусне навантаження порівняно з дорослими тваринами. У розплідниках коронавірусна інфекція може бути компонентом багатофакторної діареї, однак виявлення вірусної РНК у калі не доводить етіологічної ролі коронавірусу в кожному випадку [106]. Для надійнішої оцінки вірусовиділення рекомендовано щонайменше три послідовні проби калу [161]. Серологічний титр лише слабко корелює з інтенсивністю виділення коронавірусу котів і не визначає актуальний статус конкретного кота [105]. Виявлення РНК коронавірусу котів у крові також не є доказом інфекційного перитоніту котів, оскільки її реєстрували у клінічно здорових котів із притулків без подальшого розвитку цієї хвороби у більшості позитивних тварин [114].

Циркуляції коронавірусу котів сприяють висока щільність утримання тварин, спільні лотки, постійне введення нових котів та одночасна присутність кошенят різного віку [89]. За таких умов повторний контакт із контамінованим середовищем або тваринами, які виділяють вірус, призводить до реінфекції. Ризик розвитку інфекційного перитоніту котів визначається поєднанням вірусних, популяційних та індивідуальних чинників, серед яких найбільш стабільно відзначають молодий вік. У дослідженнях 382 підтверджених випадків в Австралії молоді коти були представлені найбільше, підвищення ризику також відзначали у самців і окремих порід, хоча породні асоціації були варіабельними [294]. Метааналіз досліджень китайських науковців також підтвердив зв'язок інфекційного перитоніту котів з віком і статтю, однак висока гетерогенність отриманих даних є обмеженням для узагальнення висновків [138].

Генетична схильність тварин до розвитку інфекційного перитоніту котів імовірна, але не зводиться до наявності одного поліморфізму. Поліморфізми IFN-γ у великій групі безпородних котів не мали достатньої прогностичної

цінності [48], а дослідження генів запальних медіаторів і клітинної адгезії не виявило надійного маркера сприйнятливості [154]. Селекція лише за виживанням споріднених тварин або окремим генетичним показником може зменшувати генетичне різноманіття популяції без доведеного підвищення стійкості до хвороби [226].

За традиційними уявленнями про етіологію інфекційного перитоніту котів варіанти коронавірусу котів, пов'язані з розвитком хвороби, переважно виникають в організмі інфікованого кота і мають обмежене подальше фекально-оральне поширення. Водночас описані групові спалахи з ознаками горизонтальної передачі споріднених вірусів. Філогенетичне дослідження одного такого спалаху виявило тісну спорідненість послідовностей у хворих і контактних котів [50]. У притулку на Тайвані коронавірусний інфекційний перитоніт розвинувся у 13 із 46 котів, а епізоотологічні та молекулярні дані вказували на горизонтальне передавання нового коронавірусу котів типу II [292]. Подібні спостереження в іншому притулку також узгоджувалися з циркуляцією варіантів різної вірулентності, хоча мала кількість випадків обмежувала можливість узагальнення результатів [127].

Найпереконливішим сучасним прикладом горизонтальної передачі варіанта коронавірусу котів, асоційованого з інфекційним перитонітом, стала епізоотія 2023–2024 років на Кіпрі, пов’язана з рекомбінантним варіантом FCoV-23. У 215 підтверджених випадках геноми з різних районів острова мали понад 99,35 % ідентичності, а просторово-часові й філогенетичні дані вказували на пряме передавання між котами [44]. Аналіз 68 зареєстрованих випадків підтвердив широкий віковий діапазон уражених тварин та швидке територіальне поширення хвороби [100]. Отже, виникнення мутантів коронавірусу котів усередині організму інфікованої тварини залишається основною моделлю для більшості випадків інфекційного перитоніту котів, але окремі рекомбінантні варіанти можуть набувати підвищеної здатності до горизонтального поширення.

Рекомбінація коронавірусу котів має значення і в контексті міжвидових контактів. Передавання коронавірусу котів типу I між домашнім котом і диким представником родини *Felidae* підтверджено методами гібридизаційного захоплення та NGS [216], а в Китаї виявлено молекулярні ознаки міжвидової передачі та рекомбінації коронавірусів котів і собак [182]. Статевий шлях передавання коронавірусу котів залишається ймовірним, але не підтвердженим, адже РНК вірусу виявляли в окремих тканинах сім'яників котів, але не у спермі [260].

Профілактика коронавірусної інфекції та, відповідно, зниження ризику розвитку інфекційного перитоніту котів спрямована насамперед на зниження інфекційного тиску коронавірусу котів у популяції. Основними заходами є утримання невеликих стабільних груп, уникнення перенаселення, забезпечення достатньої кількості лотків та їх регулярного очищення, розмежування зон годівлі та дефекації, карантин новоприбулих тварин і обмеження необов'язкових переміщень. Раннє видалення фекалій і механічне очищення лотків мають особливе значення, оскільки органічні забруднення знижують ефективність дезінфекції. Контакт кошенят із потенційними вірусоносіями доцільно мінімізувати, однак раннє відлучення не розглядають як універсальну рекомендацію через ризик порушення соціалізації та неможливість повністю запобігти зараженню в ендемічному середовищі [271].

Проспективне дослідження у 20 розплідниках у Бельгії продемонструвало залежність елімінації коронавірусу котів від суворості застосованого протоколу інфекційного контролю. За добровільного виконання власниками рекомендацій з біобезпеки вірусовиділення у котів знизилося з 78,6 до 45,5 %, але жоден розплідник не став повністю вільним від коронавірусу котів. Вже за посиленого інфекційного контролю показник зменшився з 70,5 до 12,9 %, з елімінацією вірусу у двох із п'яти розплідників. За впровадження обов'язкового повторного тестування та розділення тварин він знизився з 55,5 до 2,5 %, а негативного статусу досягли чотири з п'яти розплідників [287]. Це свідчить, що елімінація коронавірусної інфекції в

умовах окремого розплідника можлива за тривалого поєднання біобезпеки, повторного лабораторного контролю та запобігання повторному занесенню вірусу.

Противірусні препарати швидко знижують фекальне вірусовиділення. Так, у 14 інфікованих котів пероральний нуклеозидний аналог GS-441524 припиняв виявлення вірусної РНК у калі [35]. У 11 із 18 котів з коронавірусним інфекційним перитонітом, які отримували препарат на основі нуклеозидного аналогу GS-441524, виділення коронавірусу котів припинилось протягом перших трьох днів лікування, а до шостої доби всі тварини стали ПЛР-негативними, надалі в окремих випадках спостерігали тимчасове повторне виявлення РНК [200]. Такі дані не обґрунтовують масове профілактичне лікування клінічно здорових котів, які виділяють коронавірус, через ризик селекції резистентності та невизначену стійкість ефекту після повторного контакту.

Можливості специфічної профілактики інфекційного перитоніту котів залишаються обмеженими. Інтраназальна вакцина потенційно придатна лише для серонегативних котів до інфікування коронавірусом, яке у популяціях з багатьма тваринами часто відбувається раніше рекомендованого віку вакцинації. Експериментальні векторні вакцини здатні індукувати системну та місцеву імунну відповідь, але ці результати не підтверджують клінічної ефективності за природного інфікування [291]. Тому вакцинація не замінює заходів біобезпеки і не є основним методом контролю коронавірусної інфекції та інфекційного перитоніту котів [271].

Отже, контроль коронавірусної інфекції у популяціях котів ґрунтується на зниженні інфекційного тиску шляхом оптимізації щільності утримання, гігієни лотків, стабільності груп, контролю введення нових тварин, повторного дослідження фекалій та мінімізації стресу. Поява на Кіпрі трансмісивного варіанта FCoV-23 додатково обґрунтовує необхідність епізоотологічного нагляду і молекулярного моніторингу групових спалахів, а для України актуальним залишається отримання стандартизованих даних

щодо циркуляції коронавірусу котів, частоти випадків інфекційного перитоніту котів та генетичної структури локальних варіантів збудника [26, 30].

1.4. Патогенез та імунопатогенез інфекційного перитоніту котів

Патогенез інфекційного перитоніту котів визначається взаємодією патогенних варіантів коронавірусу котів з організмом тварини та її імунною системою [90, 223, 276]. Центральна роль моноцитів і макрофагів у патогенезі інфекційного перитоніту котів підтверджена експериментальними дослідженнями, аналізом експресії генів та патоморфологічними даними. Інфікування змінює експресію генів противірусної відповіді, запалення, міграції та міжклітинної сигналізації, що вказує на активну ефекторну роль цих клітин [90, 199]. Виявлення варіантів коронавірусу котів, асоційованих з інфекційним перитонітом, у Т- і В-лімфоцитах свідчить про можливість ширшого клітинного тропізму, хоча його значення для природного перебігу хвороби не визначене [46].

Мезентеріальні лімфатичні вузли є однією з ранніх ділянок взаємодії системно поширеного коронавірусу котів з імунною системою. У котів із системною коронавірусною інфекцією за наявності й відсутності інфекційного перитоніту виявлено відмінності у транскрипції медіаторів вродженої відповіді, а повнотранскриптомний аналіз також виявив відмінності між клінічно здоровими інфікованими котами і тваринами з клінічним проявом хвороби [190, 192]. Це підтверджує залежність наслідку коронавірусної інфекції від балансу противірусних, прозапальних і регуляторних механізмів, який також пов'язаний з інтенсивністю інфікування та маркерами запалення й імунної відповіді [221].

Дисрегуляція вродженого імунітету охоплює зміни шляхів розпізнавання вірусної РНК та інтерферонової відповіді. У периферичних моноцитах серопозитивних котів описано зміни експресії ділянок геному TLR3, TLR7, TLR9, TNF-α та IFN-β, а в інших досліджених матеріалах виявлено зміни експресії інтерферон-асоційованих генів, хемокінів і

прозапальних цитокінів. Частина показників відрізнялася між випітною і невипітною формами хвороби [69, 85, 198, 244]. У тканинах печінки і серця за інфекційного перитоніту котів також виявляли зміни експресії прозапальних і протизапальних медіаторів, що свідчить про залучення цих органів до системної імунозапальної відповіді [191]. До неспецифічних клініко-лабораторних наслідків системного запального процесу належать, зокрема, анемія та зниження гематокриту, описані також в українському дослідженні котів із коронавірусною інфекцією [7].

Українські дослідження також підтверджують виражений системний імунозапальний характер інфекційного перитоніту котів. У дослідженні 33 домашніх котів, серед яких 14 мали випітний, а 9 невипітний клінічний прояв хвороби, встановлено зниження кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту незалежно від клінічного прояву. За випітного перебігу відзначали збільшення відносної кількості моноцитів і сегментоядерних нейтрофілів та зменшення частки лімфоцитів, тоді як за невипітного перебігу реєстрували виражену паличкоядерну нейтрофілію, що автори пов'язували з активною системною запальною відповіддю [7]. У теоретичному узагальненні Лахман та співавт. основними компонентами імунопатогенезу цієї хвороби визначають інфікування й активацію макрофагів, продукцію прозапальних цитокінів, зокрема TNF-α, IL-1β та IL-6, порушення мікроциркуляції і проникності судин, пригнічення адаптивної імунної відповіді та можливу участь антитілозалежного посилення інфекції [169]. Таким чином, вітчизняні дані узгоджуються із сучасним уявленням про інфекційний перитоніт котів як системний імунозапальний процес, у якому взаємодія інфікованих моноцитів і макрофагів з іншими компонентами імунної системи визначає значну частину клінічних і патоморфологічних проявів хвороби.

Персистенції коронавірусу котів сприяє недостатність окремих механізмів імунної елімінації. У типових для інфекційного перитоніту ураженнях встановлено локальну невідповідність між компонентами активації

комплементу та ефекторними механізмами поблизу інфікованих клітин, що може знижувати комплемент-залежне очищення тканин [132]. Отже, системна імунна активація може поєднуватися з персистенцією інфікованих клітин.

Гуморальна відповідь не є однозначно захисною, адже високі титри антитіл і гіпергаммаглобулінемія не припиняють реплікацію коронавірусу котів. Пасивна імунізація перед пероральним зараженням коронавірусом котів типу I могла підвищувати ймовірність розвитку інфекційного перитоніту, підтверджуючи біологічну можливість антитілозалежного посилення інфекції, але не його обов'язкову роль у природних випадках хвороби [267]. Порівняльні огляди застерігають від прямого перенесення механізмів між коронавірусами і видами сприйнятливих тварин [70], а сучасна модель патогенезу враховує взаємодію вродженої, клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді [169]. Високий титр нейтралізуючих антитіл не гарантує захисту, тому потенційно ефективна вакцина має формувати контрольовану клітинну відповідь без надмірної прозапальної активації та створення умов для антитілозалежного посилення інфекції [171].

Механізми проникнення коронавірусу котів у клітини відрізняються для вірусів типу I і II. В експериментальних дослідженнях встановлено, що вміст холестерину в клітинній мембрані суттєво впливає на проникнення коронавірусу котів типу I у клітину, тоді як для типу II цей вплив був менш вираженим [266]. Такі відмінності свідчать про неоднакові механізми взаємодії двох типів вірусу з клітиною та мають значення для інтерпретації результатів досліджень, оскільки тип II легше культивується in vitro, тоді як у природних популяціях котів переважає тип I.

Морфологічним наслідком взаємодії вірусу та імунної системи є периваскулярне та піогранульоматозне запалення. Інфіковані й активовані моноцити та макрофаги накопичуються в тканинах і взаємодіють з ендотелієм, водночас судинна дисфункція та локальні медіатори підвищують проникність судин і сприяють формуванню багатого на білок випоту. За локалізованішої клітинної реакції переважають гранульоматозні й піогранульоматозні

ураження паренхіматозних органів, тому випітну і невипітну форми хвороби розглядають як різні прояви одного системного процесу [223].

Вітчизняні патоморфологічні дослідження також підтверджують провідне значення судинних і периваскулярних уражень у розвитку інфекційного перитоніту котів. За ексудативної форми хвороби в різних органах описано мукоїдне та фібриноїдне набухання і фібриноїдний некроз стінок судин, порушення мікроциркуляції, стази, крововиливи та тромбоз, тоді як за неексудативної форми переважали продуктивні васкуліти, периваскуліти та периваскулярні клітинні інфільтрати з формуванням гранульоматозних уражень [14-16, 32, 33]. У периферичних органах імунної системи за ексудативної форми встановлено редукцію лімфоїдної тканини та зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів, тоді як за неексудативної форми описано гіперплазію лімфоїдних структур і виражені периваскулярні зміни, що додатково підтверджує участь імунних механізмів у формуванні морфологічних проявів хвороби [158].

Тканинні ураження мають локальні особливості. Зокрема, в очах антиген і РНК коронавірусу котів виявляли переважно в макрофагах судинної оболонки, однак інтенсивність запалення не завжди відповідала кількості вірусного матеріалу. У 30 котів з інфекційним перитонітом вірусний антиген та/або РНК в увеальних макрофагах виявляли лише у частині випадків, а плазмоцитарне запалення мало зворотний зв'язок із ймовірністю виявлення цих маркерів [63]. Імуногістохімічні дані також вказують на проникнення інфікованих макрофагів через порушений гематоофтальмічний бар'єр і розвиток гліальної реакції сітківки [307]. У нирках за невипітної форми хвороби встановлено вищу імунореактивність Caspase-3, Caspase-8 і LC3-II без відповідного посилення некрозу, що вказує на участь механізмів регульованої клітинної загибелі [285].

Історично випітну форму хвороби пов'язували зі слабким клітинно-опосередкованим імунним контролем, а локалізовані гранульоматозні ураження з частково ефективною Т-клітинною відповіддю. Нині такий поділ

розглядають як спрощену концептуальну модель, оскільки клінічна форма хвороби формується внаслідок сукупного впливу вірусного навантаження, особливостей тканинного тропізму, характеру імунної відповіді та локалізації патологічного процесу. Природна стійкість котів до розвитку інфекційного перитоніту не є абсолютною і залежить, зокрема, від віку та індивідуальних особливостей імунної відповіді. Генетичні дослідження вказують на можливу спадкову схильність, однак універсального гена або генотипу, що визначав би стійкість до хвороби, не встановлено [58, 227].

Отже, патогенез інфекційного перитоніту котів не може бути пояснений лише окремою мутацією, проникненням коронавірусу котів у макрофаги, утворенням імунних комплексів, антитілозалежним посиленням інфекції або надмірною цитокіновою відповіддю. Найбільш обґрунтована модель поєднує еволюцію коронавірусу котів в організмі інфікованої тварини, системне поширення вірусу в імунних клітинах, центральну роль моноцитів і макрофагів, дисрегуляцію вродженої, клітинної та гуморальної імунної відповіді й тканинно-залежний прояв клінічної форми хвороби [46, 90, 132, 192]. Виявлення коронавірусу котів в організмі саме по собі не підтверджує інфекційний перитоніт котів. Більш інформативним є виявлення значної кількості вірусу у матеріалі з патологічно змінених тканин або випітної рідини, тоді як показники системного запалення є неспецифічними.

1.5. Клінічні та патоморфологічні прояви інфекційного перитоніту котів

Інфекційний перитоніт котів є системною хворобою, за якої ураження різних органів і тканин виражені неоднаково. Випітна і невипітна форми відображають різні варіанти перебігу одного патологічного процесу, причому випіт, гранульоматозні, неврологічні та офтальмологічні ураження можуть поєднуватися або виникати послідовно [237, 271, 278]. До системних ознак належать зниження активності, зменшення або відсутність апетиту, втрата маси тіла або недостатній її приріст у молодих котів, а також тривала або періодична гарячка. У дослідженні 231 кота з підтвердженим інфекційним

перитонітом клініко-лабораторні зміни істотно варіювали, особливо у тварин без випоту, котів старшого віку та за переважного ураження окремих органів [237].

Випітна форма хвороби характеризується периваскулярним запаленням і підвищеною проникністю судин. Найчастіше виникає асцит, рідше реєструють плевральний, перикардіальний випіт або одночасне накопичення рідини у кількох порожнинах тіла. Асцит спричиняє збільшення об'єму живота, а плевральний випіт може супроводжуватися прискореним диханням і задишкою. Наявність випоту у кота не є специфічною ознакою інфекційного перитоніту: за плеврального випоту серед диференційних діагнозів також розглядають серцеву недостатність, неоплазію, піоторакс і хілоторакс [163], а за одночасного випоту у двох порожнинах часто виявляють неопластичні та серцево-судинні захворювання [126]. Випітна рідина за інфекційного перитоніту котів зазвичай містить високу концентрацію білка та невелику кількість клітин, серед яких переважають недегенеративні нейтрофіли й макрофаги, а лімфоцити представлені у меншій кількості [241]. Перикардіальний випіт інколи може спричиняти тампонаду серця [195]. У проспективному дослідженні у котів з інфекційним перитонітом також виявляли зміни окремих ехокардіографічних показників і підвищення концентрації тропоніну за відсутності іншого захворювання серця, яке могло б пояснити утворення випоту [65].

Невипітна форма хвороби характеризується переважанням гранульоматозних і піогранульоматозних уражень різних органів. Мезентеріальна лімфаденопатія, потовщення стінки кишечнику, реномегалія й зміни ехогенності нирок, ураження печінки та жовчовивідних шляхів можуть супроводжуватися блюванням, діареєю або жовтяницею та мати подібну клінічну картину до неопластичних процесів, хронічних ентеропатій і захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози. У нирках описано інтерстиціальне і периваскулярне запалення, ураження канальців та клубочків, дистрофічні й некротичні зміни, набряк, пошкодження базальних

мембран і порушення будови кіркової речовини [2]. Підвищення резистивного та пульсаційного індексів ниркових артерій відображає порушення внутрішньониркового кровообігу, однак не є специфічною ознакою цієї хвороби [125].

У шлунку й тонкій кишці виявляють дистрофічні, некротичні, судинні та запальні зміни, вираженість яких відрізняється залежно від форми хвороби [13]. Ураження травного каналу за інфекційного перитоніту необхідно відрізняти від кишкової коронавірусної інфекції. У дослідженні 234 котів із розплідників коронавірус котів частіше виявляли у тварин з діареєю, однак кількість вірусної РНК у фекаліях не була пов'язана з тяжкістю порушень травлення [106]. Судинні, периваскулярні й інтерстиціальні ураження підшлункової залози відрізнялися залежно від форми хвороби, проте панкреатит не є специфічним для інфекційного перитоніту котів [164]. У серці описано периваскулярні клітинні інфільтрати, дистрофічні зміни кардіоміоцитів та ураження судин [16]. Окремо описано рідкісний піогранульоматозний міокардит, пов'язаний із коронавірусом котів, за якого вірусний антиген виявляли у макрофагах вогнищ запалення міокарда [101].

Неврологічна форма інфекційного перитоніту котів може проявлятися атаксією, парезами, порушеннями пропріоцепції, ністагмом, тремором, гіперестезією, змінами поведінки, судомами та порушенням функції черепних нервів. У 24 гістологічно підтверджених випадках за допомогою МРТ виявляли вентрикуломегалію, гідроцефалію, контрастне посилення мозкових оболонок і перивентрикулярних ділянок, ураження стовбура мозку та інші ознаки багатовогнищевого запального процесу, однак жодна з виявлених змін не була специфічною лише для цієї хвороби [75]. Морфологічно виявляють менінгоенцефаліт, периваскуліт і піогранульоматоз із CD204- та Iba1-позитивними макрофагами, що містять антиген коронавірусу котів [290], а також астроцитоз і реактивні зміни глії навколо гранульоматозного васкуліту та периваскуліту [203]. Судинні, дистрофічні й нейрогліальні зміни кори головного мозку описано також у дослідженнях українських авторів [15].

До рідкісних неврологічних проявів належать субарахноїдальний дивертикул із виявленням коронавірусу котів у ліквор [131] та об'ємне ураження ділянки четвертого шлуночка, яке за результатами МРТ нагадувало новоутворення [120]. У дослідженні 266 котів із неврологічними захворюваннями серед причин переважали неопластичні, ідіопатичні та запально-інфекційні процеси, тому інфекційний перитоніт котів слід розглядати лише як один із можливих диференційних діагнозів [231]. Тремор також не є специфічним проявом цієї хвороби й може виникати за дегенеративних, метаболічних, токсичних, запальних і структурних уражень нервової системи [176].

Офтальмологічні прояви інфекційного перитоніту котів включають передній або задній увеїт і хоріоретиніт. Можливі зміна кольору райдужки, дискорія, гіфема, накопичення фібрину або клітин у передній камері ока, кератичні преципітати, помутніння внутрішньоочної рідини, периваскулярні зміни сітківки та її відшарування. У дослідженні 92 котів з ендогенним увеїтом інфекційний перитоніт становив 16,3 % випадків, частіше увеїт був ідіопатичним, а важливим диференційним діагнозом була лімфома [293]. У внутрішньоочних зразках виявлено генетичну неоднорідність коронавірусу котів і відмінності між увеїтом без інших клінічних ознак хвороби та системним перебігом інфекційного перитоніту [193]. Патоморфологічні дослідження також свідчать про можливе проникнення інфікованих макрофагів через ушкоджений гематоофтальмічний бар'єр.

Рідше за інфекційного перитоніту котів спостерігають ураження шкіри, органів дихання та геморагічні прояви. Описано шкірний вузлик, у якому зв'язок із коронавірусом котів підтверджено молекулярними та гістологічними методами [219], інфекційний перитоніт із виразковим дерматитом [45] та риніт, асоційований із коронавірусом котів і поєднаний із системними гістологічними змінами [42]. РНК коронавірусу котів виявлено у бронхоальвеолярному лаважі у 3 із 24 котів із незвичними проявами захворювань нижніх дихальних шляхів, у яких не виявили інших інфекційних

агентів. Водночас позитивний результат ПЛР без відповідних клінічних і морфологічних змін не є достатнім для підтвердження пневмонії, спричиненої коронавірусом котів [68]. Рідкісним підтвердженим проявом хвороби є кровотеча в перинальну ділянку з накопиченням крові або рідини у заочеревинному просторі [117].

Українські дослідники також описали характерні клініко-лабораторні зміни за інфекційного перитоніту котів. У дослідженні 12 котів із випітною та невипітною формами хвороби в усіх тварин виявляли анемію, лімфопенію, гіпоальбумінемію, гіперглобулінемію та гіпербілірубінемію, а також підвищення активності аспартатамінотрансферази й лужної фосфатази. У 11 із 12 котів співвідношення альбуміну до глобулінів було нижчим за 0,4 [202]. У подальших українських дослідженнях підтверджено зменшення кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту за обох форм хвороби. За випітної форми встановлено збільшення відносної кількості моноцитів і сегментоядерних нейтрофілів та зменшення частки лімфоцитів, тоді як за невипітної форми відзначали паличкоядерну нейтрофілію. Ультразвукові зміни включали зниження ехогенності паренхіми печінки та наявність ниток фібрину у випітній рідині [7].

Патоморфологічно інфекційний перитоніт котів характеризується серозитом, периваскулярним і піогранульоматозним запаленням із значною участю макрофагів. Множинні та поширені ураження можуть охоплювати серозні оболонки, печінку, нирки, селезінку, лімфатичні вузли, кишечник, підшлункову залозу, легені, серце, очі та центральну нервову систему; такий спектр уражень описано як у закордонних, так і в українських дослідженнях [2, 12, 13, 15, 16, 18]. Морфологічна картина залежить від стадії хвороби, локалізації патологічного процесу та переважання ексудативного або продуктивного запалення. Піогранульоматоз і васкуліт є характерними, але не специфічними лише для інфекційного перитоніту котів. Діагностична цінність гістологічного, імуногістохімічного та молекулярного досліджень залежить від досліджуваного органа, так легені й печінка придатні для застосування

кількох методів, тоді як у нирках і кишечнику гістологічно підозрілі зміни доцільно підтверджувати виявленням антигену коронавірусу котів у макрофагах методом імуногістохімії [261].

В українських дослідженнях патоморфологічні зміни за інфекційного перитоніту котів вивчали у різних органах і тканинах. За ексудативної форми описано серозний перитоніт, застійну гіперемію та набряк легень, дистрофічні зміни печінки, міокарда і нирок, а також атрофію селезінки; за невипітної форми виявляли фібринозний плеврит, перигепатит, перисплениті, інтерстиціальну пневмонію і нефрит, продуктивно-фібробластичні зміни печінки, ентерит, гіперплазію селезінки та ураження центральної нервової системи [14-16, 32, 33, 158]. Подальші українські дослідження підтвердили ураження травного каналу, нирок, селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, головного і спинного мозку та показали, що вираженість мікроскопічних змін залежить не лише від форми хвороби, а й від тривалості патологічного процесу [2, 13, 18, 19]. Окрему українську роботу присвячено мікроскопічним змінам у тонкій кишці котів за цієї хвороби [4]. У брижі тонкої кишки за невипітної та змішаної форм описано набряк, інфільтрацію лімфоцитами, моноцитами й макрофагами та ушкодження кровоносних і лімфатичних судин [54].

Можливість зворотного розвитку характерних для хвороби змін після противірусної терапії продемонстровано у кота, успішно пролікованого препаратом на основі нуклеозидного аналога GS-441524, так після загибелі тварини з незалежної причини під час пізнішого патологоанатомічного дослідження не виявлено ознак активного системного інфекційного перитоніту або персистенції коронавірусу в досліджених тканинах [167].

Отже, різні клінічні форми та прояви інфекційного перитоніту котів є складовими одного системного патологічного процесу. Клінічний поділ має практичне значення для опису перебігу хвороби та вибору матеріалу для діагностичного дослідження, однак випітна, невипітна, неврологічна та офтальмологічна форми й прояви не завжди є взаємовиключними і можуть поєднуватися або змінюватися впродовж хвороби. Морфологічною основою

інфекційного перитоніту залишається периваскулярне і піогранульоматозне запалення з активною участю інфікованих моноцитів і макрофагів, а клінічна картина залежить від локалізації, поширеності та тяжкості уражень.

1.6. Сучасні принципи діагностики та диференційної діагностики інфекційного перитоніту котів

Прижиттєва діагностика інфекційного перитоніту котів має імовірнісний характер, оскільки універсального тесту для остаточного встановлення діагнозу не існує. Коронавірус котів широко циркулює також серед клінічно здорових тварин і в окремих випадках може тимчасово виявлятися поза межами кишечнику, а клінічні та лабораторні зміни за інфекційного перитоніту переважно неспецифічні [103, 270, 271, 278]. Молодий вік, утримання у групах котів або в умовах притулку, гарячка, втрата маси тіла, випіт, жовтяниця, абдомінальна лімфаденопатія, неврологічні й офтальмологічні прояви посилюють підозру на хворобу, однак жодна з цих ознак окремо не є специфічною [237].

Гематологічні та біохімічні показники допомагають оцінити ймовірність інфекційного перитоніту та визначити можливі альтернативні причини клінічних змін. Часто виявляють анемію, лімфопенію, нейтрофілію, гіперглобулінемію, гіпоальбумінемію, гіпербілірубінемію та знижене співвідношення альбуміну до глобулінів (А/Г) [237, 270, 301]. Низьке співвідношення А/Г саме по собі не підтверджує хворобу, але підвищує її діагностичну ймовірність, а збільшення цього показника під час лікування може відображати зменшення вираженості запального процесу [145, 153, 205].

Білки гострої фази відображають вираженість запалення, але не вказують на його причину. За інфекційного перитоніту котів часто підвищуються α1-кислий глікопротеїн і сироватковий амілоїд А (SAA), однак подібні зміни спостерігають і за інших запальних захворювань [128, 240, 242, 304]. Інші показники, зокрема параоксоназа-1, матрична металопротеїназа-9 (MMP-9) та інтерлейкін-8 (IL-8), поки мають переважно допоміжне або дослідницьке значення [165, 172, 197, 274].

Серологічне дослідження свідчить про попередній або поточний контакт тварини з коронавірусом котів, але не підтверджує розвиток інфекційного перитоніту. Навіть високий титр антитіл не є доказом хвороби, а негативний результат не дозволяє повністю її виключити. Тому серологічні дослідження доцільно використовувати переважно для оцінювання поширення коронавірусної інфекції у популяціях котів та як допоміжний компонент комплексної діагностики [86, 103, 271]. Виявлення антитіл у ліквор також не підтверджує реплікацію коронавірусу в центральній нервовій системі, оскільки їх концентрація залежить від рівня антитіл у крові та проникності гематоенцефалічного бар'єра [257].

За наявності порожнинного випоту оцінюють його зовнішній вигляд, концентрацію загального білка, кількість клітин і цитологічний склад. Для інфекційного перитоніту характерний багатий на білок випіт із невеликою кількістю клітин, серед яких переважають недегенеративні нейтрофіли та макрофаги, однак такі зміни не є специфічними. Проба Рівальта може бути корисною для диференційної діагностики, але її результат залежить від техніки виконання та умов зберігання зразка [112, 113]. Додаткові розрахункові показники випітної рідини, зокрема співвідношення активності лактатдегідрогенази до загальної кількості ядровмісних клітин (LDH/TNCC) та індекс випоту при інфекційному перитоніті котів, також слід оцінювати лише разом із клінічними та цитологічними даними [186, 206, 241]. Найбільшу діагностичну цінність має комплексна оцінка фізико-хімічних характеристик випітної рідини, її клітинного складу та результатів морфологічних і молекулярно-генетичних досліджень [28, 119, 258].

Діагностична цінність виявлення РНК коронавірусу котів значною мірою залежить від виду досліджуваного матеріалу. Позитивний результат ПЛР крові підтверджує наявність коронавірусної РНК, але сам по собі не є доказом інфекційного перитоніту котів, тому перевагу слід надавати випітній рідині та матеріалу з патологічно змінених органів або тканин [103, 270]. Найвищу чутливість кількісної ПЛР зі зворотною транскрипцією (ЗТ-кПЛР)

показано для випітної рідини, тоді як дослідження крові та сироватки було значно менш чутливим [81]. Високу діагностичну цінність молекулярного дослідження випоту підтверджено й в інших роботах, хоча результати залежать від методики, характеристик зразка та використаної тест-системи [185, 187, 300].

За невипітної форми інфекційного перитоніту найбільш інформативним є дослідження матеріалу, відібраного з патологічно зміненого органа або лімфатичного вузла. ЗТ-кПЛР мезентеріальних лімфатичних вузлів показала високу чутливість і специфічність [94]. За неврологічних проявів корисним може бути дослідження ліквору, хоча його чутливість залежить від характеру та локалізації уражень [80, 110]. За увеїту додаткову інформацію можуть дати цитологічне та молекулярне дослідження водянистої вологи передньої камери ока, однак інвазивний відбір такого матеріалу доцільний лише тоді, коли його результат може вплинути на подальшу діагностичну або лікувальну тактику [259].

Використання консервативних ділянок вірусного геному як мішеней для ампліфікації, а також мультиплексних систем може підвищувати аналітичну чутливість ПЛР. Тести, спрямовані на ділянку nsp14, дають змогу виявляти коронавірус котів і проводити його додаткову молекулярну характеристику [268]. Триплексна ЗТ-кПЛР також характеризується високою чутливістю та відтворюваністю, проте сам факт виявлення вірусної РНК цим методом не дозволяє відрізнити системне поширення коронавірусу від інфекційного перитоніту [296].

Мутації S-білка M1058L і S1060A не є специфічними для інфекційного перитоніту котів. Їх визначення може підвищувати специфічність, але водночас знижує чутливість дослідження [49, 107]. Ці варіанти виявляли також у котів без клінічного прояву хвороби, а M1058L тісніше пов'язана із системним поширенням коронавірусу котів, ніж безпосередньо з розвитком інфекційного перитоніту [142, 234]. Тому визначення таких змін S-білка має

лише допоміжне діагностичне значення і повинно оцінюватися разом із клінічними даними та з урахуванням виду досліджуваного матеріалу [49, 110].

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) дає змогу виявляти антиген коронавірусу котів у макрофагах уражених тканин і належить до найбільш специфічних методів підтвердження інфекційного перитоніту котів, однак потребує отримання біопсійного або патологоанатомічного матеріалу [103, 270]. Його інформативність залежить від досліджуваного органа та наявності характерних морфологічних уражень, зокрема у печінці, легенях, нирках, кишечнику та центральній нервовій системі [238, 261]. Патоморфологічні критерії інфекційного перитоніту котів розглядали також у контексті судово-ветеринарної експертизи [20].

Імуноцитохімічне дослідження (ІЦХ) є менш інвазивним, оскільки може виконуватися на клітинах випітної рідини, ліквору або аспіратів лімфатичних вузлів, проте його діагностична чутливість і специфічність більш варіабельні [104, 108, 109, 123, 139, 184]. Результат залежить також від способу підготовки та зберігання матеріалу [135]. Флуоресцентні методи виявлення вірусного антигену в клітинах демонструють обнадійливі результати, однак їх точність поки недостатня для використання як єдиного методу підтвердження хвороби [102].

Методи діагностичної візуалізації допомагають виявити патологічні зміни та визначити найбільш доцільну ділянку для відбору матеріалу. Ультразвукове дослідження дає змогу виявити випіт, збільшення лімфатичних вузлів і зміни внутрішніх органів, а рентгенографія корисна насамперед для виявлення плеврального випоту та оцінювання органів грудної порожнини [136]. За неврологічної форми хвороби МРТ допомагає встановити локалізацію уражень центральної нервової системи, однак жодна з виявлених змін не є специфічною лише для інфекційного перитоніту котів [75].

Алгоритми машинного навчання, що використовують сукупність клінічних і лабораторних показників, можуть бути допоміжними для диференціації інфекційного перитоніту від інших захворювань [92, 93].

Водночас їх точність залежить від характеристик вибірки, на якій проводили навчання моделі, тому перед широким клінічним застосуванням такі алгоритми потребують перевірки на незалежних групах тварин.

Диференційна діагностика залежить від форми хвороби та локалізації патологічного процесу. За наявності випоту насамперед виключають серцеву недостатність, неопластичні та септичні процеси й інші причини накопичення рідини. За уражень органів черевної порожнини необхідно виключати лімфому та інші новоутворення, а за неврологічних і офтальмологічних проявів інфекційні, запальні та неопластичні захворювання відповідних органів. Матеріал для дослідження обирають відповідно до локалізації ураження: випітну рідину, аспірат патологічно зміненого органа або лімфатичного вузла, ліквор чи водянисту вологу ока [29, 31, 271, 281].

В українських дослідженнях прижиттєву діагностику інфекційного перитоніту котів також розглядали як комплексну оцінку клінічних ознак і результатів лабораторних досліджень. Алексєєва та співавт. застосовували клінічне обстеження, гематологічні й біохімічні дослідження, оцінювання випітної рідини та пробу Рівальта [1]. У дослідженні Мельника та співавт. у 12 котів із випітною та невипітною формами хвороби поряд із дослідженням крові проводили цитологічне дослідження випоту з черевної та плевральної порожнин і пробу Рівальта. Автори підкреслили, що виявлені гематологічні та біохімічні зміни не є специфічними для інфекційного перитоніту і мають оцінюватися у сукупності з іншими результатами досліджень [202].

У клінічному випадку, описаному Ткачівським та співавт., у кота з тривалим запальним ураженням ротової порожнини виявлено лейкоцитоз із переважанням нейтрофілів, лімфопенію, зміни біохімічних показників крові та антитіла до коронавірусу котів. Водночас ПЛР-дослідження матеріалу зі слизової оболонки верхніх дихальних шляхів підтвердило наявність каліцивірусу. Сукупність отриманих результатів автори розцінили як імовірну невипітну форму інфекційного перитоніту, ускладнену супутньою каліцивірусною інфекцією, що продемонструвало складність діагностики за

наявності одночасних інфекційних процесів [31]. У подальшій роботі ці автори запропонували алгоритм диференційної діагностики випітної та невипітної форм хвороби, який передбачає послідовне оцінювання клінічних ознак, результатів лабораторних досліджень і діагностичної візуалізації. Автори наголошують, що жоден окремий лабораторний або інструментальний метод не забезпечує достатньої діагностичної точності, тому встановлення діагнозу має ґрунтуватися на сукупності отриманих даних [281].

Сучасний напрям молекулярної діагностики представлений роботою Галаєвої та співавторів, які розробили тест-системи зі зворотною транскрипцією для виявлення РНК коронавірусу котів, у тому числі методом ПЛР у реальному часі, та апробували їх під час дослідження клінічного матеріалу від 160 котів [6]. Водночас виявлення РНК коронавірусу підтверджує наявність вірусу в досліджуваному матеріалі, але саме по собі не є достатнім для встановлення діагнозу інфекційного перитоніту, тому результати молекулярного дослідження необхідно оцінювати з урахуванням клінічних ознак та виду відібраного матеріалу [6].

Отже, діагностика інфекційного перитоніту котів повинна ґрунтуватися не на результаті одного тесту, а на послідовній комплексній оцінці анамнезу, клінічних ознак, лабораторних та інструментальних змін і результатів дослідження найбільш інформативного для конкретного випадку біологічного матеріалу [207, 289, 302]. За наявності випоту саме він є пріоритетним матеріалом для подальшого цитологічного та молекулярного дослідження, а за його відсутності доцільно отримувати матеріал із патологічно змінених органів або лімфатичних вузлів.

1.7. Противірусна терапія інфекційного перитоніту котів

До появи противірусних препаратів прямої дії лікування інфекційного перитоніту котів було переважно паліативним. Застосування нуклеозидного аналога GS-441524, його метаболічних попередників (проліків), молнупіравіру та інгібіторів вірусної протеази істотно змінило прогноз хвороби й зробило досягнення стійкої ремісії можливим у більшості котів за

своєчасного початку та правильно підібраної схеми лікування [23, 166, 210, 272].

Після внутрішньоклітинного фосфорилювання молекула GS-441524 перетворюється на активний трифосфатний метаболіт, який порушує синтез вірусної РНК шляхом пригнічення РНК-залежної РНК-полімерази. Препарат пригнічував реплікацію коронавірусу котів in vitro, був ефективним у експериментально інфікованих тварин і мав фармакокінетичні властивості, що давали змогу застосовувати його один раз на добу [210]. Проспективне дослідження перорального застосування препарату показало швидке клінічне покращення, зниження вірусного навантаження та нормалізацію низки лабораторних показників [166]. У великих клінічних серіях виживаність котів, які отримували препарати на основі GS-441524, часто перевищувала 80–90 % [43].

Результати лікування препаратами на основі GS-441524 залежать від точності встановлення діагнозу, тяжкості хвороби, характеру та локалізації уражень, часу початку лікування, використаного препарату, фактичного вмісту діючої речовини, дози й тривалості терапії, а також критеріїв оцінювання ремісії. Так, у ретроспективному дослідженні 629 котів виживаність становила 94,12 %, а частота рецидивів 0,63 %. Гірший прогноз був пов'язаний зі старшим віком, неврологічною або змішаною формою хвороби, жовтяницею та анемією [27, 43]. У проспективному дослідженні 127 котів загальна виживаність становила 78 %, а найнижчий показник спостерігали у тварин із неврологічною формою хвороби [162].

За неврологічної форми інфекційного перитоніту необхідне досягнення достатньої концентрації противірусного препарату в центральній нервовій системі. У ранньому клінічному дослідженні нуклеозидний аналог GS-441524 забезпечував виражене покращення стану та тривалу ремісію, однак для котів із неврологічними ураженнями застосовували вищі дози, ніж за перебігу хвороби без ураження центральної нервової системи [79]. За невипітної форми з увеїтом застосування перорального аденозинового нуклеозидного аналога у

формі препарату «Mutian» супроводжувалося зменшенням запалення ока, покращенням зору, збільшенням маси тіла, зниженням концентрації глобулінів і підвищенням гематокриту [34]. У проспективному дослідженні 118 котів офтальмологічні зміни виявляли приблизно у 40 % тварин. Найбільш виражене покращення спостерігали протягом перших семи діб лікування препаратом на основі GS-441524, хоча у частини котів зберігалися залишкові хоріоретинальні ураження або клітинні елементи у склистому тілі [53]. Зменшення локалізованого піогранульоматозного ураження поперечної ободової кишки після 12-тижневого курсу лікування описано в окремому клінічному випадку [159].

Традиційна тривалість лікування 84 доби сформувалася на основі перших клінічних протоколів застосування нуклеозидного аналога GS-441524. У котів із випітною формою хвороби 42-добовий курс лікування препаратом на основі GS-441524 був не менш ефективним, ніж 84-добовий [308], а подальше спостереження також не виявило переваг довшого курсу [59]. В інших дослідженнях частина котів досягала клінічних і лабораторних критеріїв завершення лікування раніше ніж через 12 тижнів [150]. Отже, тривалість терапії доцільно визначати індивідуально з урахуванням клінічної відповіді та лабораторної динаміки, однак наявні дані не дають підстав вважати 42-добовий курс універсальним для всіх форм і ступенів тяжкості хвороби.

Ремдесивір є проліком аденозинового нуклеозидного аналога і в організмі котів зазнає перетворень з утворенням GS-441524 та активних фосфорильованих метаболітів [71]. Після внутрішньовенного введення ремдесивіру концентрація GS-441524 у крові може бути вищою, ніж після перорального застосування GS-441524, хоча між окремими тваринами спостерігаються значні відмінності [236]. У невеликому рандомізованому дослідженні ремдесивір і GS-441524 показали подібні результати лікування невипітної форми хвороби, однак кількість тварин була недостатньою для встановлення переваги одного препарату [55].

Молнупіравір в організмі перетворюється на N4-гідроксицитидин, який включається у вірусну РНК і спричиняє накопичення помилок під час її реплікації. Спочатку препарат застосовували переважно у котів із недостатньою відповіддю на GS-441524 або після рецидиву хвороби [243]. Надалі його ефективність було підтверджено також за первинного застосування. У клінічних дослідженнях молнупіравір забезпечував високу частоту ремісії та виживаності, а результати були порівнянними з результатами застосування препаратів на основі GS-441524 за умови належного підбору дози [235, 246]. У рандомізованому дослідженні ефективності лікування молнупіравіром шестимісячна виживаність становила 77 %, а коти з рецидивом повторно досягали ремісії після другого курсу лікування [64]. Високу ефективність молнупіравіру за випітної форми хвороби підтверджено також у ретроспективному дослідженні [262].

Молекула EIDD-1931 (N4-гідроксицитидин) є активним метаболітом молнупіравіру та безпосередньо бере участь у пригніченні реплікації вірусу. У невеликому проспективному дослідженні його застосування у котів з інфекційним перитонітом супроводжувалося клінічним покращенням у всіх тварин, які завершили лікування. Водночас у частини котів реєстрували тимчасову нейтропенію, підвищення активності аланінамінотрансферази, зміни вібрис та інші можливі побічні явища [155]. Оскільки молнупіравір після надходження в організм швидко перетворюється на N4-гідроксицитидин, саме концентрація цього активного метаболіту є найбільш інформативною для оцінювання фармакокінетики препарату [66].

Інгібітор 3C-подібної протеази GC376 пригнічує розщеплення вірусних поліпротеїнів і тим самим перешкоджає реплікації коронавірусу котів. Його клінічна ефективність була менш сталою, особливо за ураження центральної нервової системи, що пов'язують із недостатнім проникненням препарату до цієї ділянки [212, 218, 252]. Комбінація препаратів на основі GS-441524 і GC376 забезпечила виживання 45 із 46 котів після чотирьох тижнів лікування, у 43 тварин досягнуто клінічної нормалізації, а двом лікування продовжили

до 7–12 тижнів [189]. Однак у цьому дослідженні не було окремої контрольної групи, яка отримувала лише препарати на основі GS-441524, тому визначити самостійний внесок GC376 у результат лікування неможливо. У дослідженні противірусних засобів проти коронавірусу котів типу II у клітинній культурі окремі комбінації виявляли обмежений синергічний ефект, однак найвираженіше пригнічення вірусної транскрипції забезпечували окремі препарати, застосовані самостійно [74].

Імуномодулювальні препарати та лікарські засоби, спочатку розроблені для інших показань, мають значно слабшу доказову базу. Рекомбінантний інтерферон котів IFN-ω не збільшував виживаність у плацебо-контрольованому дослідженні [239]. Поліпреніловий імуностимулятор був пов'язаний із тривалим виживанням окремих котів із ймовірною невипітною формою хвороби, однак дослідження проводили без плацебо-контролю, а підтвердження діагнозу було обмеженим [173]. Антитіла до TNF-α котів запобігали прогресуванню хвороби у двох із трьох експериментально інфікованих тварин [83]. Адалімумаб у поєднанні з ітраконазолом також покращував стан частини експериментально інфікованих котів [84], проте результати таких невеликих експериментальних досліджень не дають підстав розглядати ці засоби як альтернативу більш поширеній і дослідженій противірусній терапії.

Ітраконазол пригнічував реплікацію коронавірусу котів in vitro, а в поєднанні з преднізолоном тимчасово зменшував вірусне навантаження та об'єм випоту. Також in vitro описано його посилення противірусної дії GS-441524 [82, 149, 263]. Водночас доказів для рутинного застосування ітраконазолу за інфекційного перитоніту котів недостатньо. Доксициклін також пригнічував реплікацію коронавірусу in vitro, але його клінічна ефективність не підтверджена [95]. Для мефлохіну вивчено фармакокінетичні властивості та високе зв'язування з білками плазми крові, однак переконливих даних щодо його клінічної ефективності за цієї хвороби немає [140, 303].

Противірусну активність у клітинних культурах також виявлено для 5-амінолевулінової кислоти, іміпраміну, екстрактів *Phallus indusiatus* та низки інших речовин, однак для більшості з них клінічна ефективність у котів не доведена [60, 62, 130, 146, 222, 265, 269, 297]. Системи зворотної генетики та інфекційні клони коронавірусу котів використовують для пошуку нових противірусних мішеней і вивчення механізмів формування стійкості вірусу до препаратів [124].

Підтримувальну терапію за інфекційного перитоніту котів призначають відповідно до клінічного стану тварини. Вона може включати корекцію дегідратації та електролітних порушень, харчову підтримку, протиблювотні й аналгетичні препарати, кисневу терапію, видалення клінічно значущого випоту та переливання крові за тяжкої анемії. Таке лікування доповнює, але не замінює противірусну терапію. Системні глюкокортикоїди не мають достатньої доказової бази для рутинного застосування, однак можуть бути обґрунтованими в окремих випадках, зокрема за тяжкого увеїту або вираженого запального ураження центральної нервової системи [23, 272].

Якість препаратів на основі GS-441524 має суттєве клінічне значення. Упродовж тривалого часу для лікування інфекційного перитоніту котів в усьому світі використовували незареєстровані препарати, що реалізовувалися як засоби «лише для дослідницького використання». Попри повідомлення про їх клінічну ефективність, фактичний вміст діючої речовини, її чистота та концентрація не завжди відповідали заявленим значенням [148, 157, 204, 208]. Це створює ризик як недостатнього, так і надмірного дозування.

Нуклеозидний аналог GS-441524 загалом добре переноситься, однак описано поодинокі випадки утворення уролітів і кристалічної нефропатії. Тому за тривалого лікування або застосування високих доз доцільно контролювати функціональний стан нирок і сечовидільної системи [39, 115]. Супутнє інфікування FeLV або FIV не виключає ефективності противірусної терапії, хоча може ускладнювати перебіг хвороби та впливати на віддалений прогноз [288]. Рецидив може бути пов'язаний із недостатньою дозою або

тривалістю лікування, низькою біодоступністю препарату, невиявленим ураженням центральної нервової системи або очей, порушенням режиму застосування чи зниженою чутливістю коронавірусу до препарату [64]. Поширеність противірусної резистентності наразі невідома, однак субтерапевтичні концентрації, використання препаратів із невизначеним вмістом діючої речовини та передчасне припинення лікування можуть створювати селективний тиск на вірусну популяцію [248].

У вітчизняній літературі питання сучасної противірусної терапії інфекційного перитоніту котів поки представлене обмежено. В літературі узагальнено світовий досвід застосування препаратів прямої противірусної дії, зокрема нуклеозидного аналога GS-441524, ремдесивіру, молнупіравіру та інгібіторів вірусної протеази, і відзначено суттєве покращення прогнозу хвороби після впровадження цих засобів у клінічну практику [23]. Водночас власні клінічні дослідження ефективності таких схем в Україні залишаються нечисленними.

Ефективність противірусної терапії оцінюють за клінічним станом тварини та динамікою лабораторних показників. Першими зазвичай відновлюються апетит, активність і нормальна температура тіла, тоді як зміни білкового обміну та інших лабораторних показників можуть нормалізуватися повільніше [37, 153, 272]. Лікування доцільно завершувати після досягнення стійкої клінічної ремісії, зникнення випоту, відсутності активних неврологічних та офтальмологічних ознак і вираженої позитивної лабораторної динаміки. Сучасні дослідження свідчать, що тривалість терапії може визначатися індивідуально і не обов'язково має становити 84 доби [150, 308]. За недостатньої відповіді на лікування необхідно насамперед переглянути правильність діагнозу, призначену дозу, дотримання режиму застосування, можливі порушення всмоктування та якість препарату. Противірусну резистентність доцільно розглядати лише після виключення цих причин [72, 122, 194, 264, 272].

Отже, найбільше клінічних даних щодо ефективності лікування інфекційного перитоніту котів накопичено для нуклеозидного аналога GS-441524 та спорідненого з ним ремдесивіру. Молнупіравір також має підтверджену клінічну ефективність як за первинного застосування, так і після невдачі або рецидиву попередньої терапії. Дані щодо молекули GC376 і комбінованих схем поки обмежені, а імуномодулюючі препарати та більшість нових засобів мають значно слабшу доказову базу [150, 272, 308].

1.8. Узагальнення з огляду літератури

Сучасні уявлення чітко розмежовують інфікування коронавірусом котів і розвиток інфекційного перитоніту. Виникнення хвороби пов'язують зі змінами властивостей вірусу, його здатністю ефективно реплікуватися у моноцитах і макрофагах, а також із порушеннями регуляції імунної відповіді інфікованої тварини [223, 255, 276]. Універсальної мутації, притаманної лише інфекційному перитоніту котів, не встановлено, а амінокислотні заміни M1058L і S1060A більшою мірою пов'язані із системним поширенням коронавірусу в організмі, ніж безпосередньо з розвитком хвороби [49, 234].

У патогенезі інфекційного перитоніту котів важливу роль відіграють реплікація вірусу, вроджена й набута імунна відповідь, порушення цитокінової регуляції та функції системи комплементу, а також ураження судин із розвитком периваскулярного запалення і піогранульоматозних змін [90, 132, 192]. Дані про участь Т- і В-лімфоцитів свідчать, що патогенез хвороби не обмежується лише інфікуванням і активацією макрофагів [46]. Українські патоморфологічні дослідження також підтвердили системний характер уражень, описано судинні, периваскулярні, запальні та дистрофічні зміни в легенях, печінці, нирках, селезінці, лімфатичних вузлах, міокарді, травному каналі та центральній нервовій системі [2, 14, 15, 16, 18, 32, 33, 158]. Випітна і невипітна форми, а також неврологічні, офтальмологічні та прояви, пов'язані з переважним ураженням окремих органів, не завжди існують відокремлено і можуть поєднуватися в однієї тварини [271].

Клінічні та лабораторні зміни за інфекційного перитоніту різноманітні й переважно неспецифічні. У хворих котів виявляють анемію, лімфопенію, гіпоальбумінемію, гіперглобулінемію, гіпербілірубінемію та зниження співвідношення альбуміну до глобулінів [7, 202].

Діагноз інфекційного перитоніту котів встановлюють на підставі сукупності анамнестичних, клінічних, лабораторних, інструментальних і спеціальних досліджень, оскільки жоден окремий показник, зокрема співвідношення А/Г, білки гострої фази, серологічні тести або проба Рівальта, не може самостійно підтвердити хворобу [103, 270]. Найбільш інформативним є дослідження матеріалу, отриманого безпосередньо з ділянки патологічного процесу, зокрема випітної рідини, аспіратів змінених органів або лімфатичних вузлів, а за неврологічних проявів ліквору. Дослідження крові для виявлення РНК коронавірусу має нижчу діагностичну цінність [80, 94, 110, 185]. Одним із найбільш специфічних способів підтвердження хвороби залишається виявлення антигену коронавірусу в макрофагах тканин із характерними морфологічними змінами методом імуногістохімії.

Українські дослідники в останні роки зосередились на розробці і апробації тест-системи зі зворотною транскрипцією для виявлення РНК коронавірусу котів, у тому числі методом ПЛР у реальному часі [6], обґрунтуванні необхідності поєднання клінічних даних, лабораторних показників і результатів діагностичної візуалізації, особливо у складних випадках із супутніми інфекціями або невипітною формою хвороби, для постановки діагнозу на інфекційний перитоніт котів [31, 281]. Таким чином, сучасний діагностичний підхід передбачає не пошук одного вирішального тесту, а послідовне накопичення взаємно узгоджених доказів на користь або проти діагнозу.

Противірусна терапія суттєво змінила прогноз інфекційного перитоніту котів. За узагальненими даними частка успішного лікування препаратами на основі нуклеозидного аналога GS-441524 становить близько 84,6 % [121], а молнупіравір продемонстрував ефективність як після недостатньої відповіді

або рецидиву попереднього лікування, так і за первинного застосування [64, 235]. Результат лікування залежить від форми та тяжкості хвороби, локалізації уражень, своєчасності початку терапії, правильно підібраної дози, тривалості лікування та якості препарату. У вітчизняній літературі сучасна противірусна терапія поки представлена переважно оглядовими роботами [23].

Порівнянна ефективність 42- і 84-добових курсів препаратів на основі нуклеозидного аналога GS-441524 у спеціально відібраних котів із випітною формою хвороби свідчить про можливість індивідуального визначення тривалості лікування залежно від клінічної та лабораторної відповіді [308]. Водночас ці результати не дають підстав вважати 42-добове лікування універсальним для всіх котів. Визначення вірусного навантаження в динаміці, фармакокінетичний контроль та критерії безпечного скорочення тривалості терапії потребують подальшої стандартизації [72, 264].

Аналіз української наукової літератури свідчить, що найбільш ґрунтовно в Україні досліджено патоморфологічні зміни за інфекційного перитоніту, тоді як епізоотологічний, молекулярно-генетичний, діагностичний і терапевтичний напрями тривалий час були представлені значно меншою кількістю робіт [22]. Упродовж останніх років з’явилися дослідження клініко-лабораторних проявів, молекулярного виявлення коронавірусу та комплексної прижиттєвої діагностики, однак дані про генетичну структуру вірусу в різних регіонах України, діагностичну цінність різних видів біологічного матеріалу та результати сучасної противірусної терапії все ще залишаються обмеженими. Обмеженість вітчизняних даних щодо цих напрямів [22] обґрунтовує необхідність комплексного дослідження поширення коронавірусу котів, клініко-лабораторних особливостей інфекційного перитоніту котів, виявлення вірусу у випітній рідині й матеріалі з патологічно змінених органів, молекулярно-генетичної характеристики українських варіантів коронавірусу та оцінювання ефективності сучасної противірусної терапії.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Схема проведення досліджень та характеристика клінічного матеріалу

Роботу виконували на базі факультету ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету, його лабораторних і клінічних підрозділів, ветеринарних клінік «Звіринополіс» і «Зоолюкс» (м. Київ), навчальної ветеринарної лікарні університету Ondokuz Mayıs University (OMU) (м. Самсун, Туреччина) у період з 2022 по 2026 роки. Для ретроспективного аналізу поширення коронавірусу котів використовували дані про результати досліджень у ветеринарній лабораторії «БАЛЬД» за 2019–2024 роки, додатково анкетували власників котів і практикуючих лікарів ветеринарної медицини. Основні власні клінічні спостереження, відбір біологічного матеріалу та дослідження застосування молнупіравіру проводили у клініці «Звіринополіс».

Дисертаційне дослідження виконували у шість послідовних етапів, що охоплювали епізоотологію коронавірусної інфекції котів, клініко-лабораторну та диференційну діагностику інфекційного перитоніту котів, молекулярно-генетичну характеристику коронавірусу котів і оцінювання ефективності противірусної терапії (рис. 2.1). Спостережні (обсерваційні) та ретроспективні складові дослідження описували з урахуванням методологічних принципів проведення і представлення ветеринарних досліджень, заснованих на ветеринарній клінічній документації [215, 283].

На першому етапі аналізували епізоотологічні особливості коронавірусної інфекції котів на основі ретроспективного аналізу двох окремих серій результатів лабораторних досліджень (експертиз лабораторії «БАЛЬД» (м. Київ)), власних ІФА та ІХА досліджень, аналізу результатів анкетування власників тварин. Формування вибірок, визначення джерел даних та опис обсерваційних складових виконували відповідно до принципів STROBE-Vet [215], а ретроспективні серії на основі ветеринарної та

лабораторної документації характеризували з урахуванням рекомендацій щодо досліджень, заснованих на ветеринарних клінічних записах [283].



Рис. 2.1 **Схема дисертаційного дослідження**

Перша серія результатів досліджень на коронавірусну інфекцію котів лабораторії «БАЛЬД» включала 6377 досліджень за період 01.2019–06.2023: 5442 дослідження крові на IgG до FCoV, 206 досліджень випітної рідини на IgG та 729 досліджень фекалій методом ПЛР. Друга серія охоплювала 3294 дослідження за 2023–2024 роки і також використовувалася для аналізу структури лабораторної діагностики за підозри на коронавірусну інфекцію котів та інфекційний перитоніт котів.

Власноруч методом ІФА дослідили сироватку 234 клінічно здорових безпритульних кішок і кішок із притулків з п’яти міст України: Суми, n=45; Миколаїв, n=48; Умань, n=48; Чернігів, n=45; Полтава, n=48.

Проведено анкетування власників 29 домашніх котів, серед яких у 23 тварин було проведено 31 дослідження методом ІХА: на IgG до FCoV у сироватці крові дослідили 11 тварин, на Ag до FCoV дослідили 20 тварин і у 8 тварин були виконані обидва ІХА-тести.

На другому етапі досліджень вивчали клінічні, лабораторні та морфологічні прояви інфекційного перитоніту котів, а також оцінювали діагностичне значення окремих показників та їх поєднання відповідно до сучасних принципів комплексної діагностики цієї хвороби [271, 278]. Для цього провели два ретроспективні спостережні дослідження на основі ветеринарної документації ветеринарної клініки «Зоолюкс» [215, 283]. Перше охоплювало клініко-лабораторні дані 85 котів з діагнозом інфекційного перитоніту котів, обстежених у період із січня 2020 до грудня 2024 року. Друге включало 135 клінічних випадків абдомінального випоту різної етіології, зареєстрованих із січня 2020 до грудня 2025 року.

У межах вибірки з 85 котів окремо проаналізували 22 випадки ексудативної форми інфекційного перитоніту за 2020–2024 рр., для яких були доступні результати дослідження випітної рідини. Оцінювали її фізико-хімічні властивості, концентрацію загального білка, співвідношення альбуміну до глобулінів та результати проби Рівальта [271, 278]. Із цієї групи у 15 випадках за той самий період були доступні результати цитологічного дослідження випітної рідини, під час якого оцінювали клітинний склад та морфологічні особливості клітин [271, 278].

Окремо проведено методичне демонстраційне дослідження на серії із семи котів, обстежених у ветеринарній клініці «Звіринополіс» упродовж 2024 року. Метою цієї серії було продемонструвати можливості цитологічного, патологоанатомічного та гістологічного досліджень у диференційній діагностиці інфекційного перитоніту котів, без формування статистичних

висновків за результатами цієї вибірки. У чотирьох тварин випітну рідину досліджували прижиттєво методом цитології [286], а у трьох випадках після загибелі тварин проводили патологоанатомічне та цитологічне дослідження. Патологоанатомічний розтин виконували за загальноприйнятими методиками [10], а гістологічну обробку матеріалу та оцінювання мікроструктурних змін здійснювали відповідно до методичних підходів, викладених у спеціальній літературі [9]. В одному з цих випадків додатково дослідили гістологічні препарати печінки та лімфатичних вузлів у лабораторії кафедри анатомії і гістології ім. П. О. Ковальського БНАУ.

Доступність і практичне використання методів діагностики інфекційного перитоніту котів у вітчизняній ветеринарній практиці додатково оцінювали шляхом опитування 41 практикуючого лікаря ветеринарної медицини з різних регіонів України, проведеного у квітні–травні 2026 року.

На третьому етапі проводили молекулярно-генетичні дослідження коронавірусу котів у зразках випітної рідини. Загалом у січні–травні 2026 року дослідили 22 зразки, отримані від котів, які проходили обстеження у ветеринарній клініці «Звірополіс». Із них 11 зразків були отримані від котів із клінічною підозрою на коронавірусний інфекційний перитоніт, а ще 11 від котів, у яких були встановлені інші діагнози. На першому етапі молекулярного дослідження РНК піддавали зворотній транскрипції з отриманням комплементарної ДНК (кДНК), яку використовували як матрицю для подальшого ПЛР-дослідження. РНК FCoV виявляли методом вкладеної ПЛР з ампліфікацією консервативної ділянки 3′-UTR відповідно до методичних підходів, описаних для ЗТ-ПЛР-діагностики коронавірусу котів [256]. Зразки, у яких було виявлено РНК FCoV, додатково досліджували на наявність субгеномної мРНК М-гена FCoV, для чого використовували підхід, запропонований Simons et al. [254], а також проводили генотипування вірусу за фрагментом S-гена методом вкладеної мультиплексної ПЛР [256]. Два отримані амплікони ділянки S-гена було відібрано для двонапрямного

секвенування методом Сенгера, яке виконували у ТОВ «EXPLOGEN» (Україна).

На четвертому етапі проведено ретроспективне спостережне дослідження на основі ветеринарної документації клініки «Зоолюкс» [215, 283]. Проаналізували 88 випадків інфекційного перитоніту котів, у яких упродовж 2020–2024 років для противірусної терапії застосовували нуклеозидний аналог GS-441524 у дозі 6-12 мг/кг підшкірно протягом 84 діб. Оцінювали клінічну форму хвороби, вихідні лабораторні показники, дозу і шлях введення препарату, тривалість лікування, динаміку лабораторних показників, досягнення ремісії, летальність, рецидиви та чинники, пов’язані з результатом лікування.

На п’ятому етапі оцінювали результати застосування молнупіравіру для лікування котів з інфекційним перитонітом у двох окремих дослідженнях, що відрізнялися за схемою. Перша частина являла собою ретроспективне порівняльне спостережне дослідження на основі ветеринарної документації навчальної ветеринарної лікарні Ondokuz Mayıs University (OMU) у м. Самсун, Туреччина [215, 283]. Проаналізували дані 60 котів, які проходили лікування упродовж 2023–2024 років, дані були надані доктором Ümit Özcan під час стажування авторки дисертації в університеті OMU за програмою Erasmus+. Із 60 тварин 25 отримували традиційну терапію, що включала преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально один раз на добу та пентоксифілін у дозі 10 мг/кг перорально двічі на добу, без застосування специфічного противірусного препарату, а 35 котів додатково отримували молнупіравір у дозі 12 мг/кг перорально двічі на добу. Результати лікування порівнювали за клінічними показниками, виживаністю та динамікою лабораторних показників.

Друга частина включала власне проспективне порівняльне клінічне спостереження з практичною апробацією двох схем противірусної терапії у 36 котів з інфекційним перитонітом, яких лікували у ветеринарній клініці «Звіриполіс» (м. Київ) упродовж 2025–2026 років. У 24 тварин молнупіравір застосовували як основний противірусний засіб протягом 84-денного курсу

лікування в дозі 15 мг/кг перорально двічі на добу, а 12 котів спочатку отримували нуклеозидний аналог GS-441524 у дозі 12 мг/кг підшкірно один раз на добу протягом 14 діб з подальшим переходом на молнупіравір у дозі 15 мг/кг перорально двічі на добу. У цій серії оцінювали практичну ефективність і переносимість обох схем, порівнюючи вихідні клініко-лабораторні характеристики тварин, частоту досягнення ремісії, швидкість клінічної відповіді, динаміку лабораторних показників та частоту небажаних явищ.

На шостому етапі узагальнили результати попередніх етапів дослідження та на їх основі розробили адаптовану до умов ветеринарної практики України схему прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів. Під час її формування враховували послідовний діагностичний підхід, рекомендований AAFP/EveryCat та European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD), а також фактичну доступність окремих методів діагностики у вітчизняній ветеринарній практиці [271, 278]. На підставі власних досліджень обґрунтували практичні рекомендації щодо діагностики інфекційного перитоніту котів та застосування для лікування препаратів на основі нуклеозидного аналогу GS-441524 і молнупіравіру.

Дисертаційна робота поєднувала епізоотологічні, серологічні, молекулярно-генетичні, цитологічні, патологоанатомічні та ретроспективні клінічні дослідження і власні клінічні спостереження. Матеріалом були результати лабораторних досліджень, сироватка крові, випітна рідина, патологоанатомічний матеріал, історії хвороби хворих на інфекційний перитоніт котів, анкети власників і ветеринарних лікарів. Власні лабораторні дослідження виконували у Науково-дослідній лабораторії імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень, на кафедрі анатомії і гістології ім. П.О. Ковальського, у секційному залі кафедри ветсанекспертизи, гігієни продуктів тваринництва та патологічної анатомії імені Й.С. Загаєвського, а також у клініці «Звірополіс» (м. Київ).

Зведені дані про кількість матеріалів та види досліджень наведені у Додатку А.

2.2 Епізоотологічні, серологічні та імунохроматографічні дослідження

Опитування та анкетування проводили у період з січня 2023 по січень 2025 року, добровільно анкетували власників 29 котів, обстежених у клініці «Звіриполіс» (м. Київ). Реєстрували вік, породу, стать, факт стерилізації, походження, чи був доступний вільний вигул, утримання одного або кількох котів у домогосподарстві, присутність у анамнезі діареї, блювання, зниження апетиту й млявості, їх тривалість і повторюваність, а також попереднє лабораторне підтвердження коронавірусної інфекції. Для аналізу використовували знеособлені дані за згодою власників.

Для оцінювання практичних підходів до діагностики ІПК серед вітчизняних ветеринарних лікарів у квітні–травні 2026 року анонімно анкетували 41 практикуючого лікаря ветеринарної медицини через Google Forms. Анкета містила 10 закритих і шкальованих запитань та поле для коментарів. Критерієм включення до аналізу була лікувально-діагностична робота лікаря з дрібними домашніми тваринами. Респонденти представляли переважно Київ та інші регіони України. Аналізували відомості про використання діагностичних методів, доступність молекулярних і морфологічних досліджень та практичні обмеження їх застосування.

Ретроспективний аналіз звітності про лабораторні дослідження у ветеринарній лабораторії «БАЛЬД». Для характеристики лабораторного виявлення FCoV і структури діагностичних призначень за підозри на інфекційний перитоніт котів використано дві окремі серії статистичної звітності ветеринарної лабораторії «БАЛЬД» (м. Київ). Перша серія лабораторних експертиз охоплювала період з 01.2019 до 06.2023 року і містила 6377 документів про дослідження біологічного матеріалу від котів. До неї увійшли 5442 дослідження сироватки або плазми крові на антитіла IgG до FCoV, 206 досліджень випітної рідини на антитіла IgG до FCoV методом ІФА та 729 досліджень фекалій на РНК FCoV методом ПЛР. Для кожного типу тестування реєстрували загальну кількість досліджень і кількість позитивних

результатів. Ця серія була використана для оцінки частоти виявлення лабораторних маркерів FCoV лише у клінічно відібраній популяції.

Другу серію лабораторних експертиз було сформовано зі статистичних звітів лабораторії за 2023-2024 роки. Вона включала 3294 лабораторні експертизи виявлення FCoV або обстеження котів з клінічною підозрою на ІПК. Кожне дослідження мало свій внутрішньолабораторний код, який далі наводиться в дужках. Аналізували монопрофільні дослідження: визначення IgG до FCoV у сироватці крові (ІК33), визначення IgG до FCoV у випітній рідині (ІК32) методом ІФА, встановлення РНК FCoV методом ПЛР у крові або фекаліях (ПЛР22). До комплексних досліджень належали: профіль для котів з підозрою на ексудативний ІПК (КК11), що включав дослідження випітної рідини, із визначенням IgG до FCoV, сироваткового амілоїду А та проведенням проби Рівальта, а також профілі для неексудативного (КК12), неврологічного (КК14) та офтальмологічного (КК17) перебігу. Додатково враховували лабораторні панелі, призначені котам з розладами травної, респіраторної та репродуктивної систем і з неспецифічними системними проявами.

Імунохроматографічні дослідження. Імунохроматографічне тестування 23 домашніх котів виконували в умовах ветеринарної клініки «Звіриполіс» (м. Київ) з січня 2023 року до січня 2025 року. Для виявлення антитіл до FCoV у сироватці крові застосовували експрес-тест VetExpert FCoV Ab, а для виявлення антигену FCoV у фекаліях – VetExpert FCoV Ag (VetExpert, Польща). Загалом виконано 31 дослідження: 11 тестів VetExpert FCoV Ab та 20 тестів VetExpert FCoV Ag, а у 8 тварин виконували обидва тести. Результати ІХА зіставляли з даними анкет власників тварин щодо умов утримання та інших епізоотологічних характеристик.

Імуноферментні дослідження. Крос-секційне серологічне дослідження проводили з серпня 2023 до серпня 2024 року за підтримки волонтерського проєкту «Кішка» ТОВ «Чотири Лапи Україна» (FOUR PAWS Ukraine). Досліджено 234 клінічно здорових безпритульних кішок та кішок із притулків

у п'яти містах України: Суми, n=45; Миколаїв, n=48; Умань, n=48; Чернігів, n=45; Полтава, n=48. Кров відбирали під час планових ветеринарних маніпуляцій, пов'язаних з рутинною стерилізацією кішок. Сироватку крові від кішок транспортували до Науково-дослідної лабораторії імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень БНАУ з дотриманням холодового ланцюга із застосуванням сухого льоду.

Антитіла до FCoV визначали методом імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору MEGA ELISA FCoV (MEGACOR Diagnostik GmbH, Австрія). Оптичну реєстрацію результатів проводили на аналізаторі StatFax-3200 (США). Постановку реакції та інтерпретацію результатів здійснювали відповідно до інструкції виробника. Серопозитивність визначали як частку позитивних результатів серед усіх досліджених зразків у відповідній вибірці.

2.3 Молекулярно-генетичні дослідження

Виявлення РНК FCoV, субгеномної мРНК та генотипування за S-геном. Молекулярно-генетичні дослідження виконували у Науково-дослідній лабораторії імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень БНАУ. Матеріалом були 22 зразки абдомінальної випітної рідини, отримані протягом 2026 року від котів, обстежених у ветеринарній клініці «Звіринополіс» (м. Київ). До вибірки включили 11 зразків від котів із клінічною підозрою на ексудативний ІПК та 11 зразків від котів з іншими патологічними станами, що супроводжувалися абдомінальним випотом.

Сумарні нуклеїнові кислоти виділяли з випітної рідини колоночним методом з використанням набору IndiSpin Pathogen Kit (INDICAL BIOSCIENCE, США, Cat. No. SP54106) відповідно до інструкції виробника. Для синтезу кДНК використовували Random Primer Mix (New England Biolabs, США, Cat. No. S1330S) і SuperScript III Reverse Transcriptase (Invitrogen, США, Cat. No. 18080085). У подальших ПЛР-дослідженнях використовували отриману кДНК. ПЛР проводили з OneTaq 2X Master Mix with Standard Buffer (New England Biolabs, США, Cat. No. M0482S). Праймери були синтезовані

компанією Macrogen (Південна Корея). Ампліфікацію виконували на термоциклері GeneAmp PCR System 2400 (Applied Biosystems, США).

На першому етапі в усіх 22 зразках проводили ампліфікацію консервативної 3′-нетрансльованої ділянки геному FCoV (3′-UTR). Зразки, позитивні за 3′-UTR, додатково досліджували на субгеномну мРНК M-гена. Дванадцять FCoV-позитивних зразків використовували для вкладеної мультиплексної ПЛР фрагмента S-гена з диференціацією FCoV типів I і II (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Праймери у молекулярно-генетичних дослідженнях FCoV

Мішень (етап)	**Праймер**	**Послідовність 5'→3'**	**Орієнтація праймера**	**Довжина продукту, п.н. (детекція)**
3′-UTR (I етап)	P205	GGCAACCCGATGTTTAAAACTGG	прямий	223
	P211	CACTAGATCCAGACGTTAGCTC	зворотний	
3′-UTR (II етап)	P276	CCGAGGAATTACTGGTCATCGCG	прямий	177
	P204	GCTCTTCCATTGTTGGCTCGTC	зворотний	
субгеномна мРНК M-гена	212	TAATGCCATACACGAACCAGCT	прямий	295
	1179	GTGCTAGATTTGTCTTCGGACACC	зворотний	
S-ген (I етап)	Iffs	GTTTCAACCTAGAAAGCCTCAGAT	прямий	376 (I тип)
	Icfs	GCCTAGTATTATACCTGACTA	прямий	283 (II тип)
	Iubs	CCACACATACCAAGGCC	зворотний	спільний I і II тип
S-ген (II етап)	nIffles	CCTAGAAAGCCTCAGATGAGTG	прямий	360 (I тип)
	nIcfs	CAGACCAAACTGGACTGTAC	прямий	218 (II тип)
	nIubs	CCAAGGCCATTTTACATA	зворотний	спільний I і II тип

Праймерні пари P205/P211 і P276/P204 використовували для двоетапної ампліфікації 3′-UTR за [129]. Субгеномну мРНК M-гена визначали праймерами 212 і 1179 за методичним підходом [254] та [256]. Для генотипування застосовували вкладену мультиплексну ПЛР S-гена за [36] у

модифікації [256]. FCoV типу I ідентифікували за специфічним продуктом 360 п.н., типу II – за продуктом 218 п.н.

В усіх випадках ПЛР реакційна суміш складалася із 12,5 мкл ПЛР-буфера, по 1 мкл кожного праймера, 3 мкл кДНК-матриці та деіонізованої води до 25 мкл. На другому етапі у протоколах вкладеної ПЛР у реакційну суміш вносили амплікон першого етапу у розведенні з деіонізованою водою 1:50.

Для ампліфікації кожного регіону застосовували відповідні температурні цикли (Табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Температурні режими ампліфікації фрагментів геному FCoV

Мішень	**Початкова денатурація**	**Дена-турація**	**Відпал**	**Елонгація**	**Кількість циклів**	**Кінцева елонгація**
3′-UTR (I етап)	94 °C, 15 хв	94 °C, 1 хв	55 °C, 1 хв	68 °C, 1 хв	35	68 °C, 7 хв
3′-UTR (II етап)	94 °C, 5 хв	94 °C, 1 хв	55 °C, 1 хв	68 °C, 1 хв	35	68 °C, 7 хв
Субгеномна мРНК M-гена	95 °C, 15 хв	94 °C, 1 хв	62 °C, 1 хв	68 °C, 1 хв	35	68 °C, 7 хв
S-ген (I етап)	94 °C, 15 хв	94 °C, 1 хв	50 °C, 1 хв	68 °C, 1 хв	35	68 °C, 7 хв
S-ген (II етап)	94 °C, 5 хв	94 °C, 1 хв	47 °C, 1 хв	68 °C, 1 хв	35	68 °C, 7 хв

Як позитивний контроль використовували кДНК зі збірної проби випотів від п'яти котів, у яких раніше було підтверджено FCoV методом ПЛР у лабораторіях «ГрінЛаб» (Одеса) та «БАЛЬД» (Київ). До кожної постановки ПЛР включали негативний контроль – деіонізовану воду для ПЛР.

Продукти ампліфікації візуалізували методом горизонтального електрофорезу у 2 % агарозному гелі в 1xTBE-буфері з етидієм бромідом. Електрофорез проводили за напруги 100 В протягом 35 хв. Амплікони

візуалізували за допомогою трансілюмінатора в ультрафіолетовому світлі з фотофіксацією. Для визначення розміру фрагментів їх положення в гелі порівнювали із шкалою 50 bp DNA Ladder (New England Biolabs, США, Cat. No. N3236L).

Секвенування та біоінформатичний аналіз. Із 12 ампліконів S-гена, типованих як FCoV типу I, випадковим чином відібрали два зразки від епізоотологічно не пов'язаних котів. Амплікони разом з відповідними праймерами передавали до ТОВ «EXPLOGEN» (Україна) для очищення та прямого двонаправленого секвенування за Сенгером. Секвенування було виконано на приладі Applied Biosystems 3100 Genetic Analyzer (США) із застосуванням BigDye v3 і полімеру POP-7, первинне визначення сигналів проводили алгоритмом KB 1.2. Для кожного амплікону на основі прямого і зворотного рідів формували консенсусну послідовність з урахуванням перекриття та показників якості нуклеотидних позицій.

Біоінформатичний аналіз проводили у програмному пакеті MEGA 12.1.2. (США). До порівняльної панелі включили 23 референтні послідовності з NCBI GenBank і дві отримані українські послідовності, загалом 25 нуклеотидних послідовностей. Множинне вирівнювання виконували алгоритмом MUSCLE [97], після чого видаляли ділянки праймерів. Основний вирівняний фрагмент S-гена містив 322 нуклеотидні позиції. Дві українські послідовності додатково порівнювали між собою інструментом NCBI BLASTn.

Попарні еволюційні відстані розраховували за двопараметричною моделлю Кімури (K2P) із pairwise deletion; стандартні похибки визначали бутстреп-методом з 1000 повторів [160]. Перед філогенетичною реконструкцією моделі нуклеотидних замін порівнювали за Bayesian Information Criterion. Для основного дерева використовували модель T92+G+I, визначену за мінімальним значенням BIC, та метод Maximum Likelihood. Неоднорідність швидкості замін моделювали гамма-розподілом і враховували частку інваріантних сайтів. Позиції з недостатнім покриттям обробляли

методом partial deletion з порогом 95 %, остаточне вирівнювання містило 310 позицій. Підтримку вузлів оцінювали 1000 бутстреп-повторами. Для укорінення використовували послідовність коронавірусу собак CCoV NTU336/F/2008 (GQ477367.1), а послідовність вірусу коронавірусного ентериту свиней TGEV virulent Purdue (DQ811789.2) включали як додаткову референтну послідовність. Стійкість топології перевіряли методом Neighbor-Joining з моделлю T92+G, partial deletion 95 % і 1000 бутстреп-повторами.

Для аналізу амінокислотних відмінностей на початку вирівнювання вилучали два нуклеотиди для відновлення рамки зчитування. Послідовності повторно вирівнювали MUSCLE у режимі Codons і транслювали за стандартним генетичним кодом. Кінцеве амінокислотне вирівнювання містило 105 позицій. Абсолютну нумерацію амінокислот визначали відносно S-білка FCoV типу I KU-2 (GenBank D32044.1).

Локальні нуклеотидні послідовності ділянки S-гена коронавірусу котів, отримані в результаті секвенування ампліконів, депоновано в GenBank під номерами PZ810242 (FCoV Kyiv-1) та PZ810243 (FCoV Kyiv-2).

2.4 Клініко-лабораторні дослідження

Ретроспективний аналіз клініко-лабораторних показників котів, хворих на ІПК та використання у діагностичних протоколах методів візуальної діагностики. Для оцінювання діагностичного значення рутинних лабораторних показників аналізували дані, отримані під час первинного обстеження котів до початку специфічної противірусної терапії. Основну вибірку становили 85 котів з ІПК, з яких 22 мали ексудативний, а 63 – неексудативний або змішаний перебіг, віком від 6 місяців до 5 років; серед них було 51 самець та 34 самки. Ці клінічні випадки були отримані з клінічної бази даних ENOT ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. Лабораторні показники були отримані на лабораторній базі клініки або за результатами досліджень у комерційних лабораторіях «БАЛЬД» і «Біософт», куди клініка направляла біологічні зразки. Окремо ретроспективно аналізували серію з 60 клінічних випадків котів з ІПК із навчальної

ветеринарної клініки університету OMU (м. Самсун, Туреччина) за 2023–2024 рр.

У біохімічному профілі враховували концентрацію загального білка, альбуміну, глобуліну, загального білірубіну, активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, а в окремих випадках – концентрацію сироваткового амілоїду А. Концентрацію глобулінів розраховували як різницю між концентрацією загального білка та альбуміну, а співвідношення альбуміну до глобулінів визначали за формулою:

$$A/Г = Alb/(TP - Alb)$$

де *Alb* – концентрація альбуміну, *TP* – концентрація загального білка.

Результати ультразвукового та рентгенологічного обстеження, зазначені у документації про клінічні випадки, аналізували і враховували у загальному алгоритмі діагностики ІПК. За допомогою ультразвукового дослідження оцінювалась наявність вільної рідини у черевній і грудній порожнинах, зміни у печінці, селезінці, нирках та абдомінальних лімфатичних вузлах. Реєструвалась лімфаденомегалія, зміни ехогенності паренхіматозних органів, медулярний обідок нирок та інші ознаки. Рентгенографія грудної та черевної порожнин враховувалась для підтвердження плеврального або абдомінального випоту та диференційної діагностики.

Окремо були ретроспективно проаналізовані 135 історій хвороби котів з абдомінальним випотом, яких лікували у 2020–2025 роках у клініці «Зоолюкс». Наявність випоту у пацієнтів підтверджувалась за результатами УЗД, рентгенографії, лапароцентезу або некропсії. Фінальні діагнози групували у етіологічні категорії: серцеві захворювання, неопластичні процеси, захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, ІПК, септичний перитоніт, гіпопротеїнемічні стани, травматичні ураження та випіт нез'ясованої етіології. Для кожної категорії визначали кількість і частку випадків.

Також ретроспективно аналізували результати досліджень 22 котів з ексудативним ІПК, яких лікували у клініці «Зоолюкс» у 2020-2024 роках.

Враховували відомості про макроскопічні властивості випітної рідини, концентрацію загального білка, співвідношення альбуміну до глобулінів та результат проби Рівальта.

Цитологічні, патологоанатомічні та гістологічні дослідження. Цитологічні дослідження проводили власноруч та вивчали результати цитологічних досліджень ретроспективно. У проаналізованій ретроспективно серії з клінічних випадків 22 котів з ексудативним ІПК, сформованій за даними ветеринарної клініки «Зоолюкс» (2020-2024 рр.), у 15 випадках були доступні відомості про результати цитологічного дослідження випітної рідини. Були проаналізовані відомості про відносний вміст нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів, оцінювали клітинність, морфологічний стан нейтрофілів, характер білкового фону та наявність бактеріальної мікрофлори. Цю серію досліджень використовували для кількісної характеристики типового клітинного складу випоту за ексудативного ІПК.

За власної участі проведено серію морфологічних досліджень семи котів з випітною рідиною і клінічною підозрою на ІПК, які проходили лікування у ветеринарній клініці «Звіринополіс» (м. Київ). У чотирьох котів зразки абдомінального випоту отримували прижиттєво шляхом лапароцентезу. Ще у трьох котів патологічний матеріал відбирали посмертно під час патологоанатомічного дослідження. Цитологічні, патологоанатомічні та гістологічні дослідження цієї серії виконували у лабораторії кафедри анатомії і гістології ім. П.О. Ковальського БНАУ.

Цитологічні препарати виготовляли з випітної рідини, мазків-відбитків та матеріалу тонкоголкової аспіраційної біопсії. Усі цитологічні препарати фарбували Лейкодіф-200. Мікроскопію виконували на Axiolar plus (Carl Zeiss) з окуляром ×10 та об’єктивами ×25/0,50, ×40/0,65 і ×100/0,25; мікрофотографії отримували камерою Sigeta MDC-200. Оцінювали клітинність препарату, переважний тип клітин, співвідношення нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів, ступінь дегенерації нейтрофілів, наявність реактивних або атипових клітин, білкового фону, фібрину, клітинного детриту та мікроорганізмів.

Патологоанатомічний розтин трьох котів проводили у 2024 році відповідно до загальноприйнятої методики ветеринарного патологоанатомічного дослідження [10]. Оцінювали кількість і характер порожнинного вмісту, стан серозних оболонок, внутрішніх органів і лімфатичних вузлів, наявність фібринозних нашарувань, гранульоматозних або вузлових утворень, некрозу, крововиливів, спайок, ознак гнійного запалення та неопластичних змін. У всіх трьох випадках виконували посмертне цитологічне дослідження випоту. У одному з випадків додатково проводили тонкоголкову аспірацію змінених лімфатичних вузлів та гістологічне дослідження печінки і лімфатичних вузлів. Фрагменти тканин фіксували у 10 % нейтральному формаліні, проводили стандартну гістологічну обробку з парафіновою заливкою, виготовляли зрізи та забарвлювали гематоксиліном і еозином [9].

Розроблення адаптованої схеми прижиттєвої діагностики ІПК проводили методом порівняльного аналізу та синтезу. Міжнародні рекомендації [271, 278] зіставляли з результатами власних клініко-лабораторних, цитологічних, патоморфологічних і молекулярно-генетичних досліджень та даними анкетування 41 ветеринарного лікаря щодо доступності методів в Україні. Діагностичні етапи ранжували від формування клінічної підозри на ІПК до дослідження патологічно релевантного матеріалу, надаючи пріоритет гематологічному й біохімічному дослідженню крові, УЗД, аналізу випоту, цитології та ПЛР у випоті або пунктаті патологічно змінених органів. Субгеномну мРНК М-гена розглядали як додатковий маркер реплікативної активності вірусу, а ранню відповідь на лікування нуклеозидним аналогом GS-441524 або молнупіравіром за дуже високої ймовірності хвороби – як критерій ex juvantibus на користь діагнозу ІПК.

2.5 Дослідження ефективності препаратів на основі нуклеозидного аналогу GS-441524 та препаратів молнупіравіру

Як засоби специфічної етіотропної терапії за інфекційного перитоніту котів застосовували низькомолекулярні противірусні сполуки прямої дії класу

нуклеозидних аналогів. Активний метаболіт ремдесивіру, 1'-ціано-заміщений аналог С-аденозину GS-441524, блокує РНК-залежну РНК-полімеразу. Молнупіравір (molnupiravir, міжнародна непатентована назва діючої речовини), синтетичні проліки N4-гідроксицитидину, індукує летальний вірусний мутагенез. Нуклеозидний аналог GS-441524 має статус експериментального препарату і не зареєстрований в Україні. Молнупіравір має медичну реєстрацію і схвалений для терапії COVID-19 у людей. Обидва препарати використовувались за протоколами off-label use за наявності письмової інформованої згоди власників тварин, адже їх ветеринарні зареєстровані аналоги на ринку України відсутні.

У дослідженнях використовували різні доступні на вітчизняному ринку комерційні форми зазначених діючих речовин. Препарати на основі GS-441524 представляли серії ін'єкційних та пероральних форм китайського виробництва: “SAK II” (SAK Lab, Китай; розчин для ін'єкцій у флаконах по 5,2 та 8,0 мл із концентрацією 16 і 20 мг/мл, таблетки по 20 та 40 мг), “Hero” / “Brave Cat” (Hero Pet Lab, Китай; розчин для ін'єкцій у флаконах по 8,0 мл з концентрацією 20 мг/мл та жувальні таблетки по 64 мг), “Mutian” / “Xraphconn” (Mutian Biotechnology Co., Ltd., Китай; розчин для ін'єкцій 17 мг/мл, капсули та пігулки по 50, 100 і 200 мг), а також розчини для ін'єкцій серій “Aala” та “Spark” (спеціалізовані біофармацевтичні лабораторії, Китай; флакони по 5,2–10,0 мл, 17,5–20 мг/мл). Використовували препарати молнупіравіру у формі капсул по 200 мг: “ЛАГЕВРІО™ / LAGEVRIO™” (Merck Sharp & Dohme (MSD) / Patheon Pharmaceuticals, реєстраційний номер в Україні UA/19184/01/01, наказ МОЗ України № 166 від 26.01.2022; продовжено дію наказом № 34 від 12.01.2026) та незареєстровані, але доступні до придбання препарати індійського виробництва “Molnuvir/Молнувір” (Sacred Leaves Pvt. Ltd.), “Molaz / Молаз” (Azista Industries), “Morovir/Моровір” (Bruck Pharma) та інші. За перорального використання препаратів терапевтичну дозу для тварин переносили в індивідуальні желатинові

мікрокапсули відповідно до маси тіла. Розрахунок дозувань здійснювали за еквівалентом чистої активної речовини.

Ретроспективне спостережне клінічне дослідження ефективності нуклеозидного аналога GS-441524. Ефективність етіотропної терапії з використанням експериментального препарату нуклеозидного аналогу GS-441524 оцінювали за даними обсерваційного ретроспективного дослідження клінічних випадків 88 котів з ІПК, які проходили лікування у ветеринарній клініці «Зоолюкс» у м. Київ впродовж 2020–2024 років. Джерелом даних були історії хвороби котів у системі управління клінікою ENOTE (Україна). До аналізу включали добре документовані випадки з клінічно і лабораторно обґрунтованим діагнозом на ІПК та доступними даними спостереження щонайменше протягом 4 тижнів від початку противірусної терапії.

У історіях хвороби реєстрували клінічну форму ІПК, дозу і шлях введення препарату на основі GS-441524, тривалість лікування, час до клінічного покращення, гематологічні та біохімічні показники до і після терапії, побічні дії, результат лікування та віддаленого спостереження. Фактичні дози нуклеозидного аналогу GS-441524 у групі становили 6-12 мг/кг один раз на добу; препарат вводили переважно підшкірно, у частини котів застосовували перорально. Типова тривалість курсу становила близько 84 діб. Після завершення лікування доступний період спостереження становив 3-12 міс.

Повною ремісією вважали зникнення клінічних ознак інфекційного перитоніту котів з позитивною динамікою маси тіла та лабораторних показників без необхідності продовження специфічної терапії. Рецидивом вважали повторну появу клінічних і лабораторних ознак хвороби після завершення курсу, що потребувала відновлення противірусного лікування. Окремо враховували летальні випадки і часткову клінічну відповідь.

Ретроспективне та клініко-експериментальне дослідження ефективності молнупіравіру. Для оцінювання ефективності молнупіравіру ретроспективно аналізували клінічні випадки 60 котів з діагнозом ІПК із

навчальної ветеринарної клініки університету OMU (м. Самсун, Туреччина) за 2023–2024 рр. Усі тварини мали клінічно обґрунтований та підтверджений діагноз ІПК. Коти були розподілені на дві групи відповідно до фактично застосованої терапії. Контрольну групу становили 25 тварин, які отримували традиційну терапію: преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально один раз на добу та пентоксифілін у дозі 10 мг/кг перорально двічі на добу. Дослідну групу становили 35 котів, яким застосовували молнупіравір у дозі 12 мг/кг двічі на добу перорально. У окремих випадках застосовували симптоматичну терапію. Для аналізу ефективності терапії використовували дані 0-ї, 15-ї, 30-ї та 60-ї доби лікування. Оцінювали виживаність, клінічний стан, гематологічні та біохімічні показники, А/Г співвідношення.

Окрему серію клінічних випадків аналізували під час власних клінічних спостережень 36 випадків ІПК у котів, яких лікували у ветеринарній клініці «Звірополіс» (м. Київ). Залежно від застосованої схеми специфічної противірусної терапії було сформовано дві групи. До групи монотерапії молнупіравіром включили 24 котів, які отримували молнупіравір як основний противірусний препарат від початку лікування і впродовж 84 діб. До групи послідовної терапії включили 12 котів, у яких лікування розпочинали підшкірним введенням нуклеозидного аналогу GS-441524 у дозі 12 мг/кг 1 раз на добу протягом 14 днів із подальшим переходом на пероральне застосування молнупіравіру у дозі 15 мг/кг двічі на добу до 84 доби.

Під час спостереження оцінювали клінічний стан, виживаність, апетит, активність, температуру тіла, масу тіла, наявність випоту, неврологічні та офтальмологічні прояви, час нормалізації температури та відновлення апетиту, тривалість противірусної терапії, клінічну ремісію і небажані явища. Лабораторну динаміку оцінювали на 0, 15, 30 та 84 день за доступними значеннями гемоглобіну, кількості лейкоцитів, загального білка, альбуміну, співвідношення А/Г, активності АЛТ та концентрації SAA. Один кіт з групи монотерапії молнупіравіром загинув на 16-ту добу лікування, тому його

результати враховували на 0 і 15 день, але не включали до розрахунків на 30 та 84 день.

Економічна оцінка схем противірусної терапії. Економічну оцінку проводили як спрощений аналіз прямих ветеринарних витрат з позиції власника тварини з використанням окремих елементів підходу Cost-of-Illness (COI) [147]. Структуру та представлення результатів економічної оцінки формували з урахуванням загальних принципів Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) [137]. До моделі включали вартість противірусних препаратів, первинної діагностики, планових клінічних оглядів, лабораторного та ультразвукового моніторингу, а для парентеральної терапії також включали витрати на підшкірне введення препарату. Транспортні витрати, витрати робочого часу власника, госпіталізацію, підтримувальну терапію та лікування небажаних явищ не включали через відсутність уніфікованих вихідних даних. Для стандартизованого порівняння витрат тривалість лікування для всіх схем приймали рівною 84 добам та передбачали однаковий обсяг контрольних діагностичних досліджень.

Порівнювали три варіанти специфічної противірусної терапії: монотерапію нуклеозидним аналогом GS-441524, монотерапію молнупіравіром та послідовне застосування нуклеозидного аналога GS-441524 з подальшим переходом на молнупіравір. Для розрахунку вартості послідовної схеми умовно приймали 16-добовий початковий курс парентерального застосування препарату на основі GS-441524 із подальшим пероральним застосуванням молнупіравіру до завершення 84-добового періоду лікування. Така тривалість початкового етапу використовувалася виключно для уніфікації економічних розрахунків і не означала, що всі 12 котів цієї групи фактично отримували нуклеозидний аналог GS-441524 протягом однакового періоду.

Отримані показники витрат зіставляли з фактичною частотою клінічної ремісії під час власних клінічних спостережень. Опубліковані дані щодо

ефективності препаратів на основі нуклеозидного аналога GS-441524 і молнупіравіру використовували для порівняння та інтерпретації власних результатів [166, 243, 246].

2.6 Методи статистичної обробки результатів

Статистичну обробку результатів проводили відповідно до загальних принципів статистичного аналізу ветеринарних досліджень [228] у Microsoft Excel, версія 2108, та відкритому програмному забезпеченні Jamovi, версія 2.6.44 (https://www.jamovi.org). Категоріальні дані подавали як абсолютну кількість і частку, n (%). Для кількісних показників оцінювали характер розподілу, нормальність перевіряли за критерієм Шапіро-Вілка. Дані з розподілом, близьким до нормального, подавали як середнє арифметичне та стандартне відхилення (M±SD), а за асиметричного розподілу використовували медіану із зазначенням діапазону. Мінімальний рівень статистичної значущості встановлювали на $p<0,05$.

Відмінності між частками у незалежних категоріальних вибірках оцінювали χ^2-критерієм Пірсона, а за малих очікуваних частот застосовували точний критерій Фішера. Для порівняння двох незалежних груп за кількісними показниками з розподілом, близьким до нормального, використовували t-критерій Велча, а за невідповідності параметричним припущенням U-критерій Манна–Уїтні. Для оцінювання змін показників у кількох послідовних точках спостереження застосовували критерій Фрідмана. Для парного порівняння показників одних і тих самих тварин у двох часових точках застосовували парний t-критерій або критерій Вілкоксона залежно від характеру розподілу різниць [228].

Для оцінки зв’язку категоріальних факторів із ремісією після застосування GS-441524 розраховували нескориговане відношення шансів (OR) та 95 % довірчий інтервал, а статистичну значущість оцінювали точним критерієм Фішера. Для порівняння виживаності у ретроспективному дослідженні котів, які отримували молнупіравір, розраховували відносний

ризик (RR) із 95 % довірчим інтервалом і застосовували точний критерій Фішера.

2.7 Дотримання вимог біоетики

Експериментального інфікування котів коронавірусом, навмисного відтермінування противірусного лікування або формування нелікованих контрольних груп у межах дисертаційної роботи не проводили. Клінічні, діагностичні та лікувальні маніпуляції виконували за ветеринарними показаннями в межах ветеринарної допомоги в умовах приватних ветеринарних клінік за згодою власників тварин. Для ретроспективних досліджень використовували деперсоніфіковані дані з ветеринарної документації. Прижиттєвий відбір випоту та інші інвазивні процедури проводили за клінічними показаннями в межах діагностичних процедур в умовах приватної ветеринарної клініки і за згодою власників. Учасники анкетувань брали у них участь добровільно і були повідомлені про мету анкетування.

Усі дослідження виконували з дотриманням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986, ETS № 123), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 № 3447-IV та Закону України «Про ветеринарну медицину та благополуччя тварин» від 04.02.2021 № 1206-IX. План дисертації був розглянутий і затверджений на засіданні Комітету з біоетики БНАУ (Протокол № 1/15 від 5 грудня 2022 року), як і результати завершеної роботи (Протокол № 1/23 від 17 серпня 2026 року).

Декларація використання інструментів штучного інтелекту. Для граматичної і стилістичної перевірки фінального тексту використовували генеративний інструмент ChatGPT (OpenAI), модель GPT-5.6 Sol. Отримані пропозиції перевірялися авторкою та використовувалися лише після критичного оцінювання. Наукові положення та висновки сформовані авторкою самостійно на основі опрацювання наукової літератури, проведених наукових досліджень та аналізу і узагальнення отриманих результатів.

РОЗДІЛ 3
ЕПІЗООТОЛОГІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ КОТІВ

3.1 Епізоотологічна характеристика поширення коронавірусу котів у різних популяціях котів

Поширеність коронавірусу котів в деяких регіонах України оцінювали за результатами кількох окремих досліджень, зокрема за часткою позитивних лабораторних результатів на коронавірусну інфекцію у лабораторії «БАЛЬД» за період 2019–2024 років, результатами власних серологічних та імунохроматографічних досліджень. Епізоотологічні характеристики коронавірусної інфекції визначали шляхом оцінки зв’язку поширення збудника з особливостями утримання тварин в домогосподарствах.

3.1.1 Аналіз поширеності коронавірусу у клінічній популяції котів за даними ветеринарної лабораторії «БАЛЬД»

За результатами ретроспективного аналізу встановлено структуру застосування тестів на виявлення коронавірусу котів у клінічній ветеринарній практиці та визначено частоту отримання позитивних результатів залежно від виду біологічного матеріалу і лабораторного методу. Аналіз проводили послідовно для двох серій даних, сформованих за різні часові періоди та з різним ступенем деталізації лабораторних призначень.

Перша серія включала 6377 лабораторних досліджень, виконаних у період з 01.01.2019 до 01.06.2023 р. Основну частину серії становили серологічні тести на виявлення антитіл IgG до FCoV у сироватці або плазмі крові: 5442 дослідження (85,3 %) від загальної кількості. Позитивний результат одержано у 2178 випадках, що становило 40,0 % (Табл. 3.1).

Серологічне дослідження випітної рідини проводилося значно рідше, воно становило лише 3,3 % загальної кількості лабораторних досліджень у зазначений період. Водночас саме для цієї категорії зафіксовано найбільшу частку позитивних результатів, зокрема антитіла IgG до коронавірусу котів виявили у 112 із 206 проб (54,4 %). Дослідження фекалій методом ПЛР

становили 11,4 % структури лабораторних досліджень і РНК FCoV було виявлено у 245 із 729 проб, що становило 33,6 %.

Таблиця 3.1

Структура та результати лабораторних досліджень на коронавірус котів у ветеринарній лабораторії «БАЛЬД» у період 01.01.2019–01.06.2023 р. (n=6377 досліджень)

Вид дослі-дження	**Дослі-джено, n**	**Частка у структурі досліджень, %**	**Позитивні результати, n**	**Позитивні результати, %**	**95 % ДІ**
Визначення IgG до FCoV у сироватці крові	5442	85,3	2178	40,0	38,5–41,5
Визначення IgG до FCoV у випітній рідині	206	3,3	112	54,4	47,5–61,1
ПЛР на антиген FCoV у фекаліях	729	11,4	245	33,6	30,2–37,1
Разом	**6377**	**100,0**	**2535**	**39,8**	–

Отримані результати вказують на значну поширеність лабораторних маркерів контакту котів із коронавірусом (серопозитивність) та його кишкового виділення. Водночас характер досліджуваного матеріалу принципово відрізнявся за діагностичним змістом: виявлення IgG у крові та

зразках випітної рідини характеризувало специфічну гуморальну відповідь, тоді як ПЛР-дослідження фекалій відображало наявність коронавірусу у кишковому тракті на момент дослідження. Тому позитивні результати цих категорій ми не розглядали як еквівалент кількості діагностованих випадків інфекційного перитоніту котів, а як показники поширеності коронавірусу котів.

Більш детальний аналіз структури лабораторних досліджень у лабораторії «БАЛЬД» проведено за даними 2023–2024 рр. У цей період було зареєстровано 3294 дослідження, пов'язані з визначенням інфікування котів коронавірусом або обстеженням котів із клінічною підозрою на коронавірусний інфекційний перитоніт. Загалом позитивний результат лабораторного тестування отримано у 1134 випадках (34,4 %). У 2023 р. було виконано 1817 досліджень, серед яких 722 були позитивними, що становило 39,7 %. У 2024 р. із 1477 виконаних досліджень позитивними були 412 (27,9 %). Таким чином, частка позитивних результатів у 2024 р. була на 11,8 відсоткового пункту нижчою порівняно з 2023 р.

Таблиця 3.2

Загальні результати лабораторних досліджень на коронавірус котів у ветеринарній лабораторії «БАЛЬД» за 2023-2024 рр. (n=3294 дослідження)

Рік	Досліджено, n	Позитивні результати, n	Позитивні результати, %
2023	1817	722	39,7
2024	1477	412	27,9
Разом	**3294**	**1134**	**34,4**

При цьому різниця у кількості позитивних результатів між роками характеризує саме структуру одержаних лабораторією результатів і не може безпосередньо інтерпретуватися як зниження поширеності коронавірусу серед котів або захворюваності на інфекційний перитоніт котів, оскільки склад

обстежених тварин, клінічні показання до направлення та співвідношення різних видів лабораторних досліджень залежали від направлення ветеринарними лікарями.

Аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що найбільш поширеним вибором ветеринарних лікарів залишався лабораторний тест на визначення антитіл IgG до коронавірусу котів у сироватці крові. За 2023–2024 рр. цей тест виконали 1651 раз, що становило 50,1 % від усіх проаналізованих лабораторних призначень. Позитивний результат отримано у 575 випадках (34,8 %). Серологічне дослідження випітної рідини було виконано у 275 випадках, серед яких позитивними були 106 (38,5 %). Молекулярно-генетичне дослідження методом ПЛР, що в межах лабораторної категорії ПЛР22 включало матеріал крові та фекалій, було виконано 335 разів, позитивний результат отримано у 141 випадку (42,1 %) (Табл 3.3).

Дані щодо комплексів лабораторних досліджень з внутрішньолабораторними шифрами КК11, КК12, КК14 та КК17 показали відмінності у частці позитивних лабораторних результатів залежно від клінічної картини. Найвищу частку позитивних результатів серед комплексів досліджень, безпосередньо запропонованих лабораторією для діагностики інфекційного перитоніту котів, зареєстровано для комплексу КК11, який застосовували у котів із випітною рідиною. Комплекс включав дослідження випітної рідини на IgG до коронавірусу котів, визначення показника SAA та пробу Рівальта. Із 107 досліджень позитивними були 64 (59,8 %). У 2023 р. позитивними були 48 із 61 дослідження (78,7 %), а у 2024 р. 16 із 46 (34,8 %).

Комплекс КК12 застосовували для обстеження котів із підозрою на неексудативну форму інфекційного перитоніту, із 183 проведених досліджень позитивними були 47 проб (25,7 %). Серед 177 досліджень, виконаних у межах неврологічного комплексу КК14, антитіла до коронавірусу котів виявлено у 35 випадках (19,8 %).

Таблиця 3.3

Структура лабораторних досліджень на коронавірус котів у ветеринарній лабораторії «БАЛЬД» за 2023–2024 рр. (n=3294 дослідження)

Код	Характер лабораторного дослідження	Досліджено, n	Частка від усіх досліджень, %	Позитивні, n	Позитивні, %
ІК33	IgG до FCoV у сироватці крові	1651	50,1	575	34,8
ІК32	IgG до FCoV в випітній рідині	275	8,3	106	38,5
ПЛР22	ПЛР на FCoV, кров/фекалії	335	10,2	141	42,1
КК11	Комплекс для ексудативної форми ІПК	107	3,2	64	59,8
КК12	Комплекс для неексудативної форми ІПК	183	5,6	47	25,7
КК14	Неврологічний комплекс	177	5,4	35	19,8
КК17	Офтальмологічний комплекс	15	0,5	4	26,7
КК25	Комплекс за розладів травної системи	82	2,5	31	37,8
КК21	Комплекс за респіраторного синдрому	163	4,9	39	23,9
КК20	Комплекс за патології репродуктивної системи	12	0,4	6	50,0

Продовження таблиці

Код	**Характер лабораторного дослідження**	**Досліджено, n**	**Частка від усіх досліджень, %**	**Позитивні, n**	**Позитивні, %**
КК3	Комплекс за неспецифічних системних проявів	79	2,4	23	29,1
КК22	Скринінг котів із притулків, розплідників та неперевірених джерел	68	2,1	17	25,0
КК13	Дослідження статусу тварини під час придбання	84	2,6	27	32,1
КК4	Базове дослідження перед в'язкою	56	1,7	16	28,6
КК5	Розширене дослідження перед в'язкою	7	0,2	3	42,9
Разом		**3294**	**100,0**	**1134**	**34,4**

За використання комплексу КК17, для пацієнтів із офтальмологічною патологією, позитивний результат щодо антитіл до коронавірусу котів встановлено у 4 із 15 досліджень (26,7 %).

Окрему групу становили комплекси лабораторних досліджень, які ветеринарні лікарі призначали з приводу інших клінічних синдромів. За гастроентерологічних симптомів позитивний результат на IgG до коронавірусу котів отримано у 31 із 82 проб (37,8 %), за респіраторного синдрому у 39 із 163 (23,9 %). Серед 12 досліджень тварин із патологіями репродуктивної системи позитивними були 6 (50,0 %), а серед 79 досліджень котів із неспецифічними системними проявами, зокрема анемією, жовтяницею та відмовою від корму, позитивний результат отримано у 23 випадках (29,1 %).

Серологічні дослідження на коронавірус котів застосовували також із профілактичною та скринінговою метою. Серед котів із притулків, розплідників та тварин з невідомим походженням серопозитивними були 17 із 68 тварин (25,0 %). Під час встановлення серопозитивності до коронавірусу перед придбанням тварини позитивні результати отримано у 27 із 84 випадків (32,1 %). У дослідженнях перед в’язкою позитивний результат за базовим комплексом зареєстровано у 16 із 56 випадків (28,6 %), а за розширеним комплексом у 3 із 7 (42,9 %).

Аналіз структури всіх 3294 лабораторних експертиз вказує на домінування серологічних методів серед усього спектру лабораторних досліджень лабораторії «БАЛЬД». Лише визначення IgG до коронавірусу котів у сироватці крові становило половину всіх досліджень, а ПЛР-дослідження крові та/або фекалій становили лише 10,2 %. Ще частину запитів складали комплексні панелі досліджень, у яких визначення антитіл до коронавірусу котів поєднували з іншими лабораторними показниками. Отже, значна частина лабораторної практики була спрямована на встановлення факту контакту тварини з коронавірусом або його виявлення в біологічному

матеріалі, а не на безпосередню етіологічну верифікацію інфекційного перитоніту котів.

Ретроспективне порівняння двох серій результатів лабораторних тестів також показало стабільно значну частоту серопозитивності у клінічній популяції котів. У першому періоді позитивні результати визначення IgG у крові становили 40,0 %, а у другій серії досліджень за 2023–2024 рр. 34,8 %. Для випітної рідини відповідні показники становили 54,4 % та 38,5 %.

Узагальнення результатів ретроспективного аналізу показало, що висока частка позитивних результатів у різних категоріях досліджень характеризує значну поширеність та циркуляцію коронавірусу котів в досліджуваній клінічній популяції. Водночас структура лабораторних призначень засвідчила значні пробіли у діагностиці інфекційного перитоніту котів та необхідність чіткого розмежування виявлення факту інфікування тварини коронавірусом у минулому та факту лабораторної верифікації клінічної підозри на інфекційний перитоніт котів, що було враховано під час подальшого формування комплексної схеми діагностики інфекційного перитоніту котів.

3.1.2 Епізоотологічна характеристика поширення коронавірусу котів у деяких регіонах України

Для встановлення поширеності коронавірусу кішок було проведено крос-секційне серологічне дослідження 234 клінічно здорових безпритульних кішок і кішок із притулків у п'яти містах України, яких піддавали стерилізації за волонтерською програмою.

За результатами досліджень сироватки крові методом ІФА антитіла до коронавірусу котів було виявлено у 138 із 234 досліджених кішок, що відповідало середній серопозитивності 58,9 %, 95 % ДІ 52,6–65,1 %. В середньому, більш ніж половина обстежених клінічно здорових тварин мала серологічні ознаки попереднього контакту з коронавірусом котів. При цьому рівень серопозитивності суттєво відрізнявся між групами тварин з різних міст (Табл. 3.4).

Найвищий рівень серопозитивності було встановлено серед кішок у м. Чернігів, де антитіла до коронавірусу котів виявили у 36 із 45 тварин (80,0 %). У м. Миколаїв та м. Умань показники серопревалентності були однаковими і становили 68,8 %, 33 позитивні зразки із 48 у кожному місті. У м. Полтава серопозитивними були 27 із 48 тварин (56,3 %). Найнижчий показник зафіксовано у м. Суми, де позитивний результат отримано лише у 9 із 45 тварин (20,0 %).

Таблиця 3.4

Серопозитивність до коронавірусу серед клінічно здорових безпритульних кішок та кішок із притулків у п'яти містах України за даними ІФА у період із серпня 2023 до серпня 2024 р. (n=234)

Місто	**Кількість проб сироватки крові, n**		**Серопозитивність, %**	**95 % ДІ**
	досліджено	**позитивних**		
Суми	45	9	20,0	10,9–33,8
Миколаїв	48	33	68,8	54,7–80,1
Умань	48	33	68,8	54,7–80,1
Чернігів	45	36	80,0	66,2–89,1
Полтава	48	27	56,3	42,3–69,3
Разом	234	138	58,9	52,6–65,1

За критерієм χ^2 Пірсона різниця між регіональними вибірками була статистично значущою (χ^2=40,41; df=4; p<0,001). Діапазон показників від 20,0 до 80,0 % свідчив про виражену територіальну неоднорідність серопозитивності до коронавірусу серед досліджених популяцій. При цьому всі тварини на момент відбору крові були клінічно здоровими, тому встановлена серопозитивність відображала контакт із коронавірусом котів і не була показником захворюваності на інфекційний перитоніт котів.

Отримані результати також продемонстрували, що великий відсоток серопозитивності до коронавірусу може бути у популяції котів без виражених

ознак захворюваності на коронавірусний ентерит або інфекційний перитоніт. Водночас статистично значуща різниця між містами не дозволяє розглядати досліджені популяції безпритульних кішок як епізоотологічно однорідні. Причини встановлених міжрегіональних відмінностей у межах цього дослідження окремо не визначали, але було встановлено середню серопревалентність популяції кішок на рівні 58,9 % (95 % ДІ 52,6–65,1 %).

Наступна частина дослідження була присвячена оцінці можливого зв'язку між умовами утримання домашніх котів та маркерами інфікування коронавірусом котів, який встановлювали за співставленням інформації, отриманої шляхом анкетування власників тварин та результатів ІХА-аналізу котів на антитіла та антиген FCoV. Загалом було проаналізовано анкети власників 29 котів. Найбільшу частку становили тварини віком 2–5 років. Більшість котів утримували без доступу до вулиці, але значна частина тварин походила з розплідників, вулиці або притулків. Майже половина досліджуваних котів утримувалася як єдина тварина в домогосподарстві, тоді як 42,3 % котів проживали разом з іншими котами в домогосподарстві.

За анамнестичними даними у значної частини тварин упродовж життя власники відзначали неспецифічні клінічні прояви ураження органів травлення, переважно епізоди короткочасної діареї. Однак такі анамнестичні дані не використовували як підтвердження інфікування коронавірусом котів, лише як припущення про можливе інфікування.

Для частини тварин проводили імунохроматографічне тестування (Рис. 3.1).

На антитіла до коронавірусу було обстежено 11 котів. У шести з них отримано позитивний, а у п'яти негативний результат. Таким чином, частка серопозитивних серед фактично досліджених на антитіла котів становила 54,5 % (6/11). На антиген FCoV у фекаліях було досліджено 20 котів, два позитивні результати відповідали частці 10,0 % (2/20). У восьми котів були доступні одночасно результати тестування на антитіла та антиген, що дозволило зіставити обидва маркери (Табл. 3.5).



Рис. 3.1 **Імунохроматографічні тести FCoV Ab та FCoV Ag виробництва компанії VetExpert (позитивні – 1,2; негативні – 3, 4)**

Таблиця 3.5

Результати ІХА-дослідження на антитіла та антиген коронавірусу котів у домашніх котів, яким виконано обидва тести у ветеринарній клініці «Звірополіс» у період 01.2023 – 01.2025 р. (n=8)

Профіль ІХА	Зразки, n	Частка, %
FCoV Ab+ / Ag+	2	25,0
FCoV Ab+ / Ag−	2	25,0
FCoV Ab− / Ag−	4	50,0
FCoV Ab− / Ag+	–	–
Разом	**8**	**100,0**

Таким чином, антитіла до коронавірусу були виявлені у чотирьох із восьми котів (50,0 %), у яких одночасно визначали обидва маркери. Антиген у фекаліях було виявлено у двох тварин (25,0 %), і в обох випадках результат поєднувався з наявністю антитіл. У половини обстежених котів, 4/8, не було виявлено антитіл або антигену коронавірусу.

Під час аналізу потенційних епізоотологічних факторів найбільш виражений зв'язок було встановлено для спільного утримання з іншими котами. Усі шість тварин із позитивним результатом дослідження на антитіла утримувались в домогосподарствах разом з іншими котами. Натомість серед п'яти серонегативних тварин чотири (80,0 %) утримувалися окремо. Встановлений зв'язок був статистично значущим за точним критерієм Фішера (p=0,0152).

Додатковим спостереженням було те, що обидва коти, у яких було виявлено антиген коронавірусу у фекаліях, також утримувалися разом з іншими котами.

Для інших досліджених характеристик, зокрема віку, статі, стерилізаційного статусу та доступу до вулиці, статистично значущого зв'язку з результатами тестування у цій групі не було встановлено.

Таким чином, крос-секційне дослідження встановило високий загальний рівень серопозитивності до коронавірусу серед клінічно здорових безпритульних кішок та кішок із притулків (58,9 %) із вираженими міжрегіональними відмінностями від 20,0 до 80,0 %. Попереднє дослідження домашніх котів додатково виявило статистично значущий зв'язок серопозитивності зі спільним утриманням кількох котів в одному домогосподарстві.

3.2. Клініко-лабораторна характеристика інфекційного перитоніту котів

За результатами ретроспективного аналізу клінічних випадків інфекційного перитоніту котів у клініці «Зоолюкс» (n=85) і клінічної серії з університетської ветеринарної клініки університету OMU (м. Самсун, Туреччина) (n=60) та власних досліджень у клініці «Звіриполіс» було досліджено гематологічні морфологічні та біохімічні показники, результати використання методів діагностичної візуалізації, фізико-хімічна та цитологічна характеристика випоту за ексудативної форми інфекційного перитоніту котів.

Також були проведені модельні прижиттєві цитологічні дослідження та патологоанатомічні дослідження трупів котів з метою методологічного обґрунтування диференційної діагностики ексудативного інфекційного перитоніту котів

3.2.1 Гематологічні, біохімічні та клінічні прояви інфекційного перитоніту котів

Клінічна картина інфекційного перитоніту котів була різноманітною і залежала від форми захворювання, локалізації уражень та наявності порожнинного випоту. У серії з 85 клінічних випадків, досліджених ретроспективно, 22 тварини мали ексудативний перебіг хвороби, а 63 були віднесені до випадків із переважно неексудативним перебігом, також клінічні прояви спостерігали під час власних клінічних спостережень.

До загальних клінічних проявів інфекційного перитоніту котів належали: пригнічення, зниження активності, погіршення або втрата апетиту, прогресуюче зменшення маси тіла та різний ступінь виснаження. У частини тварин спостерігали тривале або періодичне підвищення температури тіла, блідість видимих слизових оболонок, збільшення периферичних або внутрішньочеревних лімфатичних вузлів. За ураження печінки та жовчовивідних шляхів відзначали жовтяничність слизових оболонок і шкіри.

За неексудативного та змішаного перебігу клінічні прояви значною мірою визначалися локалізацією уражень. Поряд із загальним пригніченням, зниженням апетиту та втратою маси тіла спостерігали збільшення внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, патологічні зміни у печінці, селезінці та нирках, які підтверджували за допомогою ультразвукового дослідження (Рис. 3.2).



Рис. 3.2 **Загальний стан котів з неексудативною формою ІПК.** *А, Б – виражене виснаження та пригнічення тварин (оригінальні фото)*

За ексудативного перебігу найбільш помітною ознакою було накопичення рідини у черевній або грудній порожнині. Наявність абдомінальної випітної рідини супроводжувалася збільшенням об'єму живота, яке в окремих тварин було вираженим уже під час первинного клінічного огляду (Рис. 3.3). За накопичення рідини у плевральній порожнині спостерігали прискорене та утруднене дихання, а тяжкість респіраторних проявів залежала від об'єму випітної рідини.

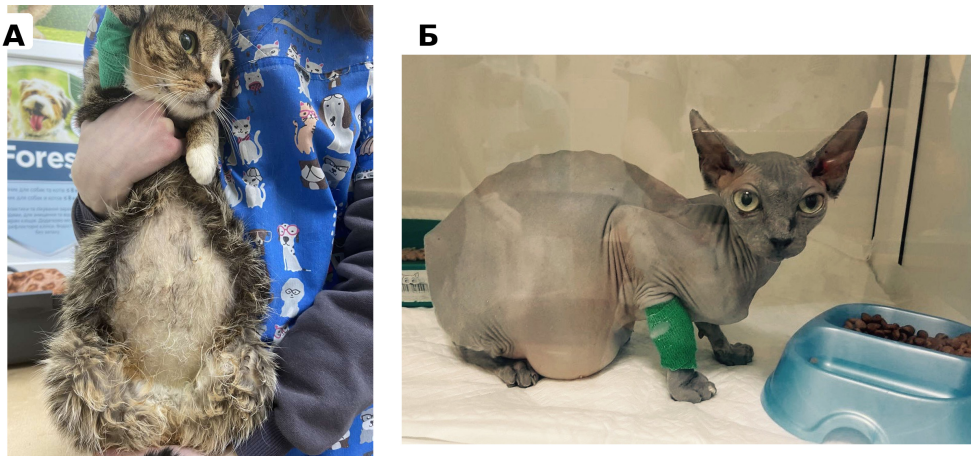


Рис. 3.3 **Клінічний вигляд котів з ексудативним ІПК.** *А, Б – виражене збільшення об'єму живота внаслідок накопичення абдомінального випоту (асцит) (оригінальні фото)*

Серед клінічних проявів, зафіксованих у котів з коронавірусним інфекційним перитонітом, в окремих випадках спостерігали офтальмологічні зміни. У представлених клінічних випадках реєстрували виражену анізокорію з візуальною різницею діаметра зіниць приблизно у 2–3 рази, а також звуження та нерівномірність контуру зіниці з епіфорою, сукупність останніх змін була сумісною з переднім увеїтом (Рис. 3.4).

За неврологічного ураження у котів спостерігали порушення координації рухів, атаксію, слабкість, тремор та інші розлади з боку центральної нервової системи. У частини тварин неврологічні й офтальмологічні прояви поєднувалися із системними ознаками захворювання.

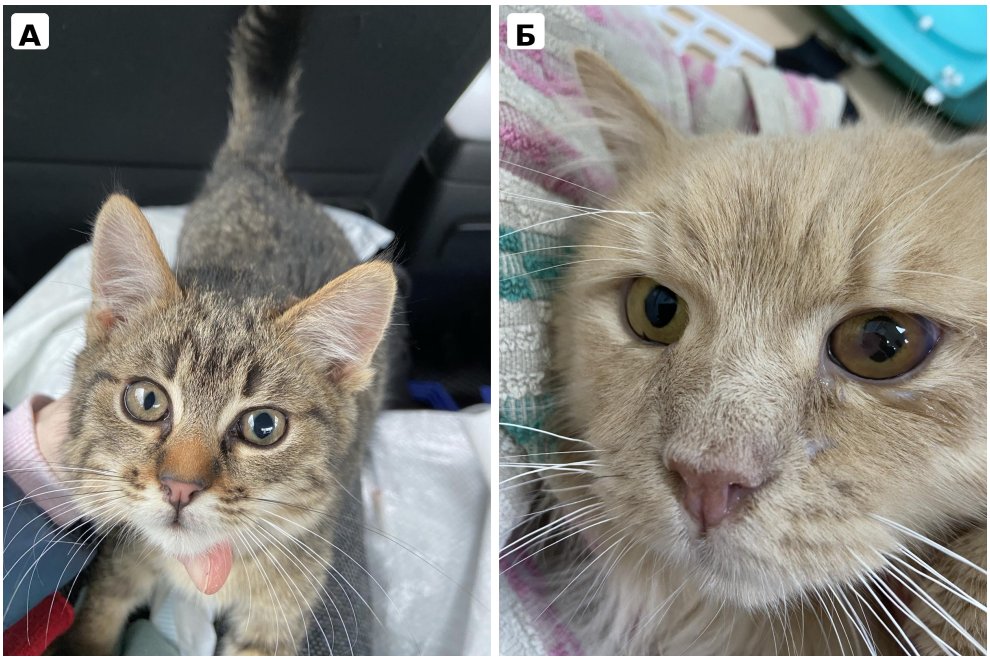


Рис. 3.4 **Офтальмологічні прояви у котів з ІПК. А** – *виражена анізокорія, візуальна різниця діаметра зіниць приблизно у 2–3 рази; Б – звуження та нерівномірність контуру зіниці, епіфора; зміни, сумісні з переднім увеїтом (оригінальні фото)*



Рис. 3.5 **Неврологічні прояви у котів з ІПК.** *А - порушення координації та вимушене положення голови; Б - порушення опороздатності тазових кінцівок (оригінальні фото)*

Таким чином, у власних клінічних спостереженнях інфекційний перитоніт котів проявлявся як системне захворювання з широким спектром клінічних ознак. Характер проявів залежав насамперед від наявності випоту та переважної локалізації патологічного процесу. Жодну з окремих клінічних ознак не використовували як самостійну підставу для встановлення діагнозу, а результати клінічного огляду визначали подальший напрям лабораторного та інструментального обстеження.

Морфо-біохімічні гематологічні показники за інфекційного перитоніту котів на етапі встановлення діагнозу. Для оцінки значення рутинних лабораторних показників у формуванні клінічної підозри на інфекційний перитоніт котів було проаналізовано результати досліджень крові, отримані у хворих тварин до початку специфічної противірусної терапії. Основна серія включала 85 клінічних випадків інфекційного перитоніту котів отриманих з клініки «Зоолюкс», серед яких 22 коти мали ексудативний перебіг захворювання, а 63 тварини були віднесені до підгрупи з переважно неексудативним або змішаним перебігом.

У дослідженій клінічній вибірці з 85 котів, хворих на коронавірусний інфекційний перитоніт, біохімічний профіль характеризувався насамперед змінами білкового обміну. Середня концентрація загального білка становила

84,6±15,3 г/л за діапазону 57,3–112,1 г/л, тобто перебувала на верхній межі референсного інтервалу, однак індивідуальні значення суттєво варіювали. Однією з найчастіших лабораторних змін було зниження співвідношення альбуміну до глобулінів. Середнє значення А/Г у сироватці крові становило 0,46±0,22 за індивідуальних значень від 0,23 до 0,76. На відміну від цього показника, маркери функціонального ураження гепатобіліарної системи характеризувалися значною міжіндивідуальною варіабельністю (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Біохімічні показники крові хворих котів до початку специфічної терапії у ретроспективній серії ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=85; для SAA n=26)

Показник	Середнє значення, M±SD	Діапазон min–max	Референсні значення*
Загальний білок, г/л	84,6±15,30	57,3-112,10	66-84
Альбумін, г/л	26,7±10,00	11,0-48,0	32-43
А/Г співвідношення у сироватці крові	0,46±0,22	0,23-0,76	0,8-1,5
Загальний білірубін, мг/л	4,12±6,15	0,03-22,05	0,0-1,0
АСТ, Од/л	118,5±156,40	13,1-640,20	17-48
АЛТ, Од/л	92,4±78,60	27,1-269,20	28-109
SAA, мкг/мл	95,9±81,90	9,5-200,00	1,89-18,53**

Примітки: * – за даними Cornell University College of Veterinary Medicine (USA); ** – за даними Giordano et al., 2004 [118].

Зміни показників, пов'язаних із функціональним станом гепатобіліарної системи, характеризувалися значною індивідуальною варіабельністю. Середня концентрація загального білірубіну становила 4,12±6,15 мг/л і перевищувала верхню межу референсного інтервалу, при цьому індивідуальні значення коливалися від 0,03 до 22,53 мг/л. Активність АСТ у середньому становила 118,5±156,4 Од/л за діапазону 13,1-640,2 Од/л, тоді як середня

активність АЛТ становила 92,4±78,6 Од/л за діапазону 27,1-269,2 Од/л. На відміну від АСТ, середнє значення АЛТ залишалося в межах наведеного референсного інтервалу, незважаючи на наявність окремих випадків значного підвищення активності ферменту.

Концентрація загального білірубіну та активність трансаміназ суттєво відрізнялися між окремими тваринами і не формували однорідного біохімічного профілю. Найбільшу варіабельність спостерігали для АСТ і загального білірубіну.

Окремо оцінювали концентрацію сироваткового амілоїду А (SAA) як показника гострої фази запалення. У котів, для яких були доступні результати цього дослідження, середня концентрація SAA становила 95,9±81,9 мкг/мл, а індивідуальні значення варіювали від 9,5 до 200,0 мкг/мл. Отримані значення переважно перевищували показники, наведені для клінічно здорових котів, однак широкий діапазон результатів свідчив про суттєву індивідуальну варіабельність прояву відповіді гострої фази запалення. З огляду на невелику кількість спостережень (n=26), SAA у цьому дослідженні розглядали як додатковий лабораторний показник.

Для розширення оцінки гематологічного профілю на момент встановлення діагнозу додатково було ретроспективно проаналізовано серію з 60 клінічних випадків інфекційного перитоніту котів з навчальної ветеринарної клініки університету OMU (м. Самсун, Туреччина) за 2023-2024 рр. Оцінювали морфоло-біохімічні гематологічні показники тварин у день встановлення діагнозу до початку лікування.

У вихідній базі клінічних записів для всіх 60 котів були доступні дані щодо кількості лейкоцитів, абсолютної кількості лімфоцитів, гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів, загального білка, альбуміну та А/Г (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Гематологічні та біохімічні показники хворих котів до початку лікування за даними серії клінічних випадків з ветеринарної клініки університету OMU (м. Самсун, Туреччина) 2023-2024 рр. (n=60)

Показник, од. виміру	**Середні значення, M±SD**	**Діапазон min–max**	**Референсні значення***
Лейкоцити, ×10⁹/л	13,6±6,6	2,1–29,4	5,1-16,2
Лімфоцити, ×10⁹/л	2,1±2,3	0,3–11,0	1,2-6,8
Гемоглобін, г/л	98,6±16,1	71,0–140,0	109-157
Гематокрит, %	28,0±4,9	19,0–41,0	31-48
Тромбоцити, ×10⁹/л	232,5±114,0	21–531	195-624
Загальний білок, г/л	87,5±12,6	61,0–111,0	66-84
Альбумін, г/л	25,3±3,4	20,0–34,0	32-43
Співвідношення А/Г	0,42±0,11	0,26–0,92	0,8-1,5

* – за даними Cornell University College of Veterinary Medicine (USA);

В іншій серії клінічних випадків з ветеринарної клініки університету OMU (м. Самсун, Туреччина) (n=60) гематологічні показники хворих тварин характеризувалися значною індивідуальною варіабельністю. Кількість лейкоцитів коливалася більш ніж у 14 разів, від 2,1 до 29,4×10⁹/л, а абсолютна кількість лімфоцитів від 0,3 до 11,0×10⁹/л. Аналогічно широким був діапазон кількості тромбоцитів, від 21 до 531×10⁹/л. Отже, жоден із цих показників не формував однорідного гематологічного патерну, придатного для використання як ізольований критерій інфекційного перитоніту котів.

Показники еритроцитарної ланки були менш варіабельними. Середня концентрація гемоглобіну становила 98,6±16,1 г/л, а середній гематокрит 28,0±4,9 %. Водночас індивідуальні значення гематокриту коливалися від 19 до 41 %, що демонструвало суттєві відмінності ступеня змін еритроцитарного профілю між окремими пацієнтами.

Більш однорідним виявився білковий профіль. Середня концентрація загального білка становила 87,5±12,6 г/л, тоді як альбуміну 25,3±3,4 г/л. Унаслідок такого співвідношення середній А/Г становив 0,42±0,11. Водночас діапазон А/Г від 0,26 до 0,92 вказує на те, що цей показник, попри його найбільшу інформативність, недоцільно використовувати окремо від інших даних пацієнта. Показовим був розподіл тварин за величиною А/Г. Лише 45,0 % котів мали А/Г нижче 0,40. Ще у 48,3 % тварин значення А/Г перебувало в інтервалі 0,40–0,60. Таким чином, 93,3 % досліджених тварин мали А/Г ≤0,60, однак використання для уточнення діагнозу на інфекційний перитоніт котів жорсткого порога <0,40 охопило б менше половини цієї клінічної серії (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Розподіл хворих котів за початковим значенням А/Г у ретроспективній серії ветеринарної клініки університету OMU (м. Самсун, Туреччина) 2023-2024 рр. (n=60)

Значення А/Г	Кількість котів, n	Частка, %
<0,40	27	45,0
0,40–0,60	29	48,3
>0,60	4	6,7
Разом	60	100,0

Зіставлення показників вищенаведених двох ретроспективних клінічних серій показало спільну закономірність, яка виражалась у тому, що зменшення нижче 0,8 співвідношення А/Г було одним із найбільш послідовних лабораторних маркерів інфекційного перитоніту котів. У ретроспективній серії випадків у клініці «Зоолюкс» середнє значення А/Г становило 0,46±0,22, а у серії випадків з ветеринарної клініки університету OMU – 0,42±0,11, при цьому значна частина пацієнтів не відповідала поширеному у клінічній практиці умовному діагностичному критерію інфекційного перитоніту котів – пороговому показнику співвідношення А/Г <0,40.

Отримані результати вказують, що рутинні гематологічні морфологічні і біохімічні показники доцільно використовувати як перший лабораторний рівень формування підозри на інфекційний перитоніт котів. Зміни лейкограми, еритроцитарних показників, трансаміназ або загального білірубіну характеризувалися значною варіабельністю. Найбільш послідовними були зміни білкового профілю, передусім зменшення співвідношення альбумінів до глобулінів, проте і цей показник не був абсолютно достатнім для остаточного встановлення діагнозу.

Результати ультразвукової та рентгенографічної візуалізації. За даними історій хвороби тварин з клініки «Зоолюкс» (n=85) методи діагностичної візуалізації становили важливий компонент комплексного обстеження котів із підозрою на інфекційний перитоніт котів (Рис. 3.6-3.9).

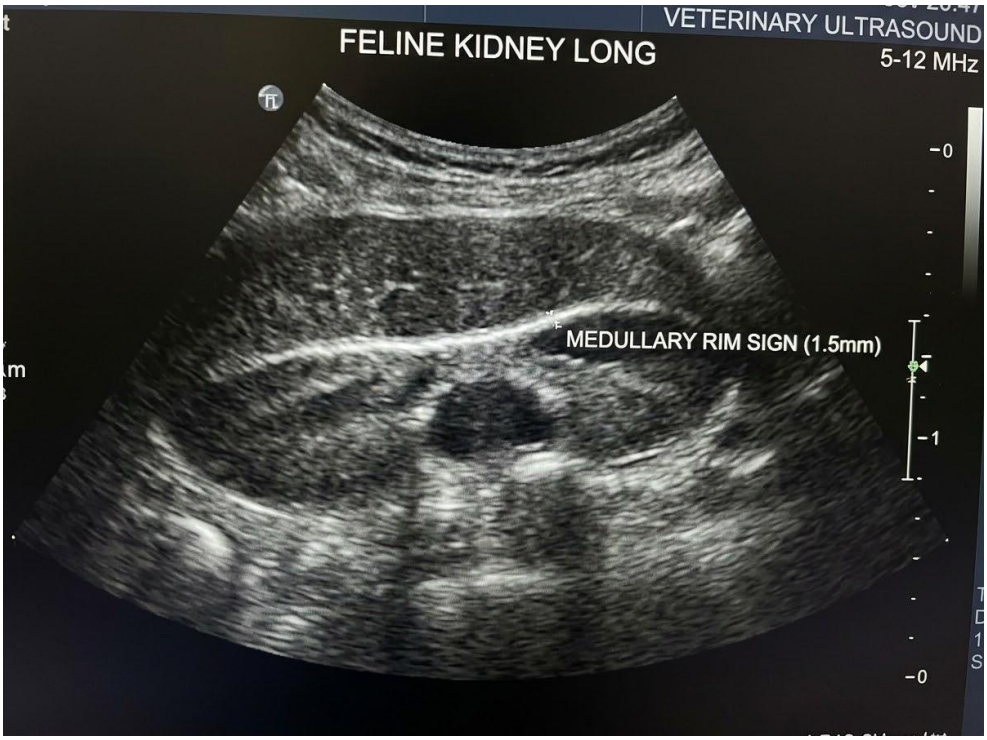


Рис. 3.6 **Ультрасонограма нирки кота в поздовжній проекції** *(збережена кортико-медулярна диференціація на тлі дифузного підвищення ехогенності кіркового шару, чіткий, симетричний гіперехогенний парамедулярний обідок завтовшки 1,1–1,7 мм, який проходить точно вздовж межі між кірковою та мозковою речовиною)*

Найбільше діагностичне значення мало ультразвукове дослідження черевної порожнини, яке застосовували у всіх доступних клінічних випадках 22 котів з ексудативним перебігом інфекційного перитоніту котів. Основною ознакою у цій групі було виявлення вільної рідини у черевній порожнині. У частини тварин одночасно виявляли зміни селезінки, абдомінальних лімфатичних вузлів і нирок. Описані зміни включали спленомегалію з множинними дрібними гіпоехогенними включеннями розміром близько 1–3 мм, виражене збільшення мезентеріальних і порожньокишкових лімфатичних вузлів, які в окремих випадках досягали 18,5–39,5 мм, та гіперехогенний парамедулярний обідок нирок товщиною 0,8–2,0 мм (Рис. 3.6-3.7).



Рис. 3.7 **Ультрасонограма селезінки кота з ознаками піогранулематозного спленіту** *(виражена спленомегалія, потовщення до 14,5–16,3 мм, множинні, дифузно розсіяні дрібні гіпоехогенні вогнища діаметром 1,5–3,2 мм із нечіткими контурами)*

Особливо важливими результати УЗД були у котів із переважно неексудативним або змішаним перебігом хвороби, у яких відсутність доступного порожнинного випоту обмежувала можливості безпосереднього дослідження випітної рідини. У цій групі (n=63), найбільш поширеною

ознакою, виявленою під час УЗД, була мезентеріальна лімфаденопатія, яку реєстрували у 85 % випадків. Спленомегалію з дифузними або вогнищевими змінами паренхіми виявляли у 78 %, а гіперехогенний парамедулярний обідок нирок у 65 % випадків (Табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Основні ультразвукові зміни у котів із переважно неексудативним або змішаним перебігом хвороби у серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=63)

Ознака виявлена на УЗД	**Частота виявлення, %**
Мезентеріальна лімфаденопатія	85
Спленомегалія з дифузними або вогнищевими змінами паренхіми	78
Гіперехогенний парамедулярний обідок нирок	65

Одночасне виявлення змін абдомінальних лімфатичних вузлів, селезінки та нирок підвищувало обґрунтованість клінічної підозри на інфекційний перитоніт котів. Водночас жодна з цих ознак, отриманих в результаті УЗД, не мала самостійного підтверджувального значення, оскільки подібні зміни можуть спостерігатися також за інших системних запальних і неопластичних захворювань.

Рентгенографічне дослідження мало переважно допоміжне значення. У котів із підозрою на ексудативну форму інфекційного перитоніту його застосовували насамперед для виявлення плеврального випоту та оцінки стану органів грудної порожнини, зокрема середостіння. Рентгенографію використовували також для підтвердження наявності вільної рідини у поєднанні з іншими методами діагностики. Окремого кількісного аналізу рентгенографічних змін у досліджених тварин не проводили (рис. 3.8, 3.9).

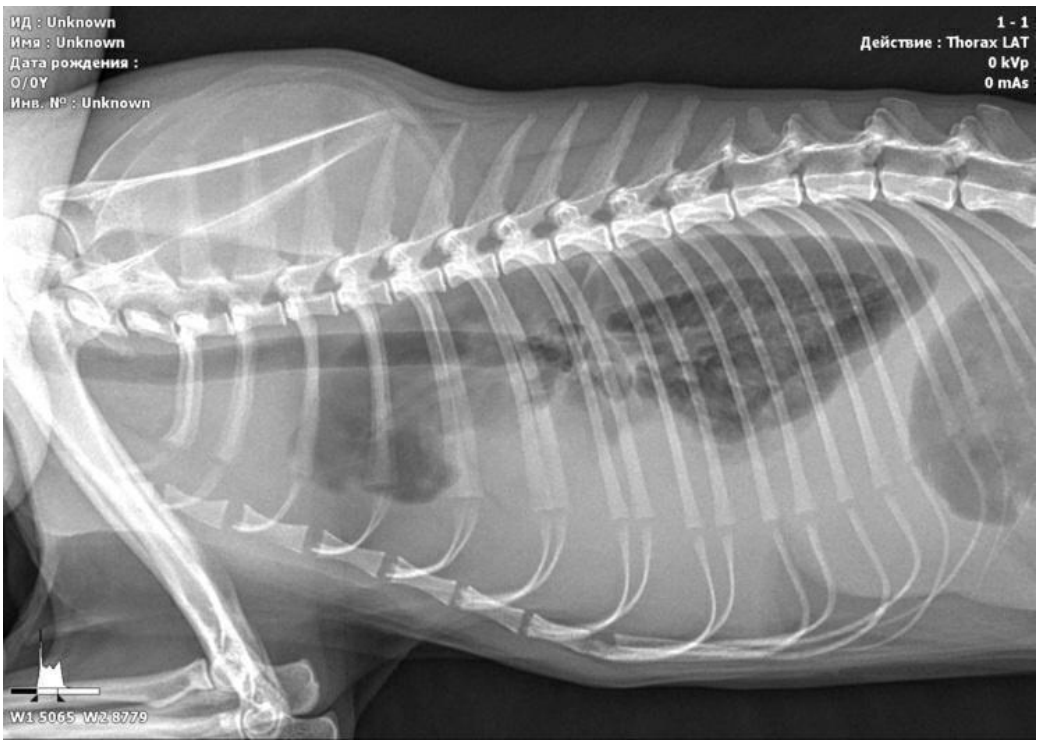


Рис. 3.8 **Латеральна рентгенограма грудної порожнини кота з гідротораксом** *(значна кількість рідини у плевральній порожнині за відсутності кардіомегалії).*

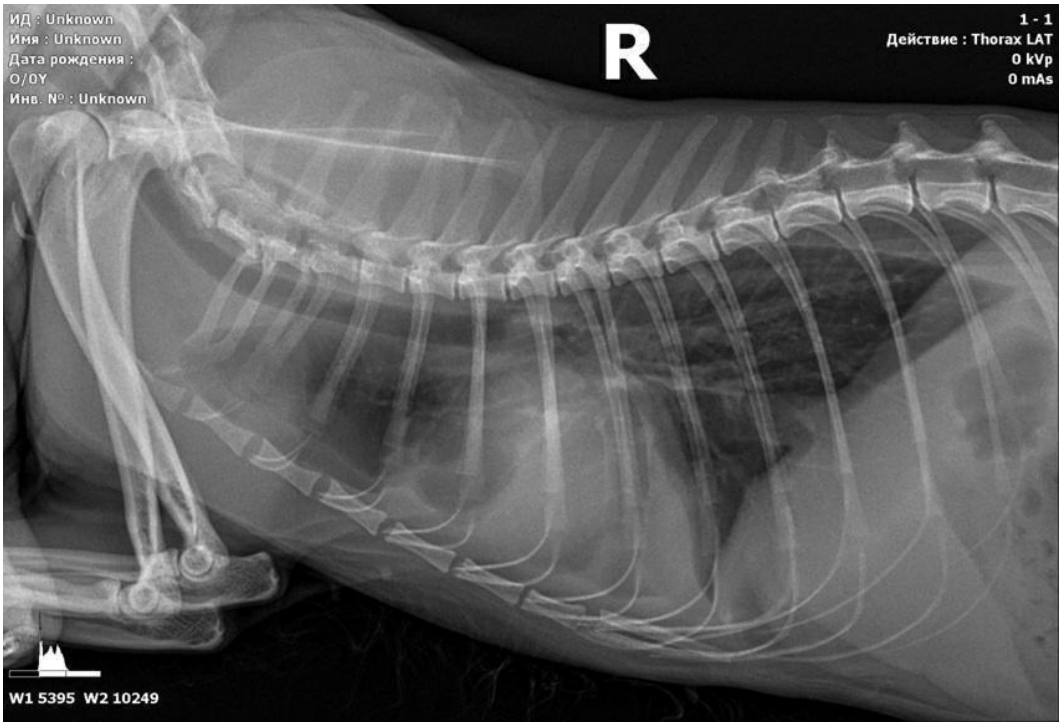


Рис. 3.9 **Латеральна рентгенограма грудної порожнини кота з незначним гідротораксом та легеневими змінами** *(дифузний неструктурований інтерстиційний патерн, невелика кількість вільної рідини у лівій плевральній порожнині)*

Отримані результати свідчать, що методи діагностичної візуалізації під час постановки діагнозу виконували різні функції залежно від клінічної форми інфекційного перитоніту котів. За ексудативного перебігу першочерговим завданням застосування методів візуальної діагностики було виявлення та локалізація випоту з подальшим відбором матеріалу для дослідження, тоді як за відсутності випоту УЗД набувало більшого значення для виявлення системних структурних змін і локалізації потенційно уражених органів. Таким чином, результати візуалізації становили наступний після клініко-лабораторної оцінки етап встановлення діагнозу, але потребували подальшої верифікації іншими методами.

3.2.2 Діагностичне значення дослідження випітної рідини у котів з підозрою на інфекційний перитоніт

Наявність випітної рідини у черевній порожнині була поширеною клінічною ознакою різних патологічних станів. Ретроспективний аналіз 135 клінічних випадків із підтвердженим накопиченням рідини у черевній порожнині з клініки «Зоолюкс» (м. Київ) показав значну етіологічну неоднорідність цієї групи (Табл. 3.10).

Найчастішими причинами накопичення випітної рідини у черевній порожнині були серцеві захворювання та неопластичні процеси, які становили відповідно 26,6 та 25,9 % випадків. Третю за чисельністю групу становили захворювання печінки та жовчовивідних шляхів (16,3 %). Сукупно ці три групи охоплювали 68,9 % усіх досліджених випадків.

Інфекційний перитоніт котів був діагностований лише у 13 із 135 котів (9,6 %). Отже, у 90,4 % випадків накопичення випітної рідини у черевній порожнині причина такого симптому не була пов'язана з інфекційним перитонітом котів. Це визначило необхідність розглядати виявлення випітної рідини не як специфічну ознаку інфекційного перитоніту котів, а як підставу для наступного етапу диференційної діагностики.

Таблиця 3.10

Етіологічна структура накопичення випітної рідини у черевній порожнині у котів за даними серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2025 рр. (n=135)

Встановлений діагноз	Кількість випадків, n	Частка, %
Серцеві захворювання	36	26,7
Новоутворення та неопластичні процеси	35	25,9
Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів	22	16,3
Інфекційний перитоніт котів	13	9,6
Гнійний (септичний) перитоніт	12	8,9
Гіпопротеїнемія ниркового або ентеропатичного походження	9	6,7
Травми органів черевної порожнини	5	3,7
Асцит невстановленої етіології	3	2,2
Разом	**135**	**100,0**

Характер випоту також відрізнявся залежно від основного патологічного процесу. За гепатобіліарних захворювань він переважно був прозорим або слабко мутним, із помірним вмістом білка та без виражених ознак запалення. За гнійного перитоніту рідина була мутною, мала гнійний характер і неприємний запах. За гіпопротеїнемічних станів виявляли прозорий транссудат із низьким вмістом білка. Травматичні ушкодження могли супроводжуватися геморагічним або уринозним випотом.

Таким чином, уже первинна оцінка характеру рідини дозволяла звузити коло диференційних діагнозів, однак для випадків із підозрою на інфекційний перитоніт котів необхідним був подальший лабораторний аналіз випоту.

Фізико-хімічна та цитологічна характеристика випітної рідини за ексудативної форми інфекційного перитоніту котів. Поглиблений аналіз проводили у групі з 22 котів з ексудативною формою коронавірусного інфекційного перитоніту. У всіх випадках порожнинну рідину за сукупністю лабораторних характеристик відносили до асептичного ексудату або модифікованого транссудату. Для неї був характерний високий вміст білка та переважно низьке співвідношення А/Г (Табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Основні лабораторні характеристики випітної рідини у котів з ексудативною формою інфекційного перитоніту котів у серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=22)

Показник	M±SD	Діапазон min–max
Загальний білок, г/л	**58,9±16,5**	23,8–92,1
Співвідношення А/Г у випітній рідині	**0,45±0,23**	0,14–0,87

Середня концентрація загального білка у випітній рідині становила 58,9±16,5 г/л, однак індивідуальні значення коливалися від 23,8 до 92,1 г/л. Отже, навіть у клінічно сформованій групі тварин з ексудативною формою хвороби лабораторні характеристики рідини не були повністю однорідними.

Середнє співвідношення А/Г у випітній рідині становило 0,45±0,23, а діапазон значень був ще ширшим, від 0,144 до 0,872. Більшість випадків характеризувалася низьким (менше 0,8) значенням цього показника, однак були наявні й окремі результати у верхній частині діапазону, зокрема 0,85 та 0,87.

Таким чином, низьке значення співвідношення А/Г у випітній рідині було дуже типовою, але не абсолютною ознакою. Наявність поодиноких високих значень не дозволяла використовувати один фіксований поріг як самостійний критерій підтвердження діагнозу на інфекційний перитоніт котів.

Також оцінювали діагностичне значення проби Рівальта, яку було проведено у всіх 22 котів з ексудативною формою хвороби. Позитивний результат отримано у 17 тварин (77,3 %), тоді як у 5 випадках (22,7 %) результат був негативним попри подальше комплексне підтвердження клінічного діагнозу (Табл. 3.12).

Отримані результати показали, що позитивна проба Рівальта була типовою для більшості випадків ексудативної форми хвороби, однак негативний результат реєстрували майже у кожного четвертого кота.

Таблиця 3.12

Результати проби Рівальта у котів з ексудативною формою інфекційного перитоніту у серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=22)

Результат проби	n	Частка, %
Позитивний	17	**77,3**
Негативний	5	**22,7**
Разом	22	100,0

Отже, у серії клінічних випадків негативна реакція не була достатньою підставою для відмови від підозри на інфекційний перитоніт котів.

Цитологічна характеристика випітної рідини. У 15 із 22 котів цієї серії клінічних випадків з ексудативною формою інфекційного перитоніту котів для ретроспективного дослідження були доступні описи дослідження цитологічних препаратів випітної рідини. Незважаючи на значну індивідуальну варіабельність, основними клітинними компонентами за цитологічного дослідження випітної рідини були нейтрофіли та макрофаги, тоді як частка лімфоцитів у більшості зразків була меншою. Бактеріальну мікрофлору в цій серії не виявляли.

Нейтрофіли були домінуючою клітинною фракцією у 80 % досліджених зразків. У більшості препаратів вони мали недегенеративну морфологію. Середній їх вміст становив 68,7±28,5 %, однак варіював від 6 до 97 %, що свідчило про значну неоднорідність клітинної відповіді.

Макрофаги становили в середньому 18,9±28,6 % клітинного пулу. Велике стандартне відхилення було пов'язане з наявністю окремих зразків із вираженим макрофагальним патерном, у яких частка цих клітин досягала 80–94 %. Лімфоцити переважно були представлені в меншій кількості, у середньому 9,7±14,7 % (Табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Клітинний склад випітної рідини у котів з ексудативною формою інфекційного перитоніту серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=15)

Цитологічний показник	M±SD, %	Діапазон, %
Нейтрофіли	**68,7±28,5**	6–97
Макрофаги	**18,9±28,6**	0–94
Лімфоцити	**9,7±14,7**	0–54

Отже, у кількісно охарактеризованій підгрупі з 15 котів з ексудативним інфекційним перитонітом типовим був асептичний запальний патерн із переважанням нейтрофілів та/або макрофагів за відсутності бактеріальної мікрофлори. Водночас значна варіабельність співвідношення клітинних популяцій показувала, що фіксований цитологічний профіль не може розглядатися як самостійний критерій підтвердження інфекційного перитоніту котів.

Диференційно-діагностичне значення цитологічного та патоморфологічного дослідження за підозри на ексудативний інфекційний перитоніт котів. Для оцінювання диференційно-діагностичних можливостей морфологічних методів окремо проаналізовано сім тварин, які проходили лікування у ветеринарній клініці «Звіринець» та мали порожнинний випіт і клінічну підозру на інфекційний перитоніт котів. Це модельне методологічне дослідження показало цінність означених методів як елемент комплексної діагностики інфекційного перитоніту котів. У чотирьох випадках випітну рідину отримували прижиттєво шляхом лапароцентезу, у трьох випадках патологічний матеріал досліджували посмертно. Усі

цитологічні, патологоанатомічні та гістологічні дослідження цієї серії виконували у лабораторії кафедри анатомії і гістології ім. П.О. Ковальського БНАУ. Загальну структуру та підсумкову інтерпретацію дослідження семи випадків наведено в Таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Результати морфологічних досліджень випітної рідини від котів із клінічною підозрою на інфекційний перитоніт з ветеринарної клініки «Звірополіс» (n=7)

Випадок	Матеріал та спосіб отримання	Ключові патологоанатомічні та цитологічні ознаки	Підсумкова інтерпретація
1	Випітна рідина, лімфатичний вузол і тканини (посмертно)	Генералізовані осередкові ураження, атипові клітини, метастатичний характер змін	Неопластичний процес
2	Випітна рідина і тканини (посмертно)	Гнійно-фібринозне запалення, абсцеси, дегенеративні нейтрофіли, внутрішньо- та позаклітинні бактерії	Системний септичний процес
3	Випітна рідина і тканини (посмертно)	В’язка жовтувата випітна рідина, дрібновогнищеві периваскулярні ураження, асептичний білковмісний цитологічний патерн	Ексудативний інфекційний перитоніт котів
4	Абдомінальна випітна рідина (прижиттєво)	Нейтрофільно-макрофагальна реакція, бактерії не виявлені	Ексудативний інфекційний перитоніт котів
5	Абдомінальна випітна рідина (прижиттєво)	Білковий фон, макрофаги та лімфоцити; виявлені бактерії	Бактеріальна інфекція
6	Абдомінальна випітна рідина (прижиттєво)	Гіперцелюлярність, нейтрофіли, атипові лімфоїдні клітини та бактерії	Бактеріальний запальний процес, необхідність виключення неоплазії
7	Абдомінальна випітна рідина (прижиттєво)	Дегенеративні нейтрофіли, внутрішньоклітинні бактерії, клітинний некроз	Септичний процес

Посмертні випадки 1–3.

У випадку 1 під час патологоанатомічного дослідження в черевній порожнині трупа кота виявлено близько 40 мл жовтої желеподібної рідини. Одночасно спостерігали збільшення підшкірних і внутрішніх лімфатичних вузлів та множинні осередкові зміни внутрішніх органів. Печінка була збільшеною, з дистрофічними змінами та вогнищами, морфологічно подібними до уражень лімфатичних вузлів. Таким чином, наявність випітної рідини в цьому випадку поєднувалася з генералізованим системним процесом, морфологічні особливості якого більше відповідали неопластичному ураженню, ніж інфекційному перитоніту котів (Рис. 3.10–3.11).



Рис. 3.10 **Випадок 1. Випітна рідина у черевній порожнині кота (позначено стрілками) та випітна рідина, відібрана у шприц.**

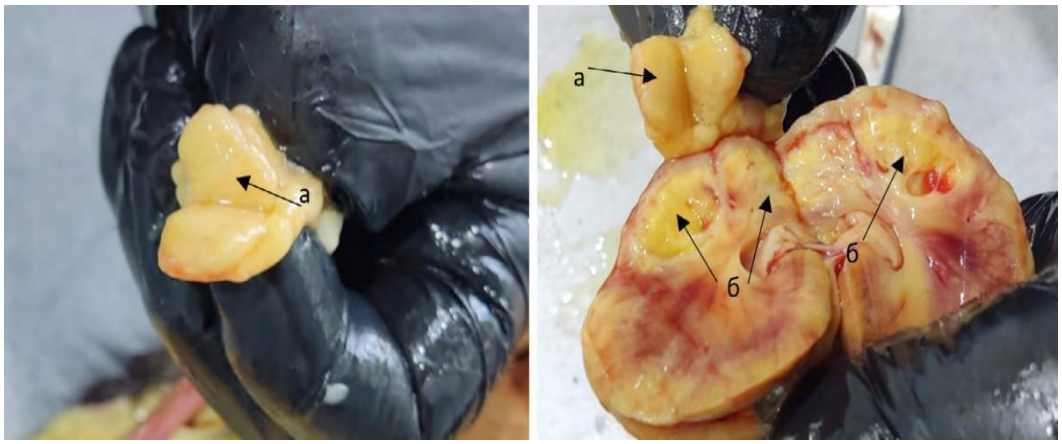


Рис. 3.11 **Випадок 1. Метастази у лімфатичному вузлі (а) і нирці (б).**

Додатковими макроскопічними ознаками були іктеричність підшкірної клітковини та жирової тканини, збільшення печінки з ознаками жирової дистрофії та множинними вогнищевими змінами. У легенях спостерігали застійну гіперемію, набряк і метастатичні осередки. Сукупність змін у кількох анатомічно віддалених органах свідчила про генералізований характер патологічного процесу (Рис. 3.12-3.13).

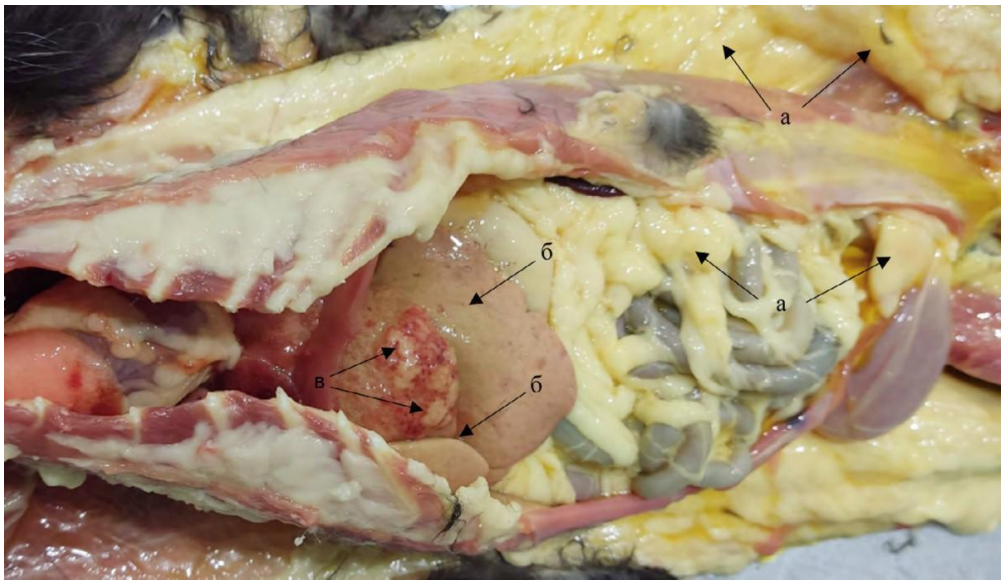


Рис. 3.12 **Випадок 1. Іктеричність підшкірної клітковини та жирових відкладень (а), збільшення печінки з ознаками жирової дистрофії (б) та метастазів (в).**

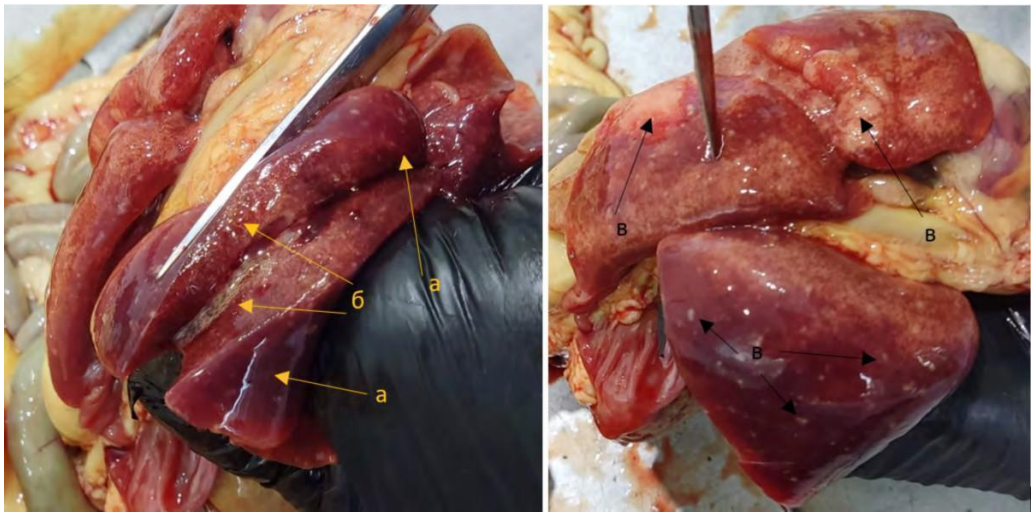


Рис. 3.13 **Випадок 1. Гостра застійна гіперемія (а) і набряк (б) легень. Метастази в легенях (в).**

Додатково проведене гістологічне дослідження доповнило результати макроскопічного та цитологічного аналізу. У печінці виявляли осередкові скупчення атипових клітин, порушення структури паренхіми та ділянки коліквацийного розм'якшення. Зміни супроводжувалися порушенням нормальної архітектоніки печінкової тканини та дистрофічними процесами в гепатоцитах. Отримані гістологічні дані підтверджували неопластичний характер ураження та пояснювали множинність макроскопічних змін внутрішніх органів (Рис. 3.14).

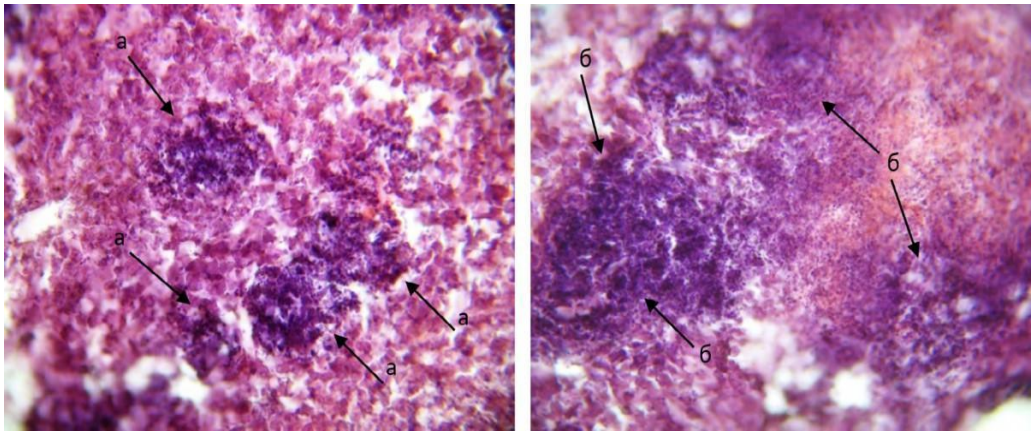


Рис. 3.14 **Випадок 1. Атипові клітини у центролобулярній ділянці печінки (а) та метастатичні фрагменти в печінці з елементами коліквацийного розм'якшення (б). Гематоксилін та еозин, ×100.**

У випадку 1 мазки-відбитки та матеріал тонкоголкової аспіраційної біопсії лімфатичного вузла характеризувалися високою клітинністю та поліморфним клітинним складом. Серед клітин були представлені лімфоїдні, фібробластичні та фагоцитарні елементи. Частина клітин мала морфологічні ознаки атипії, серед яких анізоцитоз, анізокаріоз, ядерний поліморфізм, нерівномірність ядерних контурів, множинні ядерця, ядерний молдинг та мітотична активність (Рис. 3.15).

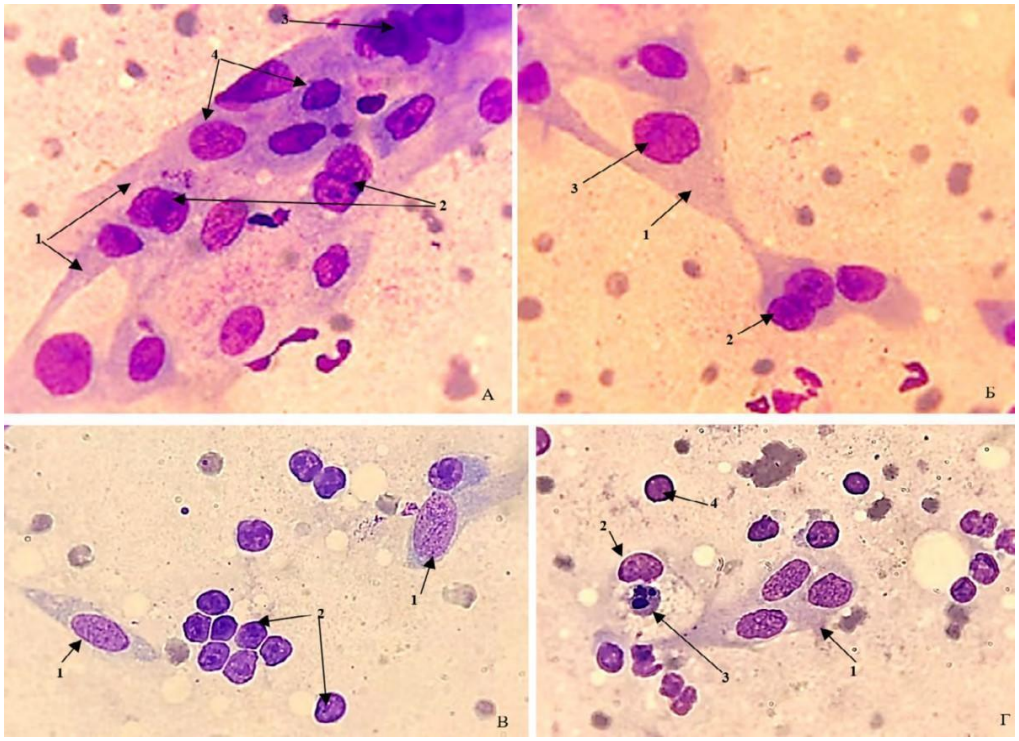


Рис. 3.15 **Випадок 1. Цитологія мазка-відбитку лімфатичного вузла кота.** *А – 1 – фібробласти; 2 – ядерний молдинг; 3 – багатоядерність; 4 – анізокаріоз; Б – 1 – фібробласти; 2 – багатоядерність; 3 – виразна нуклеола; В – 1 – фібробласти; 2 – лімфоцити; Г – 1 – багатоядерний фібробласт; 2 – макрофаг; 3 – нейтрофілофагія; 4 – лімфоцити. Лейкодіф-200, ×1000.*

У препаратах, одержаних методом ТГАБ, поряд з атиповими клітинами були присутні пінисті макрофаги, нейтрофіли, лімфоцити та плазматичні клітини. У макрофагах реєстрували виражену фагоцитарну активність, зокрема еритрофагію та поглинання клітинного і кристалічного матеріалу. Таким чином, цитологічне дослідження лімфатичного вузла суттєво доповнювало результати розтину та гістології (Рис. 3.16).

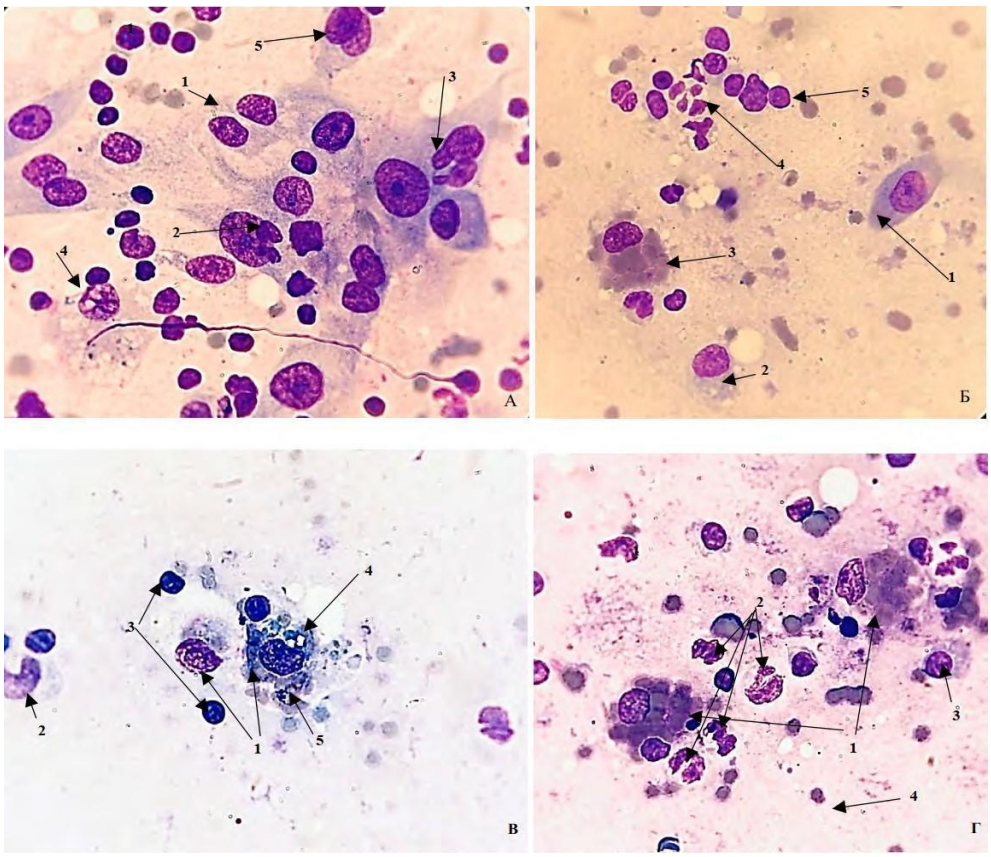


Рис. 3.16 **Випадок 1. Цитологія ТГАБ лімфатичного вузла кота.** *А – 1 – фібробласти; 2 – множинні поліморфні ядерця; 3 – поліморфна двоядерність; 4 – пінистий макрофаг; 5 – ядерний молдинг; Б – 1 – фібробласти; 2 – макрофаг; 3 – еритрофагія; 4 – нейтрофіл; 5 – лімфоцити; В – 1 – макрофаги; 2 – дегенеративний нейтрофіл; 3 – лімфоцити; 4 – фагоцитоз кристалів холестерину, гематоїдину; 5 – бактеріофагія; Г – 1 – макрофаги; 2 – дегенеративні нейтрофіли; 3 – реактивний плазмоцит; 4 – білковий слабоеозинофільний фон. Лейкодіф-200, ×1000.*

Цитологічне дослідження випітної рідини у випадку 1 виявило реактивні мезотеліальні клітини, лімфоцити, фібробластичні елементи та значний білковий компонент. У фоні спостерігали білкові преципітати та фігури кристалізації. Водночас наявність такого білкового фону не була специфічною для інфекційного перитоніту котів, оскільки цей випадок за сукупністю морфологічних і гістологічних даних мав неопластичну природу (Рис. 3.17).

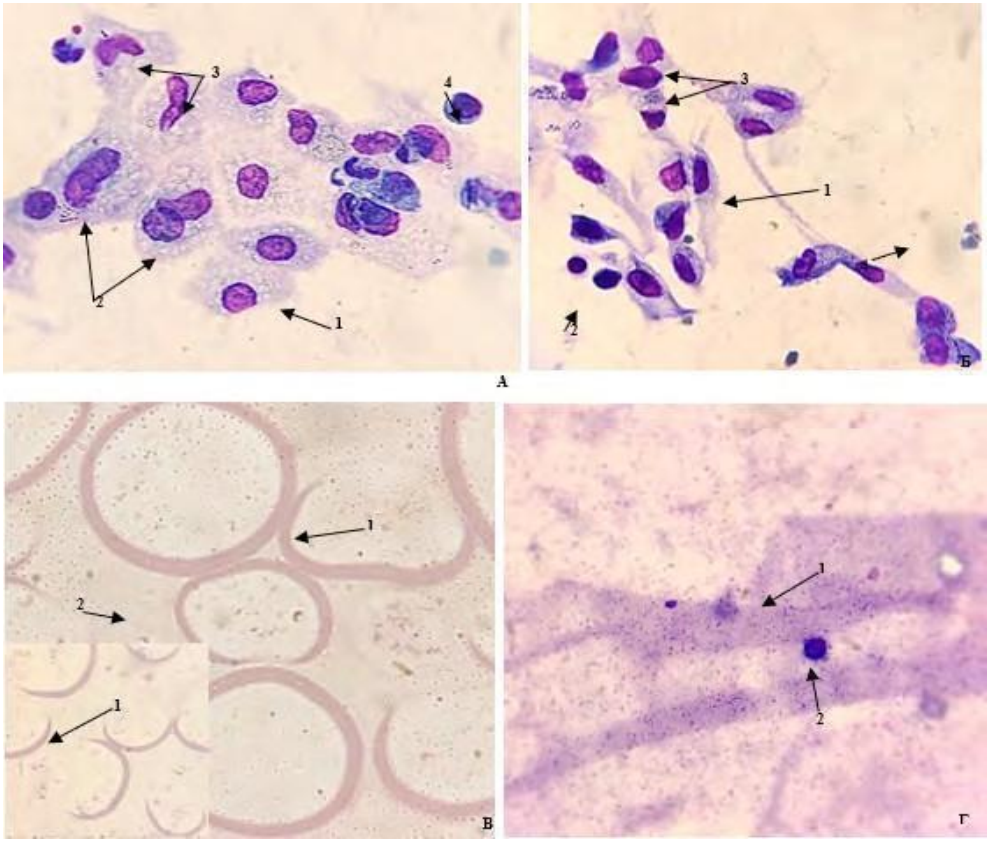


Рис. 3.17 **Випадок 1. Цитологія випітної рідини з черевної порожнини.** *А – 1 – реактивні мезотеліоцити; 2 – ядерний молдинг; 3 – ядерний поліморфізм; 4 – лімфоцит; Б – 1 – фібробласти; 2 – лімфоцит; 3 – ядерний поліморфізм та анізокаріоз; 4 – білковий слабоеозинофільний фон; В – 1 – білкові фігури кристалізації; 2 – білковий слабоеозинофільний фон; Г – 1 – білковий фон; 2 – лімфоцит. Лейкодіф-200, ×1000.*

У випадку 2 морфологічна картина була іншою. За патологоанатомічного розтину у черевній і грудній порожнинах виявляли значну кількість серозно-фібринозного та гнійного вмісту. На серозних поверхнях були присутні фібринозні нашарування та спайки. У легенях формувалися множинні абсцеси, а серозно-гнійний випіт у грудній порожнині містив фібрин (Рис. 3.18-3.19).

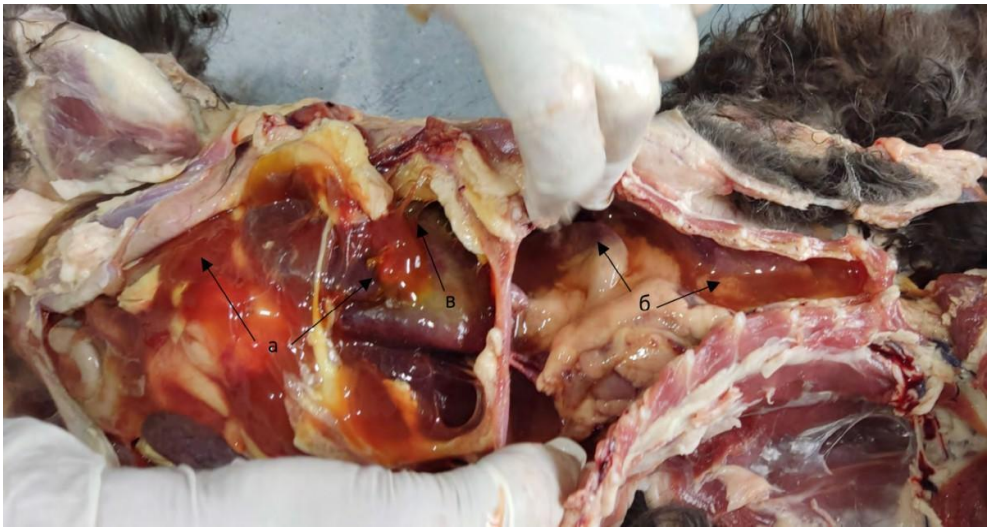


Рис. 3.18 **Випадок 2. Серозно-фібринозний уміст в черевній (а) та грудній (б) порожнині, спайки (в).**

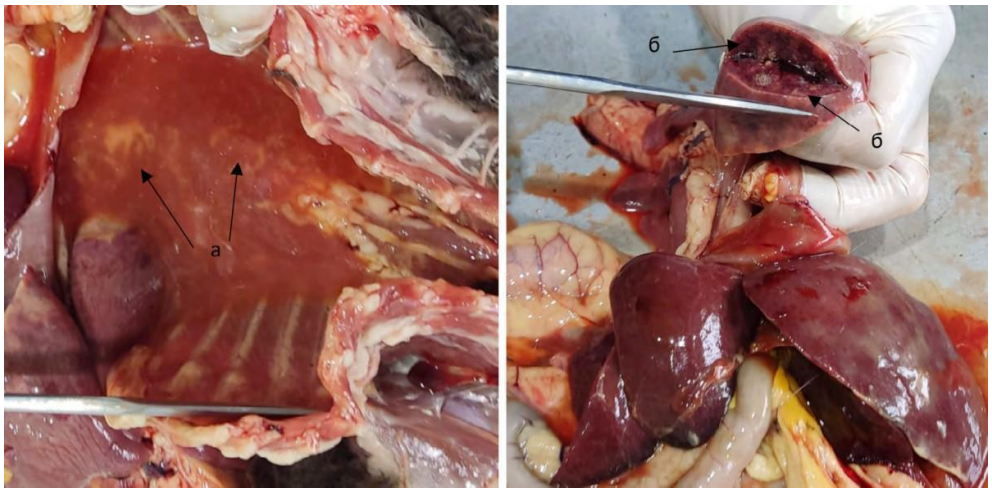


Рис. 3.19 **Випадок 2. Серозна рідина у грудній порожнині із вмістом гною та фібрину (а), абсцеси у легенях (б).**

У мезентеріальних лімфатичних вузлах реєстрували виражені геморагічно-запальні зміни. Осередки гнійного запалення були виявлені також у печінці. Отже, випітна рідина була одним із проявів системного септичного процесу, а наявність абсцесів, масивної фібринозної реакції та гнійного компонента дозволяла морфологічно відмежувати цей випадок від інфекційного перитоніту котів (Рис. 3.20).



Рис. 3.20 **Випадок 2. Геморагічне запалення мезентеріальних лімфовузлів (а), абсцеси у печінці (б).**

У випадку 2 цитологічна картина чітко відповідала септичному запальному процесу. Мазки були висококлітинними, із значною кількістю дегенеративних і недегенеративних нейтрофілів, пінистих та багатоядерних макрофагів. Бактерії виявляли як позаклітинно, так і всередині клітин. У фоні були численні коки та поодинокі паличкоподібні бактерії (Рис. 3.21).

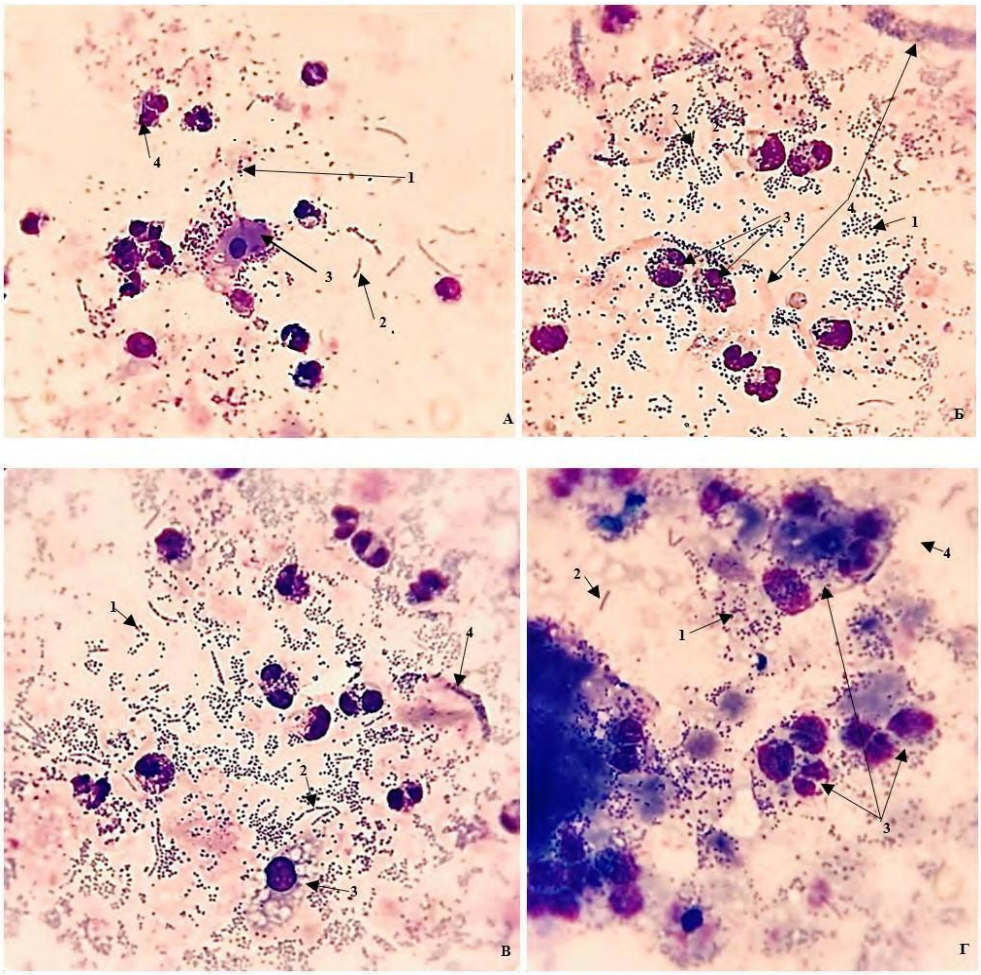


Рис. 3.21 **Випадок 2. Цитологія випоту з черевної порожнини.** *А – 1 – коки; 2 – палички; 3 – макрофаг; 4 – нейтрофіл; Б – 1 – коки; 2 – палички; 3 – еозинофіли з інтрацитоплазматичними бактеріями; 4 – білкові півмісяці; В*

– 1 – коки; 2 – палички; 3 – пінистий макрофаг; 4 – білкові півмісяці; Г – 1 – коки; 2 – палички; 3 – багатоядерні макрофаги; 4 – білковий слабоеозинофільний фон. Лейкодіф-200, ×1000.

Найбільш характерний для ексудативної форми інфекційного перитоніту котів комплекс патологоанатомічних змін виявлено у випадку 3. У черевній порожнині накопичувалося близько 200 мл прозорої жовтуватої, в'язкої рідини з незначною кількістю фібрину. На брижі та сальнику спостерігали дрібні сірувато-білі вогнища діаметром 1–3 мм, значна частина яких розташовувалася вздовж кровоносних судин. У грудній порожнині також була присутня прозора серозна рідина (Рис. 3.22).



Рис. 3.22 **Випадок 3. Серозний ексудат у черевній порожнині (а), серозне запалення лімфовузла (б).**

Лімфатичні вузли були збільшеними, сіро-червоними на розрізі, з ознаками серозного запалення. В окремих лімфатичних вузлах реєстрували дрібновогнищеві некротичні зміни та периваскулярну інфільтрацію. У кірковій речовині нирок виявляли поодинокі сіруваті міліарні вогнища. Поєднання в'язкого жовтуватого випоту, дрібновогнищевих уражень серозних оболонок із переважно периваскулярною локалізацією та змін лімфатичних

вузлів формувало морфологічну картину, характерну для інфекційного перитоніту котів .

У випадку 3 мазки з випоту грудної порожнини були гіпоцелюлярними. Основу препарату становив суцільний слабоеозинофільний білковий фон із фігурами кристалізації. Клітинні елементи були поодинокими та представлені макрофагами, мезотеліоцитами й лімфоцитами. Бактерій не виявляли. Така цитологічна картина у поєднанні з патологоанатомічними змінами була характерною для випітної рідини за інфекційного перитоніту котів (Рис. 3.23).

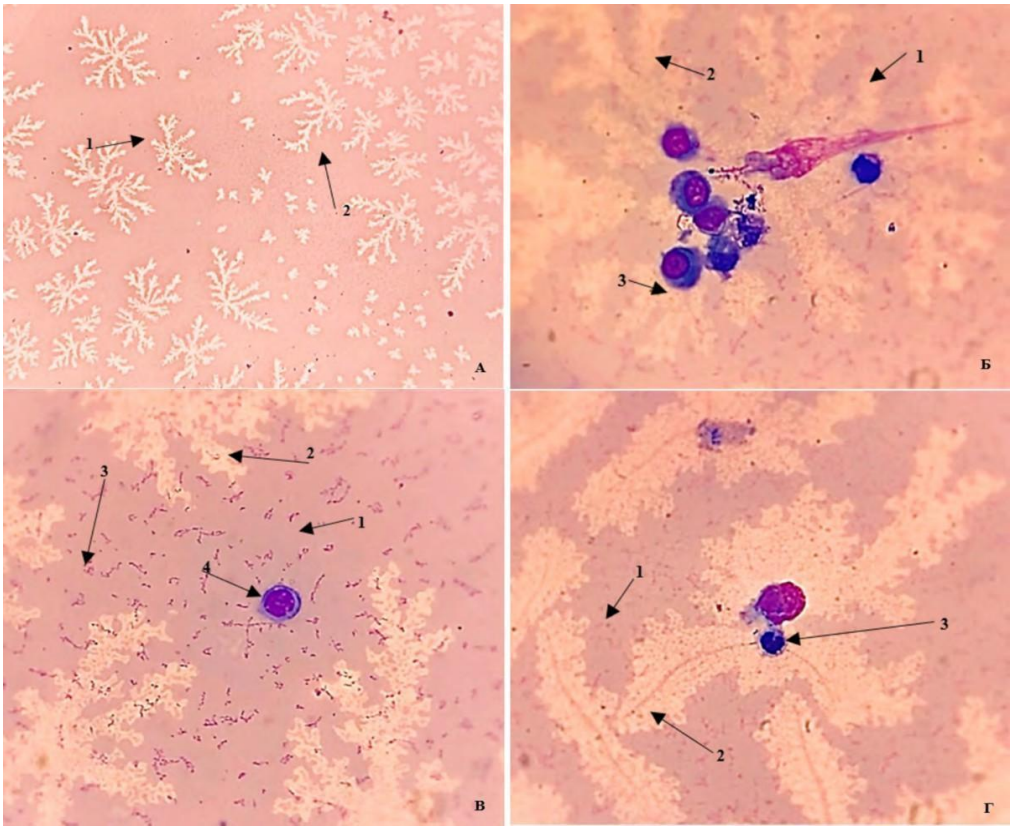


Рис. 3.23 **Випадок 3. Цитологія випітної рідини з грудної порожнини.** *А – 1 – білковий слабоеозинофільний фон; 2 – кристалізація; Б – 1 – білковий слабоеозинофільний фон; 2 – кристалізація; 3 – мезотеліоцити; В – 1 – білковий слабоеозинофільний фон; 2 – кристалізація; 3 – еозинофільні вкраплення; 4 – лімфоцит; Г – 1 – білковий слабоеозинофільний фон; 2 – кристалізація; 3 – лімфоцит. Лейкодіф-200, ×1000.*

Порівняння результатів патологоанатомічних і цитологічних досліджень у трьох посмертних випадках показало, що сам факт накопичення рідини та окремі її органолептичні характеристики не могли однозначно вказувати на етіологію патологічного процесу. Найбільше диференційно-діагностичне значення мала сукупність супутніх морфологічних і цитологічних ознак: системна пухлинна дисемінація та атипові клітини у випадку 1, гнійно-фібринозне запалення з абсцедуванням і бактеріальним компонентом у випадку 2, а також дрібновогнищеві периваскулярні ураження у поєднанні з асептичним білковмісним випотом у випадку 3.

Прижиттєві випадки 4–7

У чотирьох котів, які проходили лікування у ветеринарній клініці «Звірополіс» (м. Київ), зразки абдомінального випоту було відібрано прижиттєво шляхом лапароцентезу та досліджено цитологічно у лабораторії кафедри анатомії і гістології ім. П.О. Ковальського БНАУ. Один із чотирьох зразків, випадок 4, мав цитологічну картину, сумісну з інфекційним перитонітом котів, тоді як у випадках 5–7 були виявлені ознаки бактеріального запального процесу. У випадку 4 препарати містили пінисті макрофаги, дегенеративні та недегенеративні нейтрофіли, моноцити, мезотеліоцити та поодинокі лімфоцити. За цитологічного аналізу зразка спостерігали нейтрофілофагію та реактивні зміни частини клітин. Бактерії у цьому зразку не виявляли. Поєднання нейтрофільно-макрофагальної запальної реакції з відсутністю бактерій відповідало асептичному характеру процесу та в клінічному контексті було оцінене як цитологічна картина, сумісна з інфекційним перитонітом котів. Саме цей випадок був єдиним із чотирьох прижиттєво досліджених зразків випітної рідини, який мав типову для інфекційного перитоніту котів цитологічну картину (Рис. 3.24).

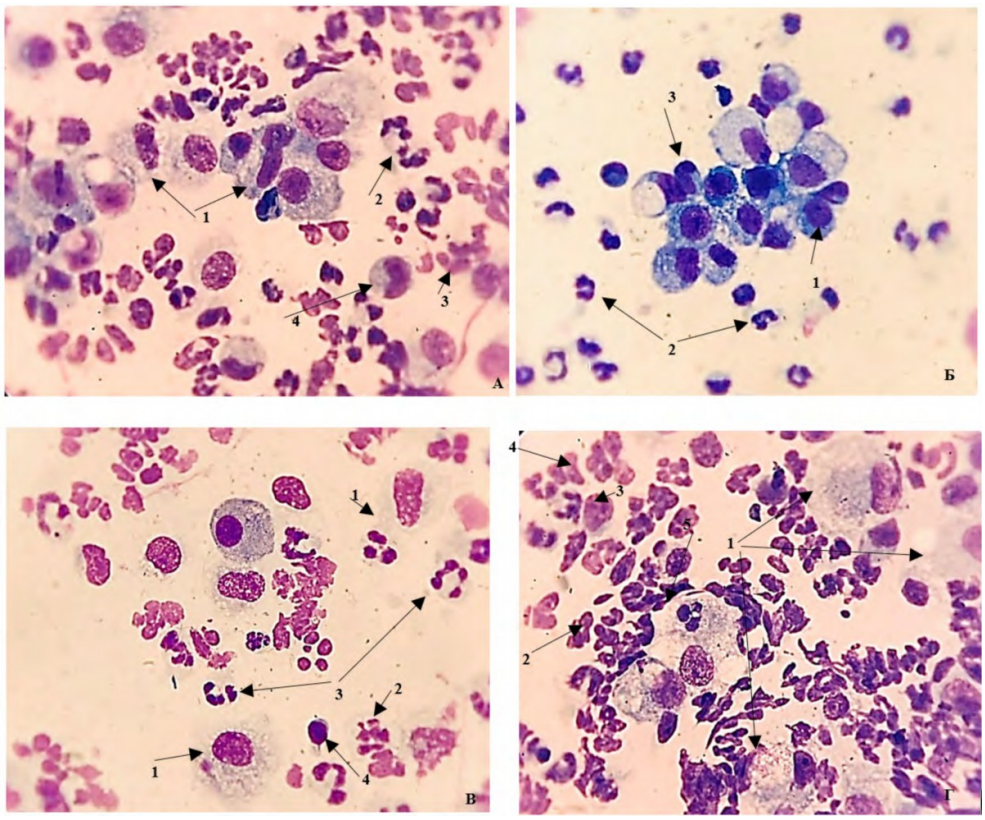


Рис. 3.24 **Випадок 4. Цитологія випітної рідини з черевної порожнини.** *А – 1 – пінисті макрофаги; 2 – недегенеративні нейтрофіли; 3 – дегенеративні нейтрофіли; 4 – моноцити; Б – 1 – мезотеліоцити; 2 – нейтрофіли; 3 – форма печатного кільця; В – 1 – макрофаги; 2 – дегенеративні нейтрофіли; 3 – недегенеративні нейтрофіли; 4 – лімфоцит; Г – 1 – пінисті макрофаги; 2 – недегенеративні нейтрофіли; 3 – реактивний лімфоцит; 4 – дегенеративні нейтрофіли; 5 – нейтрофілофагія. Лейкодіф-200, ×1000.*

У випадку 5 поряд із вираженим білковим фоном, білковими преципітатами та фігурами кристалізації були присутні макрофаги, лімфоцити та плазматичні клітини. Принциповою диференційною ознакою для цього випадку стало виявлення бактерій. Отже, самі по собі білковий фон і кристалізація не дозволяли віднести таку картину випітної рідини до інфекційного перитоніту котів, якщо одночасно були наявні морфологічні ознаки бактеріального запалення (Рис. 3.25).

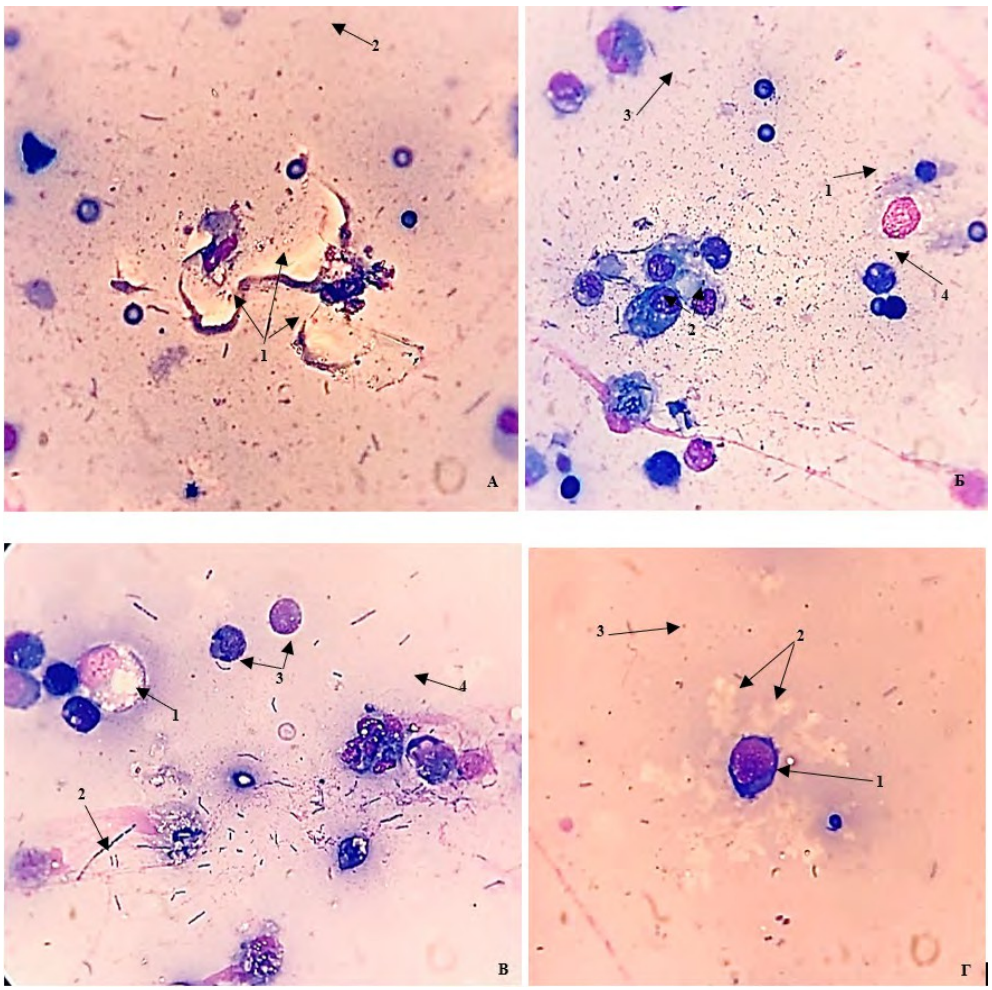


Рис. 3.25 **Випадок 5. Цитологія випітної рідини з черевної порожнини.** *А – 1 – білкові півмісяці; 2 – білковий слабоеозинофільний фон; Б – 1 – пінистий макрофаг; 2 – плазмоцити; 3 – білковий слабоеозинофільний фон; 4 – лімфоцити; В – 1 – пінистий макрофаг; 2 – бактерії; 3 – лімфоцити; 4 – білковий слабоеозинофільний фон; Г – 1 – лімфоцит; 2 – кристалізація; 3 – білковий слабоеозинофільний фон. Лейкодіф-200, ×1000.*

У випадку 6 цитологічні препарати були гіперцелюлярними. Основну частину клітин становили нейтрофіли, поряд із якими виявляли значну популяцію лімфоцитів різного ступеня зрілості. Частина лімфоїдних клітин мала виражені морфологічні зміни, зокрема анізоцитоз, анізокаріоз, ядерний поліморфізм, багатоядерність, зміни ядерно-цитоплазматичного співвідношення та виразні ядерця. Водночас у препаратах були присутні внутрішньоклітинні й позаклітинні паличкоподібні бактерії, що підтверджувало бактеріальний компонент запалення (Рис. 3.26).

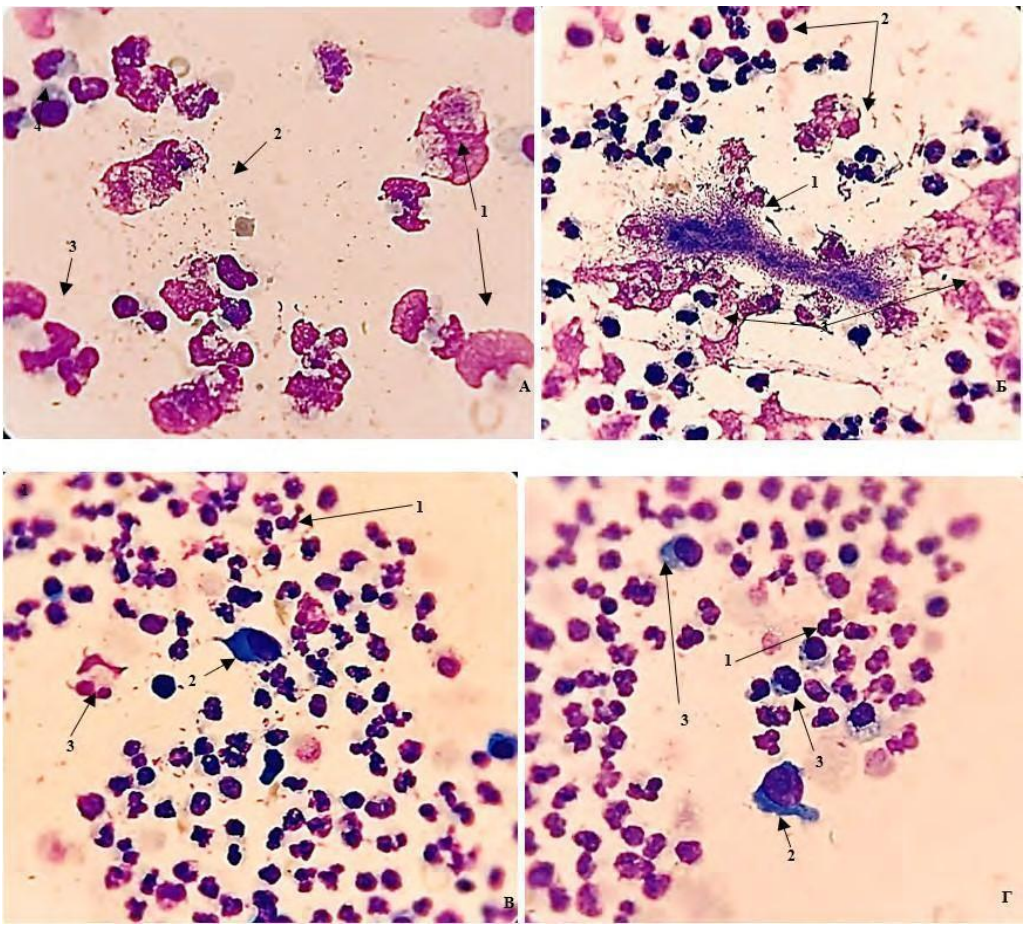


Рис. 3.26 **Випадок 6. Цитологія випітної рідини з черевної порожнини.** *А – 1 – апоптоз макрофагів; 2 – бактерії; 3 – дегенеративний нейтрофіл; 4 – лімфоцит; Б – 1 – скупчення бактерій; 2 – нейтрофіли; 3 – залишки від макрофагів; В – 1 – нейтрофіли; 2 – лімфоцит; 3 – дегенеративний нейтрофіл; 4 – лімфоцит; Г – 1 – нейтрофіл; 2 – лімфоцит з критеріями малігнізації; 3 – лімфоцити. Лейкодіф-200, ×1000.*

У випадку 7 також переважала нейтрофільна запальна реакція. Значна частина нейтрофілів мала дегенеративні зміни, реєстрували апоптоз і некроз клітин. Внутрішньоклітинні бактерії виявляли безпосередньо в нейтрофілах, що відповідало септичному характеру випоту. Макрофаги та лімфоцити були представлені у меншій кількості (Рис. 3.27).

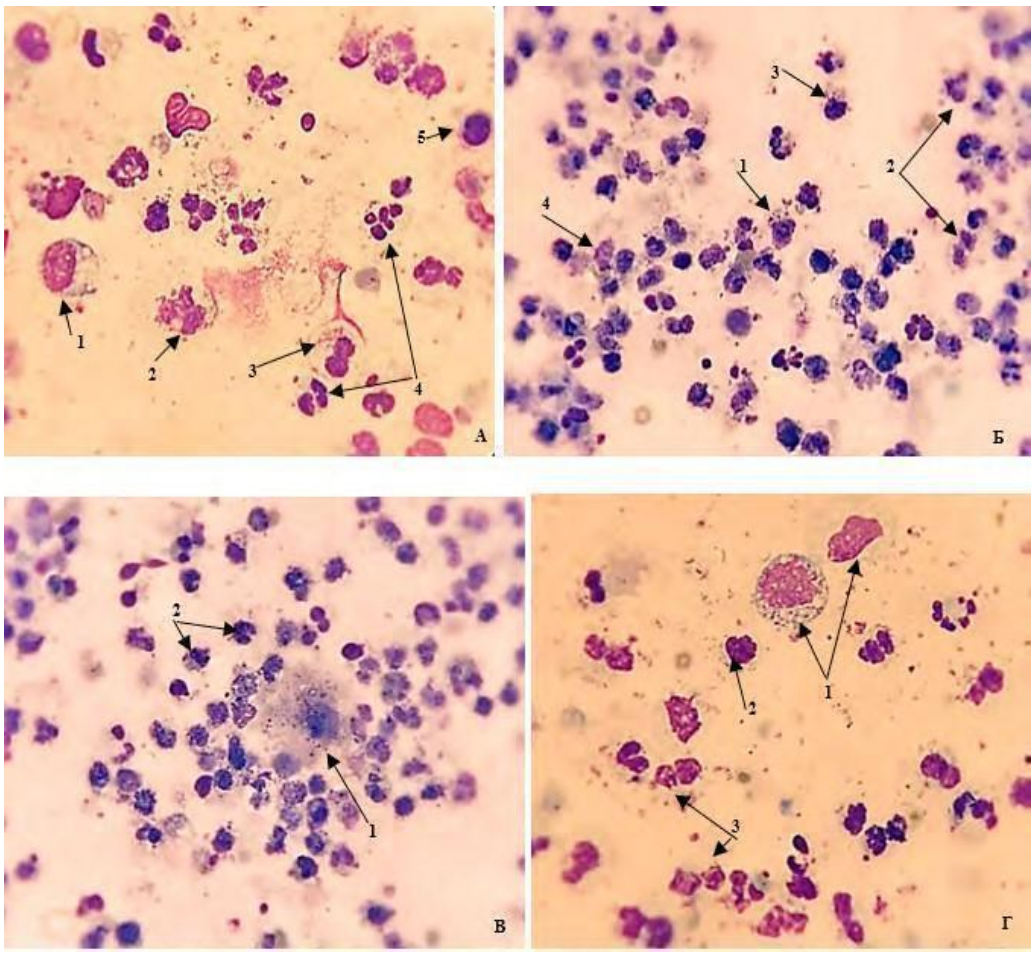


Рис. 3.27 **Випадок 7. Цитологія випітної рідини з черевної порожнини.** *А – 1 – макрофаг; 2 – дегенеративні нейтрофіли; 3 – інтрацитоплазматичні бактерії; 4 – недегенеративні нейтрофіли; 5 – лімфоцит; Б – 1 – інтрацитоплазматичні бактерії; 2 – нейтрофіли; 3 – апоптоз; 4 – некроз; В – 1 – макрофаг; 2 – апоптоз нейтрофілів; Г – 1 – макрофаги; 2 – реактивний лімфоцит; 3 – дегенеративні нейтрофіли. Лейкодіф-200, ×1000.*

Таким чином, прижиттєве цитологічне дослідження показало суттєве диференційно-діагностичне значення оцінки клітинного складу випоту. У випадку 4 відсутність бактерій на тлі змішаної нейтрофільно-макрофагальної реакції вказувала на підозру на асептичний запальний процес, сумісний з інфекційним перитонітом котів. Натомість у випадках 5–7 безпосереднє виявлення бактерій, особливо внутрішньоклітинних, у поєднанні з

дегенеративними змінами нейтрофілів дозволяло віднести випоти до бактеріальних запальних процесів.

Результати всієї модельної морфологічної серії з 7 випадків показали, що окремі цитологічні ознаки не мали абсолютної специфічності. Виражений білковий фон і фігури кристалізації спостерігали не лише у матеріалі, сумісному з інфекційним перитонітом котів, а нейтрофіли були представлені за різних типів запалення. Найбільшу практичну цінність мала сукупна оцінка клітинності, співвідношення клітинних популяцій, ступеня дегенерації нейтрофілів, наявності або відсутності бактерій, атипових клітин і характеру білкового фону.

Отримані результати цього модельного методологічного дослідження дозволили визначити місце цитологічного дослідження у комплексній схемі діагностики інфекційного перитоніту котів насамперед як методу диференційного відбору, що передує етіологічно спрямованому дослідженню молекулярно-генетичними методами. Виявлення бактеріального компонента або переконливих ознак неопластичного процесу спрямовувало діагностичний пошук на альтернативну інфекційному перитоніту котів патологію. Натомість асептичний білковмісний випіт із нейтрофільно-макрофагальним клітинним складом за відсутності бактерій та за відповідного клінічного контексту підвищував обґрунтованість підозри на інфекційний перитоніт котів і визначав доцільність подальшого молекулярно-генетичного дослідження випітної рідини.

3.3 Молекулярно-генетична верифікація коронавірусу котів методом ПЛР та генотипування за S-геном

Молекулярно-генетичне дослідження випітної рідини проводили як завершальний етап етіологічно спрямованого дослідження котів з ексудативною формою хвороби. Загалом було досліджено 22 зразки, серед яких 11 походили від котів із клінічно сформованою підозрою на ексудативну форму коронавірусного інфекційного перитоніту, а 11 від тварин з іншими первинними діагнозами або причинами накопичення випітної рідини у

черевній порожнині. Було апробовано три протоколи ПЛР з електрофоретичною детекцією продукту та з різними цільовими генами коронавірусу котів і діагностичною інтерпретацією результатів. Було проведено секвенування двох локальних ізолятів за частиною S-гену та їх молекулярно-генетична характеристика.

Ідентифікація коронавірусу котів методом ПЛР за консервативною 3′-UTR ділянкою геному. На першому етапі проводили вкладену ПЛР із ампліфікацією консервативної 3′-UTR ділянки геному коронавірусу котів. Специфічний продукт першого етапу не ідентифікували, а специфічний продукт другого етапу ампліфікації розміром 177 п.н. було виявлено у 12 із 22 досліджених зразків (54,5 %). У 10 зразках (45,5 %) специфічного продукту не виявляли (Табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Результати виявлення 3′-UTR ділянки геному коронавірусу котів у випітній рідині котів з ветеринарної клініки «Звіринець», 2026 р. (n=22)

Група зразків	n	Позитивні, n (%)	Негативні, n (%)
Коти з клінічною підозрою на ексудативну форму коронавірусного інфекційного перитоніту	11	11 (100,0)	0 (0,0)
Коти з іншими первинними причинами накопичення випітної рідини у черевній порожнині	11	1 (9,1)	10 (90,9)
Разом	22	12 (54,5)	10 (45,5)

Важливою особливістю отриманого розподілу була його відповідність попередній клінічній оцінці. Усі 11 із 11 зразків (100 %), отриманих від котів з клінічно сформованою підозрою на ексудативний інфекційний перитоніт котів, були позитивними за 3′-UTR FCoV. Серед 11 зразків від котів, яких на момент відбору матеріалу відносили до групи з іншими причинами

накопичення випітної рідини у черевній порожнині, позитивним був один зразок, 1/11 (9,1 %). Специфічний амплікон 177 п.н. визначався у пробах № 1–11 та № 19, тоді як у пробах № 12–18 і № 20–22 відповідної смуги не виявляли. Позитивний і негативний контролі відповідали очікуваному результату (Рис. 3.28).

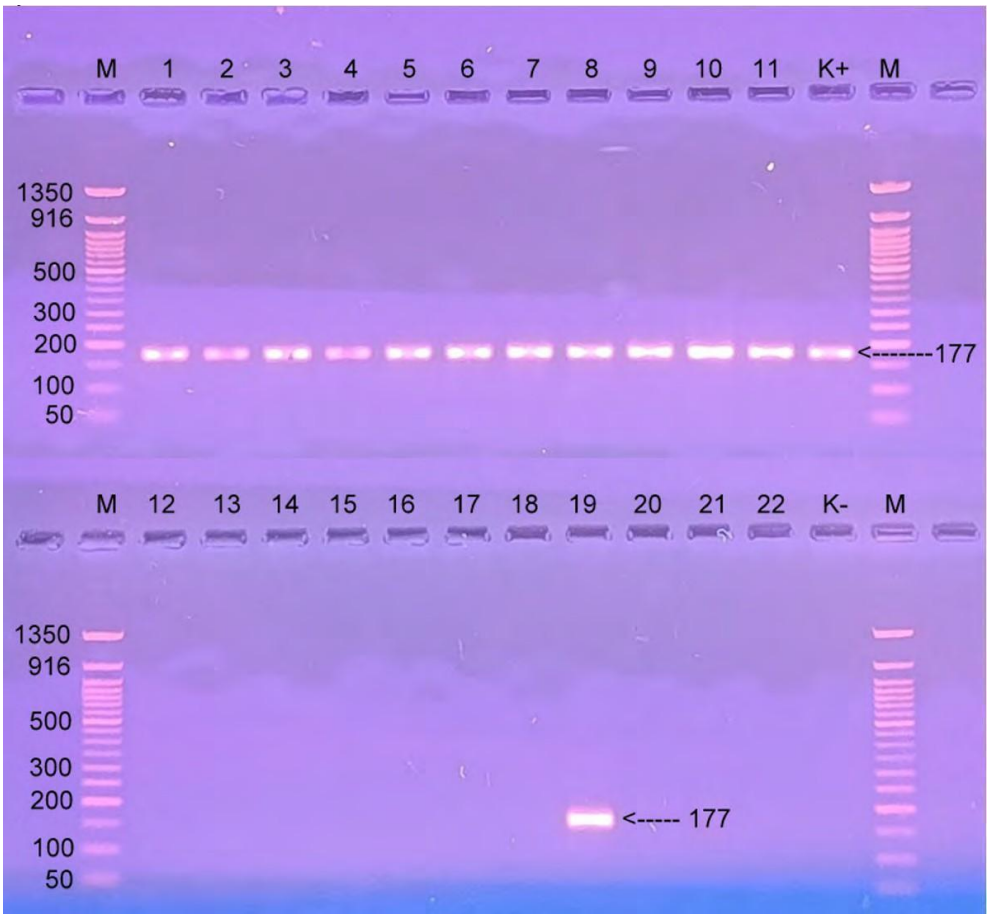


Рис. 3.28 **Результати II етапу вкладеної ПЛР на наявність у пробі FCoV (3′-UTR-регіон).**

Саме зразок № 19 становив найбільший інтерес з погляду розбіжності між первинною клінічною інтерпретацією та молекулярним результатом. Він був отриманий від кота, якому первинно встановили діагноз «лімфоцитарний холангіт». Тварина мала жовтяницю, прогресуючу втрату маси тіла та накопичення випітної рідини у черевній порожнині. Виражених змін концентрації загального білка або глобулінів не реєстрували, тоді як активність печінкових ферментів, зокрема АЛТ і ЛФ, була підвищеною. За

макроскопічними характеристиками абдомінальна рідина нагадувала модифікований транссудат. Незважаючи на нетипову для класичного ексудативного інфекційного перитоніту котів сукупність початкових лабораторних даних, у випоті було виявлено генетичний матеріал коронавірусу котів.

Цей випадок вказує на практичну цінність дослідження саме патологічно релевантного матеріалу. Виявлення генетичного матеріалу коронавірусу котів у випітній рідині не використовували окремо для ретроспективного встановлення первинного діагнозу помилковим, однак позитивний результат вимагав перегляду початкової діагностичної інтерпретації та оцінки можливого зв'язку системного захворювання з інфікуванням коронавірусом котів із подальшою його ендогенною мутацією.

Виявлення субгеномної мРНК FCoV. Дванадцять зразків, у яких попередньо було виявлено FCoV за ПЛР з цільовим регіоном 3′-UTR, додатково досліджували методом ПЛР, спрямованим на виявлення субгеномної мРНК М-гена, наявність якої пов'язана із активною реплікацією FCoV у клітинах. За результатами електрофоретичної детекції у всіх 12 досліджених зразках визначався специфічний продукт розміром 295 п.н. На електрофореграмі відповідні смуги були наявні в усіх доріжках № 1–12, а негативний контроль залишався негативним (Рис. 3.29).

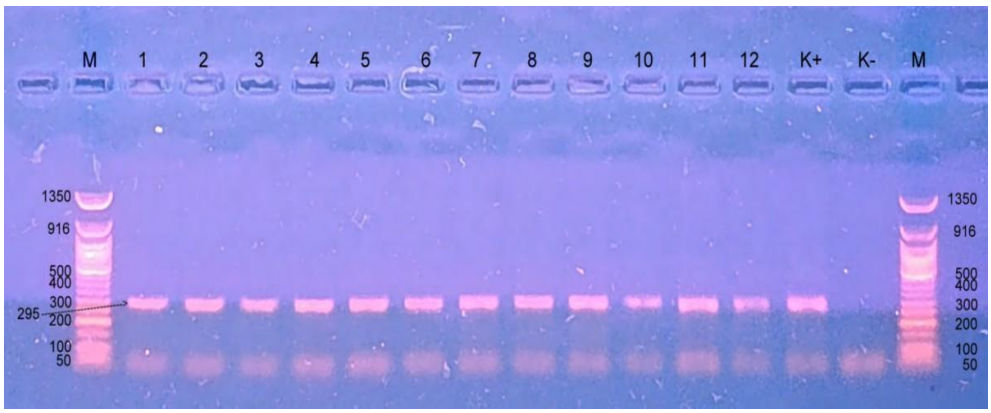


Рис. 3.29 **Електрофорез результатів класичної ПЛР на наявність у пробі субгеномної мРНК FCoV.**

Виявлення субгеномної мРНК у 3′-UTR-позитивних зразках випітної рідини доповнювало результат первинної молекулярної детекції генетичного матеріалу коронавірусу котів. Якщо ампліфікація консервативної ділянки геному 3′-UTR встановлювала наявність генетичного матеріалу коронавірусу котів у досліджуваній рідині, виявлення субгеномної мРНК вказувало на наявність у зразку транскрипційно активного вірусу. У межах запропонованого діагностичного підходу цей результат розглядали як додатковий молекулярний показник реплікативної активності коронавірусу котів.

При цьому отримані результати не використовували для розрахунку абсолютної діагностичної чутливості, специфічності, позитивної або негативної прогностичної значимості ПЛР. Дизайн дослідження був спрямований на оцінку відповідності результатів молекулярного дослідження клінічно сформованій підозрі, як елемент схеми комплексного встановлення діагнозу, та не включав незалежного референтного підтвердження інфекційного перитоніту котів імуногістохімічним методом у кожної тварини.

Генотипування коронавірусу котів за S-геном. На наступному етапі 12 FCoV-позитивних зразків випітної рідини досліджували методом вкладеної мультиплексної ПЛР ділянки S-гена для диференціації коронавірусу котів типів I та II. Цей етап не використовували для первинного виявлення FCoV, оскільки до генотипування включали лише попередньо позитивні зразки.

У всіх 12 досліджених зразках після другого раунду ампліфікації виявлено продукт розміром 360 п.н., специфічний для FCoV типу I. Отже, FCoV типу I було виявлено в усіх досліджених зразках (12/12; 100,0 %; 95 % ДІ 73,5–100,0 %).

Продукту розміром 218 п.н., специфічного для FCoV типу II, не було виявлено у жодному із 12 зразків, тобто 0/12, 0 %. Точний 95 % довірчий інтервал для цього показника становив 0–26,5 %.

Отже, усі FCoV-позитивні зразки випітної рідини, включені до цього етапу дослідження, мали S-генотиповий профіль, відповідний FCoV типу I.

Водночас отриманий результат характеризує виключно досліджену серію із 12 FCoV-позитивних зразків випітної рідини і не є оцінкою частоти типів I та II серед загальної популяції котів у м. Київ або в Україні. Проте слід відмітити тенденцію до домінування I типу коронавірусу котів у досліджуваних тварин (Рис. 3.30).

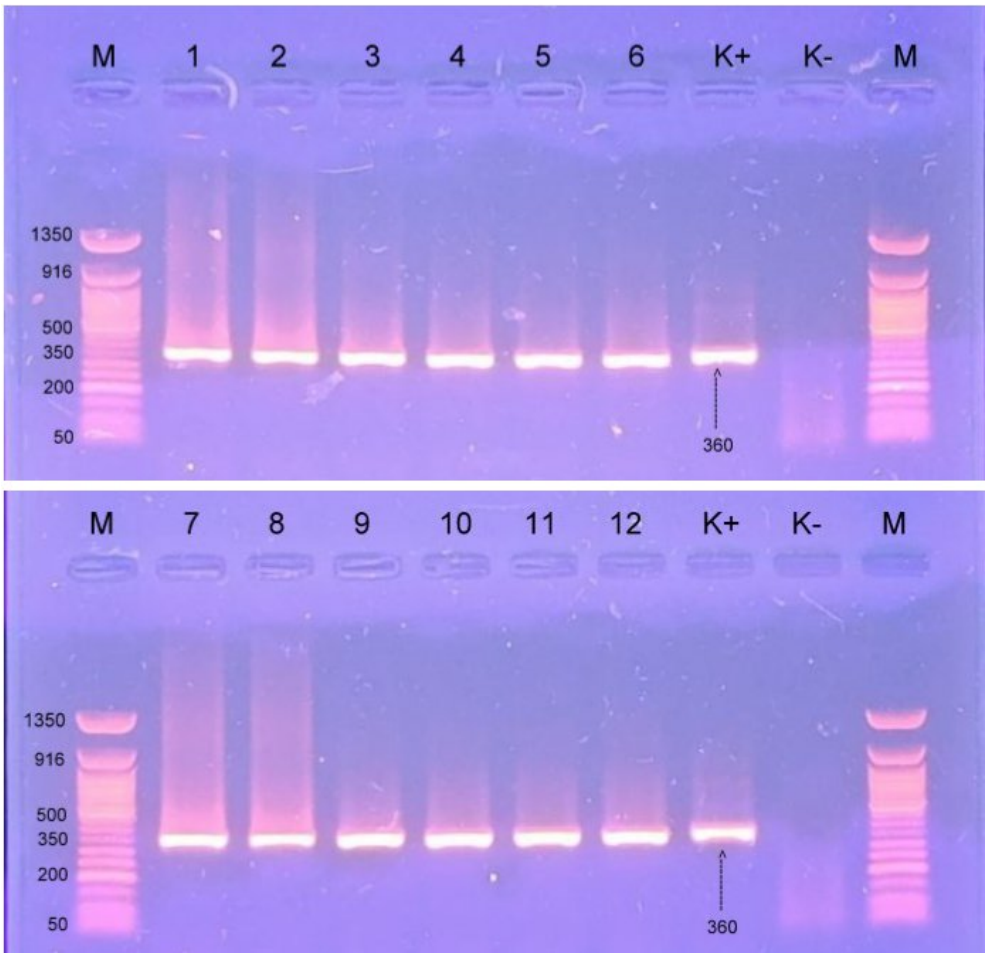


Рис. 3.30 **Електрофорез у агарозному гелі продуктів другого раунду вкладеної мультиплексної ПЛР для генотипування FCoV за S-геном.**

У сукупності три послідовні молекулярні етапи дали взаємопов'язаний результат. Серед 22 первинно досліджених зразків випітної рідини генетичний матеріал FCoV було виявлено у 12. Усі 11 котів із попередньо сформованою клінічною підозрою на ексудативну форму коронавірусного інфекційного перитоніту були FCoV-позитивними, водночас додатковий позитивний результат було отримано в одному клінічно нетиповому випадку з

альтернативним первинним діагнозом. У всіх 12 FCoV-позитивних зразках додатково виявлено субгеномну мРНК М-гена, а подальше S-генотипування встановило наявність тип І-специфічного амплікону в усіх досліджених пробах.

Отримані результати обґрунтовують використання випітної рідини як пріоритетного патологічного матеріалу для молекулярного дослідження за наявності випоту. При цьому ПЛР не розглядалась ізольовано від попередніх етапів діагностики. Її застосуванню передували клінічне обстеження, лабораторна оцінка гематологічних показників, методи діагностичної візуалізації, фізико-хімічне та цитологічне дослідження випітної рідини. Саме в такій послідовності виявлення генетичного матеріалу коронавірусу котів у випітній рідині виконувало функцію етіологічно спрямованого завершального етапу прижиттєвої діагностики, тоді як дослідження субгеномної мРНК FCoV доповнювало характеристику активності вірусу, а S-ген-специфічна ПЛР забезпечувала подальше генотипування виявленого коронавірусу.

Молекулярно-генетична характеристика українських ізолятів коронавірусу котів за результатами секвенування ділянки S-гена. Для поглибленого молекулярно-генетичного дослідження з 12 ампліконів S-гена, для яких на попередньому етапі було встановлено належність до FCoV типу I, відібрали два зразки від епізоотологічно не пов'язаних котів. У результаті прямого двонаправленого секвенування за Сенгером для обох зразків було отримано придатні для подальшого аналізу консенсусні нуклеотидні послідовності фрагмента S-гена. Їх позначили найменуваннями FCoV Kyiv-1 та FCoV Kyiv-2.

Довжина первинної консенсусної послідовності FCoV Kyiv-1 становила 350 нуклеотидів, FCoV Kyiv-2 349 нуклеотидів. Для обох ізолятів значна частина консенсусної послідовності мала двонаправлене покриття секвенуванням. Для FCoV Kyiv-1 у 348 із 350 позицій (99,4 %), щонайменше один із рідів мав показник якості Q≥20, а для 346 із 350 позицій – Q≥30

(98,9 %). Для FCoV Kyiv-2 відповідні показники становили 341/349 (97,7 %) та 340/349 (97,4 %).

Поодинокі розбіжності між прямим і зворотним прочитуванням у ділянках їх перекриття були пов'язані переважно з низькою якістю сигналу, Q<20, в одному з напрямків. У таких позиціях нуклеотид консенсусної послідовності визначався за рядом із вищим показником якості. Зразки електрофореграм прямого та зворотного секвенування обох ізолятів, за якими можна візуально оцінити якість зчитування, наведено на рисунку 3.31.

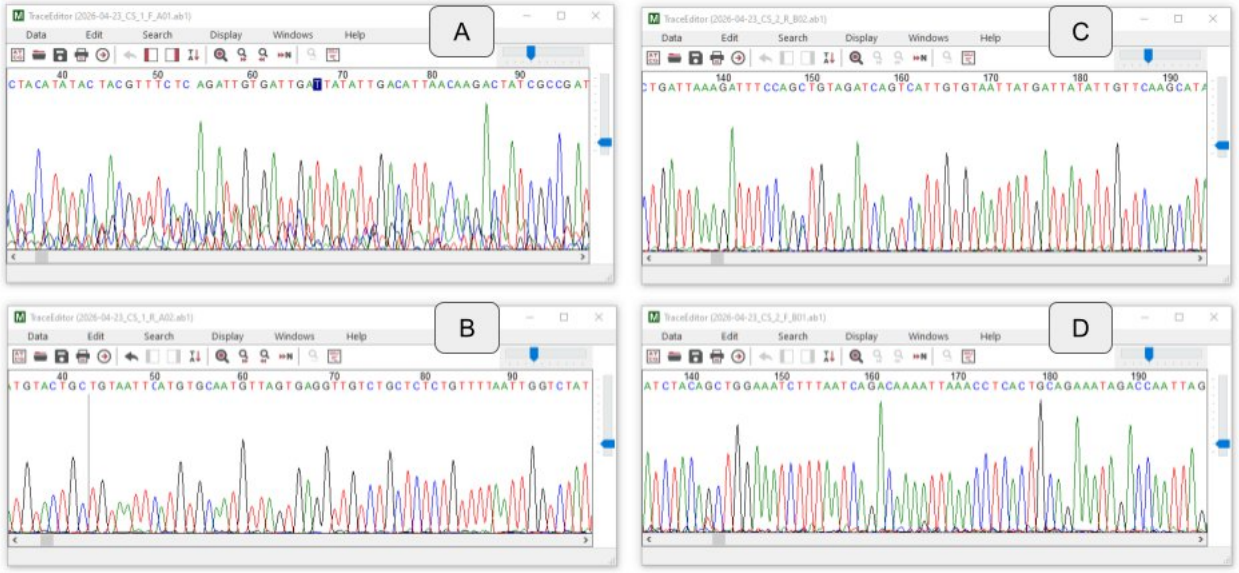


Рис. 3.31 **Типові електрофореграми секвенування за методом Сенгера ампліконів S-гена ізолятів FCoV Kyiv-1 (PZ810242) та FCoV Kyiv-2 (PZ810243).** *(A – FCoV Kyiv-1, пряме зчитування; B – FCoV Kyiv-1, зворотне зчитування; C – FCoV Kyiv-2, пряме зчитування; D – FCoV Kyiv-2, зворотне зчитування.)*

Отримані консенсусні послідовності було депоновано у базі NCBI GenBank. Послідовності під назвою FCoV Kyiv-1 присвоєно номер доступу PZ810242, FCoV Kyiv-2 – PZ810243. Після видалення праймерних ділянок послідовності використовували для подальшого попарного, еволюційного та філогенетичного аналізу.

Попарне BLASTn-вирівнювання очищених від праймерних послідовностей FCoV Kyiv-1 і FCoV Kyiv-2 охопило 320 нуклеотидних позицій. Ідентичними були 289 позицій, що відповідало 90 % нуклеотидної ідентичності. У вирівнюванні визначено шість позицій із пропусками, що за прямим розрахунком становило 1,9 %. Значення bit score становило 414, E-value 1×10^{-120}, орієнтація вирівнювання Plus/Plus (Рис. 3.32).

```
Identities:289/320(90%),  Gaps:6/320(1%), Strand: Plus/Plus

Kyiv_1  1    ATTTCGTTCAAATTACGAGTTGTGAAGTGACTTTTCTGAACACTACATATACGACGTTTC  60
Kyiv_2  1    ....T.............C................................A....  60

Kyiv_1  61   AAGAGATTGTGATTGATTATATTGACATTAACAAGACTATCGCCGATATGCTTGAACAAT  120
Kyiv_2  61   .G.....................................T...............  120

Kyiv_1  121  ATAATCCTAATTTCACGACGCCTGACTTAAATTTCCAGCTGGAAATCTTTAATCAGACAA  180
Kyiv_2  121  ......A.....A...A.----.....G--..C.A.......................  174

Kyiv_1  181  AGTTAAACCTCACTGCAGAAATAGACCAATTAAAACAGAGAGCAGACAACCTCACTAACA  240
Kyiv_2  175  .A.............................G....A.....T........T...G.T.  234

Kyiv_1  241  TTGCACATGAATTACAGCAGTACATTGACAATCTTAATAAGACTCTTGTTGACCTCGAAT  300
Kyiv_2  235  ....................................A.............TA.G.  294

Kyiv_1  301  GGCTCAACAGGATTGAAACT  320
Kyiv_2  295  .......T..A..C......  314
```

Рис. 3.32 **Попарне BLAST-вирівнювання очищених нуклеотидних послідовностей ізолятів коронавірусу котів FCoV Kyiv-1 (PZ810242) та FCoV Kyiv-2 (PZ810243).** *Нуклеотидна ідентичність становила 90% (289/320), частка gap-позицій – 1,9% (6/320); E-value = 1 × 10^{-120}.*

Таким чином, хоча обидва досліджені віруси за результатами S-ген-специфічної мультиплексної ПЛР були віднесені до FCoV типу I, їх часткові послідовності S-гена не були близькими до рівня майже повної ідентичності. Виявлені відмінності стали підставою для подальшого порівняння еволюційних дистанцій обох українських послідовностей із референтною панеллю.

Аналіз K2P-відстаней у вирівнюванні з 322 нуклеотидних позицій показав неоднакову генетичну близькість двох українських ізолятів до послідовностей референтної панелі.

Для ізоляту FCoV Kyiv-1 (PZ810242) найменше значення K2P становило 0,0659 замін/сайт. Однакову мінімальну дистанцію було визначено щодо трьох референтних послідовностей: HC-10 (ON595871.1), FCoV-GXGL02-2022 (PP448808.1) та SMU-CD73/2018 (MW316838.1). Наступне за величиною значення, 0,0769 замін/сайт, встановлено щодо CU31310/2021 (PV797401.1) та FECV-25HZ-F6-Fec (PZ518627.1).

Для FCoV Kyiv-2 (PZ810243) найменша виявлена дистанція була більшою і становила 0,1023 замін/сайт щодо FCoV/GD/GZ/2018/09/JK1 (OQ196096.1) та HLJ/HRB/2016/13 (KY566211.1). Відстань безпосередньо між двома українськими послідовностями становила 0,1364±0,0386 замін/сайт.

Результати K2P-аналізу засвідчили, що FCoV Kyiv-1 мав менші мінімальні дистанції до окремих референтних послідовностей, ніж FCoV Kyiv-2. Водночас дистанція 0,1364±0,0386 між самими українськими ізолятами підтвердила виражені нуклеотидні відмінності дослідженої ділянки S-гена, два українські ізоляти не є практично тотожними варіантами одного вірусу, а мають помітну генетичну відмінність (Табл. 3.16, Рис. 3.33).

Географічне походження референтної послідовності з найменшою K2P-відстанню в цьому аналізі не використовували для встановлення географічного походження українських варіантів. Отримані значення характеризували лише ступінь подібності дослідженого фрагмента S-гена в межах сформованої референтної панелі.

Таблиця 3.16

Найменші попарні еволюційні дистанції між українськими ізолятами FCoV Kyiv-1 (PZ810242) і FCoV Kyiv-2 (PZ810243) та референтними послідовностями отриманими з бази NCBI GenBank.

Ізолят	Найближчий референтний штам	GenBank	Країна, рік	K2P distance, substitutions /site	SE
FCoV Kyiv-1	HC-10	ON595871.1	Australia, 2018	0.0659	0.0249
	FCoV-GXGL02-2022	PP448808.1	China, 2022	0.0659	0.0255
	FCoV/China/SMU-CD73/2018	MW316838.1	China, 2018	0.0659	0.0262
	FCoV/Thailand/CU31310/2021	PV797401.1	Thailand, 2022	0.0769	0.0269
	FECV-25HZ-F6-Fec	PZ518627.1	China, 2025	0.0769	0.0272
FCoV Kyiv-2	FCoV/GD/GZ/2018/09/JK1	OQ196096.1	China, 2020	0.1023	0.0336
	HLJ/HRB/2016/13	KY566211.1	China, 2016	0.1023	0.0344
	FIPV14F	KJ665876.1	Germany, 2005	0.1136	0.0342
	08K-1552	JN654409.1	South Korea, 2009	0.1136	0.0351
	HC-10	ON595871.1	Australia, 2018	0.1136	0.0357
FCoV Kyiv-1 vs FCoV Kyiv-2	–	PZ810242 / PZ810243	Ukraine, 2026	**0.1364**	**0.0386**

Примітка. *Еволюційні дистанції розраховано для вирівнювання довжиною 322 нуклеотидні позиції за моделлю Kimura 2-parameter (K2P) із застосуванням pairwise deletion. Значення наведено як кількість нуклеотидних замін на сайт; стандартні похибки (SE) оцінювали методом bootstrap із 1000 повторів. Аналіз виконано у MEGA 12.1.2 [160, 168].*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1. Feline coronavirus/Ukraine/FCoV Cat Kyiv 1/2026 (PZ810242)		0.0214	0.1409	0.0228	0.1362	0.1310	0.0218	0.0302	0.0182	0.1265	0.0181	0.0183	0.0192	0.0249	0.0203	0.0195	0.0153	0.0185	0.0190	0.0188	0.0190	0.0184	0.0169	0.1130	0.0192
2. Feline coronavirus/Ukraine/FCoV Cat Kyiv 2/2026 (PZ810243)	0.0916		0.1584	0.0241	0.1415	0.1459	0.0283	0.0318	0.0207	0.1309	0.0204	0.0225	0.0216	0.0224	0.0186	0.0217	0.0217	0.0215	0.0218	0.0217	0.0195	0.0195	0.0208	0.1231	0.0256
3. TGEV virulent Purdue/USA/virulent Purdue/1952 (DQ811789.2)	0.7883	0.8510		0.1763	0.0195	0.0230	0.1854	0.1476	0.1546	0.0211	0.1447	0.1487	0.1521	0.1517	0.1285	0.1411	0.1286	0.1701	0.1442	0.1369	0.1718	0.1371	0.1452	0.0243	0.1543
4. Feline infectious peritonitis virus/Japan/KU-2/1995 (D32044.1)	0.1088	0.1155	0.9244		0.1607	0.1633	0.0234	0.0254	0.0211	0.1540	0.0251	0.0203	0.0197	0.0227	0.0237	0.0225	0.0206	0.0186	0.0202	0.0212	0.0175	0.0199	0.0172	0.1389	0.0177
5. Feline coronavirus/USA/WSU 79-1683/1979 (JN634064.1)	0.7689	0.7898	0.0786	0.8580		0.0186	0.1915	0.1622	0.1350	0.0132	0.1357	0.1395	0.1540	0.1239	0.1255	0.1235	0.1266	0.1577	0.1242	0.1221	0.1445	0.1335	0.1349	0.0161	0.1440
6. Feline coronavirus/USA/FIPV 79-1146/1979 (DQ010921.1)	0.7376	0.7940	0.1054	0.8715	0.0745		0.1585	0.1361	0.1405	0.0213	0.1225	0.1240	0.1476	0.1172	0.1126	0.1285	0.1135	0.1408	0.1340	0.1322	0.1486	0.1324	0.1369	0.0198	0.1519
7. Feline coronavirus/USA/Black/2008 (EU186072.1)	0.0972	0.1335	0.9362	0.1145	0.9327	0.8333		0.0251	0.0280	0.1728	0.0279	0.0244	0.0228	0.0256	0.0256	0.0237	0.0218	0.0214	0.0248	0.0238	0.0223	0.0236	0.0220	0.1511	0.0233
8. Feline coronavirus/United Kingdom/FCoV C1Je/2007 (DQ848678.1)	0.1471	0.1601	0.8130	0.1262	0.8493	0.7481	0.1236		0.0306	0.1439	0.0321	0.0267	0.0282	0.0290	0.0296	0.0281	0.0269	0.0253	0.0297	0.0319	0.0289	0.0276	0.0266	0.1265	0.0265
9. Feline coronavirus/Thailand/FCoV Thailand CU31310 2021/2022 (PV797401.1)	0.0729	0.0865	0.8369	0.0926	0.7610	0.7826	0.1357	0.1524		0.1243	0.0187	0.0157	0.0191	0.0250	0.0205	0.0197	0.0201	0.0171	0.0186	0.0199	0.0184	0.0187	0.0160	0.1197	0.0137
10. Feline coronavirus/Taiwan/FCoV NTU156 P 2007/2007 (GQ152141.1)	0.7344	0.7538	0.0870	0.8362	0.0421	0.0920	0.8860	0.7904	0.7263		0.1331	0.1292	0.1419	0.1131	0.1168	0.1191	0.1169	0.1444	0.1230	0.1200	0.1320	0.1248	0.1242	0.0113	0.1326
11. Feline coronavirus/South Korea/08K-1552/2009 (JN654409.1)	0.0733	0.0837	0.8106	0.1233	0.7726	0.7087	0.1365	0.1622	0.0776	0.7708		0.0154	0.0185	0.0206	0.0166	0.0230	0.0185	0.0184	0.0209	0.0195	0.0202	0.0175	0.0153	0.1111	0.0182
12. Feline coronavirus/Indonesia/FIPV UGM BUDP/2021 (PP097360.1)	0.0729	0.0969	0.8251	0.0883	0.7862	0.7213	0.1090	0.1283	0.0606	0.7506	0.0569		0.0174	0.0201	0.0164	0.0183	0.0150	0.0142	0.0161	0.0201	0.0193	0.0166	0.0144	0.1081	0.0171
13. Feline coronavirus/Germany/FIPV3A/2004 (KJ665871.1)	0.0810	0.0917	0.8347	0.0873	0.8321	0.7991	0.1024	0.1365	0.0810	0.7926	0.0729	0.0650		0.0212	0.0218	0.0198	0.0174	0.0147	0.0155	0.0164	0.0196	0.0149	0.0131	0.1249	0.0152
14. Feline coronavirus/Germany/FIPV14F/2005 (KJ665876.1)	0.1107	0.0971	0.8239	0.1099	0.7162	0.6868	0.1174	0.1422	0.1107	0.6843	0.0833	0.0827	0.0911		0.0192	0.0251	0.0189	0.0207	0.0233	0.0220	0.0204	0.0208	0.0162	0.0931	0.0199
15. Feline coronavirus/China/SH1807/2018 (MT112936.1)	0.0828	0.0784	0.7382	0.1183	0.7198	0.6601	0.1176	0.1439	0.0861	0.6875	0.0610	0.0607	0.0946	0.0785		0.0203	0.0148	0.0198	0.0226	0.0218	0.0192	0.0172	0.0181	0.0983	0.0238
16. Feline coronavirus/China/HLJ HRB 2016 13/2016 (KY566211.1)	0.0815	0.0956	0.7806	0.1052	0.7120	0.7301	0.1124	0.1420	0.0815	0.6954	0.1001	0.0729	0.0854	0.1107	0.0861		0.0190	0.0208	0.0186	0.0184	0.0216	0.0190	0.0172	0.1090	0.0214
17. Feline coronavirus/China/FECV-25HZ-F6-Fec/2025 (PZ518627.1)	0.0533	0.0963	0.7557	0.0919	0.7375	0.6769	0.0938	0.1284	0.0859	0.7051	0.0777	0.0533	0.0692	0.0783	0.0534	0.0772		0.0172	0.0168	0.0199	0.0154	0.0158	0.0151	0.0992	0.0191
18. Feline coronavirus/China/FCoV-GXLZ13-2022/2022 (PP448828.1)	0.0767	0.0915	0.8908	0.0801	0.8467	0.7759	0.0943	0.1192	0.0691	0.8064	0.0729	0.0490	0.0561	0.0865	0.0811	0.0864	0.0725		0.0161	0.0182	0.0170	0.0161	0.0159	0.1195	0.0177
19. Feline coronavirus/China/FCoV-GXGL02-2022/2022 (PP448808.1)	0.0772	0.0872	0.8110	0.0883	0.7232	0.7586	0.1125	0.1454	0.0730	0.7220	0.0898	0.0573	0.0603	0.1045	0.0952	0.0763	0.0655	0.0610		0.0184	0.0191	0.0136	0.0162	0.1095	0.0180
20. Feline coronavirus/China/FCoV GD GZ 2018 09 JK1/2020 (OQ196096.1)	0.0809	0.0915	0.7735	0.0966	0.7068	0.7402	0.1082	0.1584	0.0820	0.7055	0.0814	0.0820	0.0640	0.0910	0.0911	0.0767	0.0853	0.0729	0.0767		0.0169	0.0179	0.0172	0.1102	0.0177
21. Feline coronavirus/China/FCoV China SMU-CD73 2018/2018 (MW316838.1)	0.0820	0.0832	0.8954	0.0753	0.7934	0.7979	0.1024	0.1392	0.0777	0.7567	0.0903	0.0820	0.0849	0.0866	0.0823	0.0943	0.0610	0.0654	0.0745	0.0687		0.0180	0.0159	0.1177	0.0171
22. Feline coronavirus/Australia/HC-10/2018 (ON595871.1)	0.0730	0.0817	0.7770	0.0876	0.7577	0.7436	0.1112	0.1335	0.0730	0.7237	0.0726	0.0647	0.0564	0.0906	0.0689	0.0806	0.0614	0.0678	0.0489	0.0725	0.0768		0.0144	0.1140	0.0179
23. Feline coronavirus UU24/Netherlands/UU24/2008 (HQ012370.1)	0.0687	0.0909	0.8053	0.0715	0.7669	0.7707	0.1028	0.1284	0.0612	0.7319	0.0608	0.0532	0.0452	0.0654	0.0772	0.0687	0.0572	0.0649	0.0613	0.0683	0.0649	0.0527		0.1060	0.0125
24. Canine coronavirus/Taiwan/CCoV NTU336 F 2008/2008 (GQ477367.1)	0.6755	0.7225	0.1064	0.7833	0.0583	0.0834	0.8086	0.7246	0.7120	0.0345	0.6779	0.6615	0.7263	0.5795	0.6059	0.6534	0.6230	0.7075	0.6640	0.6631	0.6946	0.6796	0.6443		0.1208
25. Alphacoronavirus suis/Italy/S gene FCoV-I IZSSI 2023PA5587/2023 (PZ012506.1)	0.0814	0.1146	0.8420	0.0715	0.8021	0.8252	0.1075	0.1271	0.0455	0.7654	0.0733	0.0654	0.0569	0.0826	0.1044	0.0903	0.0782	0.0725	0.0729	0.0733	0.0725	0.0655	0.0416	0.7185	

Рис. 3.33 **Оцінки еволюційної дивергенції між послідовностями.** *(Наведено кількість замін нуклеотидів на одну позицію між послідовностями. Оцінки стандартної похибки наведено над діагоналлю. Аналіз проводили з використанням 3-параметричної моделі Тамури. Варіацію швидкості між позиціями моделювали за допомогою гамма-розподілу (параметр форми = 1). Аналітична процедура охоплювала 25 нуклеотидних послідовностей. Було застосовано опцію часткового видалення для усунення всіх позицій із покриттям менше 95 %, що дало кінцевий набір даних, який складався з 310 позицій. Еволюційні аналізи проводили в програмі MEGA12).*

За результатами тестування моделей нуклеотидних замін найкращу відповідність вихідному вирівнюванню мала модель T92+G+I, BIC = 4572,119, яку використали для Maximum Likelihood реконструкції (Табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Результати добору моделі нуклеотидних заміщень для філогенетичного аналізу послідовностей S-гена FCoV

Модель	Кі-ть параметрів	BIC	ΔBIC	AICc	lnL	Частка інваріантних сайтів (+I)	Параметр γ (+G)
T92+G+I	**51**	**4572,119**	**0**	4218,920	-2058,110	0,36	0,69
TN93+G+I	54	4586,642	14,523	4212,711	-2051,963	0,35	0,70
HKY+G+I	53	4588,848	16,729	4221,827	-2057,536	0,36	0,70
GTR+G+I	57	4607,408	35,289	4212,748	-2048,937	0,35	0,71
K2+G+I	50	4617,124	45,005	4270,838	-2085,082	0,38	0,77

Примітка. *BIC, Bayesian Information Criterion; AICc, скоригований інформаційний критерій Акаіке; lnL, логарифм функції правдоподібності; +G, неоднорідність швидкості нуклеотидних заміщень між сайтами, описана γ-розподілом; +I, наявність частки інваріантних сайтів; ΔBIC, різниця між значенням BIC відповідної моделі та мінімальним BIC.*

Філогенетичний аналіз охоплював 25 послідовностей, дві українські та 23 референтні. Після застосування методу часткового видалення (partial deletion) із порогом покриття позицій 95 % остаточне вирівнювання для реконструкції включало 310 нуклеотидних позицій (Рис. 3.34).

Ізоляти FCoV Kyiv-1 та FCoV Kyiv-2 займали різні положення у реконструйованій топології та не утворювали спільної сестринської групи. Ізолят FCoV Kyiv-2 розташовувався поряд із ізолятом FCoV 08K-1552 (JN654409.1), тоді як ізолят FCoV Kyiv-1 був розташований поряд із ізолятом

FECV-25HZ-F6-Fec (PZ518627.1). Однак бутстреп-підтримка вузлів, які безпосередньо визначали ці локальні взаємозв'язки, була нижчою за 50 %, тому такі сусідні положення не розглядали як статистично надійно підтверджені філогенетичні групування.

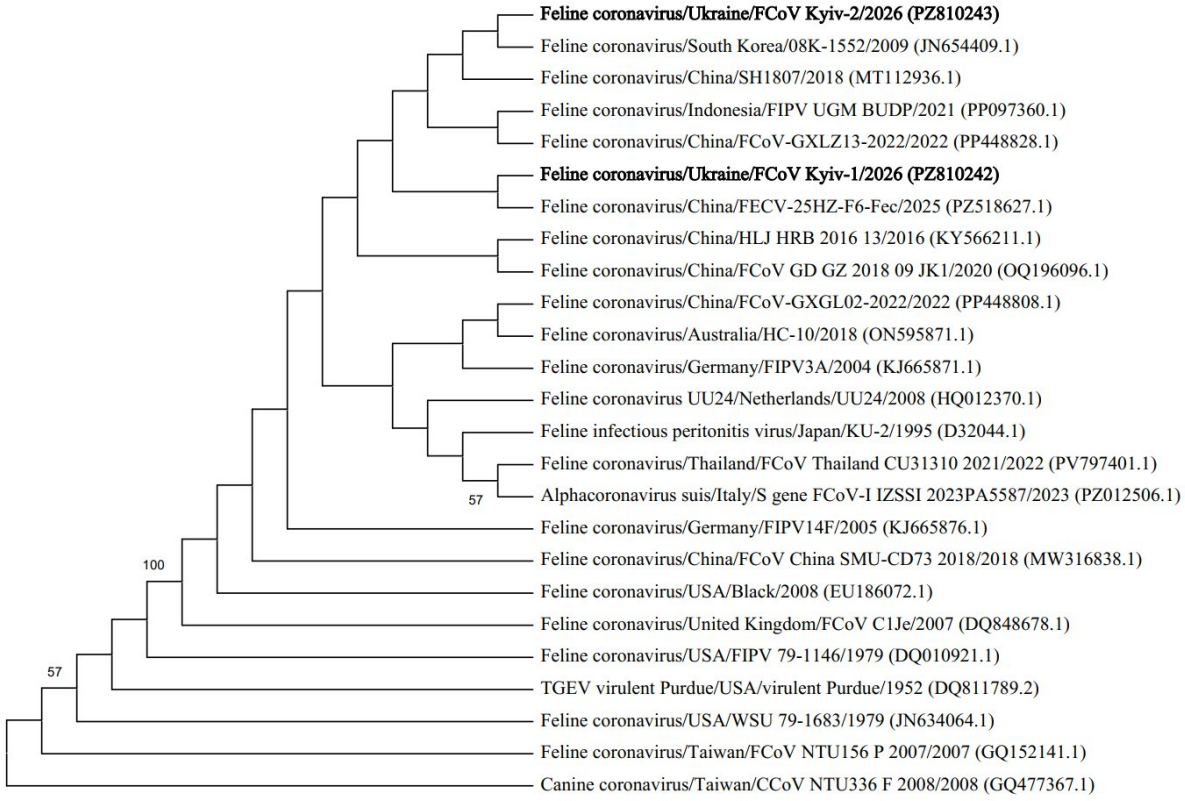


Рис. 3.34 **Філогенетичне дерево Maximum Likelihood (topology-only), побудоване на основі часткового вирівнювання S-гена FCoV.**

Важливо, що на рисунку представлено дерево у форматі Topology Only, тому довжина його гілок не відображає величину еволюційної дистанції. Відстані між послідовностями кількісно оцінювали окремо за K2P-моделлю та наводили у Таблиці 3.16.

Для перевірки відтворюваності головного топологічного результату було додатково виконано реконструкцію методом Neighbor-Joining (Рис. 3.35).

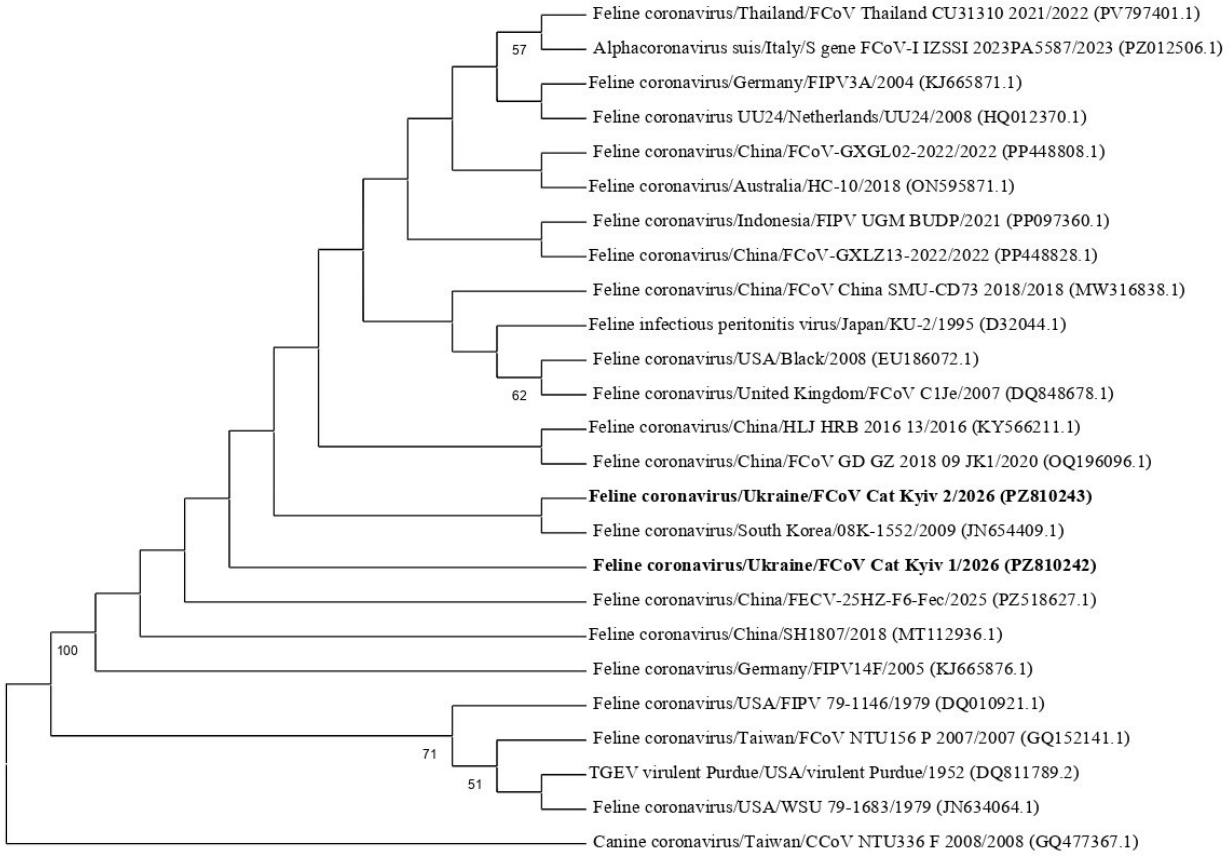


Рис. 3.35 **Альтернативне філогенетичне дерево нуклеотидних послідовностей фрагмента S-гена FCoV, побудоване методом приєднання сусідів (Neighbor-Joining, NJ) за моделлю Тамури з трьома параметрами (Tamura 3-parameter, T92).**

У цій реконструкції ізоляти FCoV Kyiv-1 та FCoV Kyiv-2 також не формували спільної сестринської групи. Водночас положення окремих референтних послідовностей відносно українських ізолятів частково відрізнялося від Maximum Likelihood дерева, а локальні вузли не отримали високої бутстреп-підтримки.

Отже, роздільне положення двох українських послідовностей відтворювалося за обох методів, тоді як детальні внутрішні взаємозв'язки на основі короткого фрагмента S-гена залишалися недостатньо стабільними для ширших еволюційних висновків.

Для визначення того, чи супроводжувалася виявлена нуклеотидна мінливість змінами на рівні білка, було проаналізовано кодон-орієнтоване вирівнювання довжиною 105 амінокислотних позицій.

Між ізолятами FCoV Kyiv-1 та FCoV Kyiv-2 відмінності було встановлено у дев'яти локальних позиціях. Вони включали сім амінокислотних замін та дві послідовні gap-позиції, які формували двоамінокислотну інсерційно-делеційну відмінність (insertion-deletion, indel) між ізолятами.

При нумерації відносно S-білка референтного FCoV KU-2 у FCoV Kyiv-1 визначено амінокислотні заміни Y1361F, L1368F, E1388K, T1396N та D1416E. Для FCoV Kyiv-2 виявлено P1359H, T1363M, P1364T, T1396D та D1416K, а також два послідовні пропуски у локальних позиціях 50 і 51.

Порівняння з 23 референтними послідовностями показало, що чотири амінокислотні варіанти не були представлені у використаній референтній панелі. Для FCoV Kyiv-1 такими були Phe (F) у локальній позиції 44 та Lys (K) у позиції 71, для FCoV Kyiv-2 Met (M) у позиції 46 та Asp (D) у позиції 79 (табл. 3.18).

Особливо виражена відмінність встановлена у локальній позиції 71, що відповідала позиції 1388 S-білка KU-2. У всіх 23 референтних послідовностях і у FCoV Kyiv-2 у цій позиції містилася глутамінова кислота, Glu (E), тоді як у FCoV Kyiv-1 визначено лізин, Lys (K), тобто заміну E1388K.

Водночас відсутність певного амінокислотного варіанта серед 23 використаних референтних послідовностей характеризує сформовану в цьому дослідженні панель і не є доказом глобальної унікальності відповідної заміни серед усіх відомих варіантів коронавірусу котів. Аналогічно виявлені амінокислотні відмінності самі по собі не дозволяють робити висновки щодо їх функціонального впливу на вірулентність або розвиток інфекційного перитоніту котів і це потребує подальших досліджень.

Таблиця 3.18

Амінокислотні відмінності між FCoV Kyiv-1 і FCoV Kyiv-2 у порівнянні з 23 референтними послідовностями коронавірусів із GenBank.

Позиція S-білка KU-2*	Local position in the alignment	KU-2	FCoV Kyiv-1 PZ810242	FCoV Kyiv-2 PZ810243	Варіант серед 23 референсів **	Характер зміни
1359	42	Pro (P)	Pro (P)	His (H)	H: 1/23; P: 20/23	P1359H у Kyiv-2
1361	44	Tyr (Y)	Phe (F)	Tyr (Y)	F: 0/23; Y: 18/23	Y1361F у Kyiv-1; Phe (F) не виявлено серед 23 референтних послідовностей
1363	46	Thr (T)	Thr (T)	Met (M)	M: 0/23; T: 16/23	T1363M у Kyiv-2; Met (M) не виявлено серед 23 референтних послідовностей
1364	47	Pro (P)	Pro (P)	Thr (T)	T: 1/23; P: 20/23	P1364T у Kyiv-2
1367	50	Asn (N)	Asn (N)	–	gap: 5/23; N: 8/23	частина 2-aa indel у Kyiv-2
1368	51	Leu (L)	Phe (F)	–	gap: 5/23; F: 3/23	L1368F у Kyiv-1; gap у Kyiv-2, частина 2-aa indel
1388	71	Glu (E)	Lys (K)	Glu (E)	K: 0/23; E: 23/23	E1388K у Kyiv-1; Lys (K) не виявлено серед 23 референтних послідовностей
1396	79	Thr (T)	Asn (N)	Asp (D)	N: 16/23; D: 0/23	T1396N у Kyiv-1; T1396D у Kyiv-2
1416	99	Asp (D)	Glu (E)	Lys (K)	E: 21/23; K: 1/23	D1416E у Kyiv-1; D1416K у Kyiv-2

Примітка. *Вибірку даних сформовано на основі порівняльного аналізу амінокислотних послідовностей досліджуваних ізолятів і 23 референтних штамів у програмі MEGA 12 після вирівнювання нуклеотидних послідовностей методом MUSCLE з урахуванням кодонної структури (codon-aware alignment) та їх подальшої трансляції в амінокислотні послідовності.*

**Нумерацію амінокислотних позицій наведено відносно S-білка FCoV type I KU-2 (GenBank D32044.1). Внутрішній forward primer nIffles відповідає nt 3928–3949 S-гена KU-2; після видалення праймерної ділянки та перших двох нуклеотидів для встановлення повної рамки зчитування перший кодон аналізованого фрагмента відповідав аа 1318 S-білка KU-2.*

***У колонці наведено лише амінокислотні варіанти, релевантні до порівняння Kyiv-1 і Kyiv-2; інші варіанти, виявлені серед референтних послідовностей, не наведено.*

Досліджений фрагмент S-гена охоплював ділянку, яка після стандартизації нумерації була ідентифікована як така, що відповідає амінокислотам 1318–1422 S-білка KU-2. Відповідно, типові амінокислотні позиції з 1058 та 1060, які зазвичай оцінюються для пошуку амінокислотних замін у спайк-білку коронавірусів, до секвенованого фрагмента не входили і в межах цього дослідження не оцінювалися.

Проведене секвенування продемонструвало, що два ізоляти FCoV, паралельно виявлені у зразках випітної рідини від котів у м. Київ та віднесені методом S-генотипування до одного типу I, мали помітні відмінності в дослідженій ділянці S-гена. Нуклеотидна ідентичність між FCoV Kyiv-1 і FCoV Kyiv-2 становила 90 %, а K2P-відстань 0,1364±0,0386 замін/сайт. Різне положення двох послідовностей у філогенетичній реконструкції відтворювалося методами Maximum Likelihood та Neighbor-Joining, хоча детальні локальні взаємозв'язки з референтними послідовностями характеризувалися недостатньою бутстреп-підтримкою.

Нуклеотидна неоднорідність супроводжувалася відмінностями на рівні прогнозованої амінокислотної послідовності S-білка. У дослідженому 105-амінокислотному фрагменті між українськими ізолятами було встановлено сім амінокислотних замін та двоамінокислотну інсерційно-делеційну відмінність (insertion-deletion, indel). Отримані результати підтвердили генетичну відмінність цих ізолятів.

Отримані послідовності FCoV Kyiv-1 (PZ810242) та FCoV Kyiv-2 (PZ810243) сформували перші українські молекулярно-генетичні дані, придатні для подальшого порівняння українських варіантів коронавірусу котів із міжнародними референтними послідовностями. Водночас малий обсяг секвенованої вибірки (n=2) та дослідження лише короткої ділянки S-гена не дозволяють переносити встановлений рівень генетичної неоднорідності на популяцію коронавірусу котів в м. Київ або в Україні загалом.

РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ НУКЛЕОЗИДНОГО АНАЛОГА GS-441524 ТА ПРЕПАРАТІВ МОЛНУПІРАВІРУ ТА АДАПТОВАНА СХЕМА ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ КОТІВ

4.1 Ретроспективна оцінка клінічної ефективності препаратів на основі GS-441524 за інфекційного перитоніту котів

Для оцінювання результативності противірусної терапії було проаналізовано 88 клінічних випадків коронавірусного інфекційного перитоніту у котів, які отримували експериментальний нуклеозидний аналог GS-441524, зареєстрованих у клініці «Зоолюкс» упродовж 2020–2024 рр. У серії клінічних випадків переважали молоді тварини: середній вік становив 23,4±8,2 міс. за діапазону від 4 до 48 міс. Середня маса тіла котів на початковому етапі спостереження становила 3,18 ± 0,61 кг і варіювала від 1,7 до 5,4 кг.

У структурі вибірки незначно переважали самці, яких було 49 (55,7 %), тоді як самок було 39 (44,3 %). Співвідношення самців до самок становило 1,25:1. За породним складом найбільшу частку становили східноєвропейські короткошерсті коти, до яких за даними клінічних карток було віднесено 58 тварин (65,9 %). Шотландські коти становили 15,9 % вибірки, мейн-куни 5,7 %, абіссинські 3,4 %. Ще 9,1 % припадало на інші породи, серед яких були британські, сіамські та інші коти (Табл.4.1).

За клінічним перебігом інфекційного перитоніту котів переважала ексудативна форма, яку було встановлено у 50 із 88 котів, що становило 56,8 % вибірки. Неексудативний перебіг зареєстровано у 36 тварин (40,9 %). Випадки з вираженими неврологічними проявами були поодинокими і становили 2,3 % дослідженої клінічної серії, тобто лише 2 тварини. Такий розподіл дозволяв окремо оцінити ефективність лікування за ексудативного та неексудативного перебігу, однак кількість тварин із неврологічними

проявами була недостатньою для самостійного статистично обґрунтованого аналізу цієї клінічної підгрупи.

Таблиця 4.1

Клініко-демографічна характеристика серії клінічних випадків котів з інфекційним перитонітом, яких лікували нуклеозидним аналогом GS-441524 у ветеринарній клініці «Зоолюкс» у період 2020–2024 рр. (n=88)

Показник, од. вимірювання	Значення
Кількість тварин, n	88
Вік, міс., M ± SD	23,4 ± 8,2
Діапазон віку, міс.	4–48
Маса тіла, кг, M ± SD	3,18 ± 0,61
Діапазон маси тіла, кг	1,7–5,4
Самці, n (%)	49 (55,7)
Самки, n (%)	39 (44,3)
Східноєвропейські короткошерсті, n (%)	58 (65,9)
Шотландські, n (%)	14 (15,9)
Мейн-кун, n (%)	5 (5,7)
Абіссинські, n (%)	3 (3,4)
Інші породи, n (%)	8 (9,1)
Початковий показник A/G, M ± SD	0,32 ± 0,11
Початковий показник SAA, мг/л, M ± SD	108,0 ± 39,0
Спостереження після лікування, міс., M ± SD	6,7 ± 2,8
Діапазон спостереження після лікування, міс.	3–12

Первинні лабораторні показники на момент встановлення діагнозу характеризувалися вираженими змінами показників білкового профілю сироватки крові та ознаками активної системної запальної реакції. Середнє співвідношення альбуміну до глобулінів становило 0,32±0,11. Концентрація сироваткового амілоїду А до початку противірусної терапії становила в середньому 108,0±39,0 мг/л, при цьому у 86 % котів цей показник перевищував

80 мг/л, за нормального значення 10,21±8,32 [118]. Після завершення лікування спостереження за тваринами продовжувалося в середньому 6,7±2,8 міс., а фактичний діапазон контролю після лікування становив від 3 до 12 міс.

Дози нуклеозидного аналога GS-441524 у дослідженій серії клінічних випадків варіювали від 6 до 12 мг/кг маси тіла на добу. Середня добова доза становила 9,0±1,3 мг/кг. Найчастіше застосовували 10 мг/кг/добу, таке дозування отримували 35 котів (39,8 %). Дозу 8 мг/кг/добу використовували у 32 тварин (36,4 %), 12 мг/кг/добу у 11 котів (12,5 %), а 6 мг/кг/добу у 10 котів (11,4 %).

Особливості дозування відрізнялися залежно від клінічного перебігу захворювання. У тварин з ексудативним перебігом інфекційного перитоніту котів середня доза нуклеозидного аналогу GS-441524 становила 8,6±1,2 мг/кг/добу, а за неексудативного перебігу вона була дещо вищою і становила 9,5±1,4 мг/кг/добу. У двох котів із неврологічними проявами дозування становило 10,0 мг/кг/добу.

Переважним шляхом введення препарату на основі GS-441524 був підшкірний. Його застосовували у 72 із 88 котів (81,8 %). Пероральне задавання препарату використовували у 16 тварин (18,2 %) і використовувалося переважно на підтримувальних етапах терапії. Серед котів з ексудативною формою хвороби підшкірний шлях застосовували у 86,0 % випадків, з неексудативним – у 75,0 %. Обидва коти з неврологічними проявами отримували препарат підшкірно.

Тривалість противірусної терапії у всій серії клінічних випадків становила в середньому 82,8 ± 7,1 доби (Табл. 4.2).

Медіана тривалості курсу дорівнювала 84 добам за діапазону 72–88 діб. За ексудативної форми хвороби середня тривалість лікування становила 80,9±6,8 доби, за неексудативної – 84,2±5,9 доби.

Таким чином, клінічна практика застосування нуклеозидного аналога GS-441524 у дослідженій серії клінічних випадків характеризувалася переважним використанням доз 8–10 мг/кг/добу та тривалістю лікування,

близькою до 84 діб. Вищі дози частіше використовували у котів з неексудативним перебігом та у тварин із неврологічними проявами.

Таблиця 4.2

Характеристика застосування нуклеозидного аналога GS-441524 у серії клінічних випадків котів з інфекційним перитонітом у ветеринарній клініці «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=88)

Показник	Ексудативна, n=50	Неексудативна, n=36	Неврологічна, n=2	Загалом, n=88
Доза, мг/кг/добу, M±SD	8,6 ± 1,2	9,5 ± 1,4	10,0 ± 0,0	9,1 ± 1,7
6 мг/кг/добу, n (%)	8 (16,0)	2 (5,6)	0	10 (11,4)
8 мг/кг/добу, n (%)	22 (44,0)	10 (27,8)	0	32 (36,4)
10 мг/кг/добу, n (%)	17 (34,0)	17 (47,2)	2 (100,0)	36 (40,9)
12 мг/кг/добу, n (%)	3 (6,0)	7 (19,4)	0	10 (11,4)
Тривалість лікування, діб, M±SD	80,9±6,8	84,2±5,9	84,0±0,0	82,3±7,1
Підшкірне введення, n (%)	43 (86,0)	27 (75,0)	2 (100)	72 (81,8)
Пероральне введення, n (%)	7 (14,0)	9 (25,0)	0	16 (18,2)

Клінічна відповідь на застосування нуклеозидного аналога GS-441524 у більшості тварин розвивалася протягом початкового етапу лікування. У половини тварин позитивну клінічну динаміку відзначали не пізніше 7-ї доби лікування, а загалом термін її появи коливався від 3 до 14 діб. Основними ознаками позитивної відповіді були зниження підвищеної температури тіла та її подальша нормалізація, відновлення апетиту, покращення загальної активності та регрес клінічних проявів, пов'язаних із конкретною формою інфекційного перитоніту котів. На 14-ту добу лікування позитивну клінічну динаміку було зареєстровано у 77 із 88 котів (87,5 %). Серед тварин з

ексудативною формою хвороби цей показник становив 90,0 %, а серед котів з неексудативним перебігом хвороби – 86,1 %. У групі з неврологічними проявами рання клінічна відповідь була відзначена в одного із двох котів.

За ексудативного інфекційного перитоніту характерною клінічною відповіддю на лікування у котів було поступове зменшення об'єму випоту з подальшим зникненням асциту або гідротораксу, нормалізація температури тіла та відновлення апетиту. За неексудативного перебігу позитивна динаміка проявлялася збільшенням або відновленням маси тіла, покращенням апетиту та регресом органоспецифічних, зокрема офтальмологічних, проявів.

Повної клінічної ремісії за результатами курсу лікування було досягнуто у 69 із 88 котів, що становило 78,4 %. Найбільшу частку повної ремісії зареєстровано серед котів із неексудативним перебігом хвороби: 30 із 36 тварин (83,3 %). Серед 50 котів з ексудативним перебігом коронавірусного інфекційного перитоніту повної ремісії досягли 38 тварин (76,0 %) (Табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Клінічні результати застосування нуклеозидного аналогу GS-441524 у серії клінічних випадків інфекційного перитоніту котів з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=88)

Показник	**Ексудативна, n=50**	**Неексудативна, n=36**	**Неврологічна, n=2**	**Загалом, n=88**
Клінічне покращення до 14-ї доби, n (%)	45 (90,0)	31 (86,1)	1 (50,0)	77 (87,5)
Повна ремісія, n (%)	38 (76,0)	30 (83,3)	1 (50,0)	69 (78,4)
Летальні випадки, n (%)	8 (16,0)	3 (8,3)	1 (50,0)	12 (13,6)
Рецидив після лікування, n (%)	4 (8,0)	3 (8,3)	0	7 (8,0)

У підгрупі котів із неврологічними проявами одна тварина досягла ремісії, тоді як друга загинула. З огляду на наявність лише двох таких випадків цей результат відображає перебіг окремих клінічних спостережень і не може використовуватися для самостійної оцінки ефективності нуклеозидного аналога GS-441524 за неврологічної форми коронавірусного інфекційного перитоніту.

Загалом, упродовж періоду лікування або спостереження було зареєстровано 12 летальних випадків, що відповідало 13,6 % дослідженої серії клінічних випадків. Серед котів з ексудативним перебігом загинули 8 із 50 тварин (16,0 %), а серед котів з неексудативним перебігом 3 із 36 (8,3 %). Ще один летальний випадок припав на тварину з неврологічними проявами.

У період після завершення лікування повторне виникнення клінічних проявів інфекційного перитоніту котів було зареєстровано у 7 котів (8,0 %) загальної вибірки. Чотири випадки рецидиву спостерігали серед тварин з ексудативною формою хвороби і три серед котів з неексудативним перебігом. У тварини із неврологічними проявами, яка вижила, рецидиву у наявний період спостереження не зареєстровано.

Отримані результати демонстрували не лише значну частку досягнення ремісії, але й швидкий розвиток клінічної відповіді у більшості тварин, які реагували на противірусне лікування. Особливо помітною була різниця між ексудативним та неексудативним перебігом щодо частоти повної ремісії та летальних випадків: за неексудативного інфекційного перитоніту котів повна ремісія реєструвалася частіше, а летальність була майже вдвічі нижчою.

Клінічне покращення на тлі застосування нуклеозидного аналога GS-441524 супроводжувалося вираженою зміною гематологічного профілю. До початку терапії середня кількість еритроцитів становила $5{,}1 \pm 0{,}9 \times 10^{12}$/л, тоді як після лікування цей показник зростав до $6{,}3 \pm 0{,}7 \times 10^{12}$/л ($p<0{,}001$). Одночасно гематокрит збільшувався з 27,8±4,9 до 35,6±3,8 % ($p<0{,}001$), а концентрація гемоглобіну з 97,4±12,1 до 118,5±10,6 г/л ($p<0{,}001$). Сукупна

динаміка цих показників відображала зменшення вираженості анемічних змін у процесі лікування.

Вираженою була також динаміка показників лейкограми. Середня кількість лейкоцитів зменшилася з 18,4±6,2 до 11,3±3,9×10⁹/л, тобто приблизно на 38,6 %, і ця різниця була статистично значущою ($p<0,001$). Основним компонентом цих змін було зниження абсолютної кількості нейтрофілів з 14,2±5,3 до 7,4±2,9 ×10⁹/л ($p<0,001$).

Водночас кількість лімфоцитів демонструвала протилежну динаміку і зростала з 1,8±0,7 до 3,2±0,8×10⁹/л ($p<0,001$). У результаті співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів зменшилося з 7,9±3,1 до 2,5±1,2, тобто більш ніж утричі ($p<0,001$). Одночасне зниження кількості лейкоцитів і нейтрофілів, збільшення кількості лімфоцитів та зменшення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів свідчили про послаблення системної запальної відповіді в результаті лікування (Табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка гематологічних показників у хворих котів протягом лікування нуклеозидним аналогом GS-441524 у серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=88)

Показник	До лікування, M±SD	Після курсу лікування, M±SD	p
Еритроцити, ×10¹²/л	5,1±0,9	6,3±0,7	p<0,001
Гематокрит, %	27,8±4,9	35,6±3,8	p<0,001
Гемоглобін, г/л	97,4±12,1	118,5±10,6	p<0,001
Лейкоцити, ×10⁹/л	18,4±6,2	11,3±3,9	p<0,001
Нейтрофіли, ×10⁹/л	14,2±5,3	7,4±2,9	p<0,001
Лімфоцити, ×10⁹/л	1,8±0,7	3,2±0,8	p<0,001
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити	7,9±3,1	2,5±1,2	p<0,001

Отже, відповідь на противірусну терапію супроводжувалася одночасною позитивною динамікою еритроцитарної та лейкоцитарної ланок крові. Найбільш вираженими змінами були підвищення гематокриту та гемоглобіну, зменшення нейтрофілії, збільшення кількості лімфоцитів і суттєве зниження співвідношення нейтрофіли/лімфоцити.

Найбільш виражені зміни біохімічного профілю в процесі лікування стосувалися білкового обміну. До початку терапії середня концентрація загального білка становила 89,6±10,2 г/л, а після лікування зменшилася до 73,4±7,9 г/л ($p<0,001$). Зниження загального білка відбувалося на тлі протилежно спрямованої динаміки його основних фракцій (Табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка біохімічних показників у хворих котів до та після лікування нуклеозидним аналогом GS-441524 у серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=88)

Показник	До лікування, M±SD	Після курсу лікування, M±SD	p
Загальний білок, г/л	89,6±10,2	73,4±7,9	<0,001
Альбумін, г/л	25,3±4,1	33,7±3,8	<0,001
Глобуліни, г/л	64,3±8,4	39,7±6,3	<0,001
Співвідношення А/Г	0,32±0,11	0,81±0,16	<0,001
АЛТ, Од/л	153,2±68,4	72,9±25,7	<0,001
АСТ, Од/л	142,7±55,9	65,8±21,4	<0,001
ЛФ, Од/л	118,3±43,6	89,1±31,7	<0,05
Білірубін, мкмоль/л	8,9±4,5	4,3±2,1	<0,001
SAA, мг/л	108,0±39,0	14,6±7,3	<0,001
SAA/Alb	4,27±1,9	0,43±0,2	<0,001
Сечовина, ммоль/л	7,4 ±2,2	6,8±1,7	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	132,0±23,0	125,0±18,0	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,2	5,8±1,0	>0,05

Концентрація альбуміну збільшилася з 25,3±4,1 до 33,7±3,8 г/л ($p<0,001$), тоді як концентрація глобулінів знизилася з 64,3±8,4 до 39,7±6,3 г/л ($p<0,001$). Наслідком цих змін стало виражене зростання співвідношення А/Г: з 0,32±0,11 до 0,81±0,16 ($p<0,001$).

Таким чином, зміна співвідношення А/Г була зумовлена не лише збільшенням концентрації альбуміну, але й значним зменшенням гіперглобулінемії. Саме ця двокомпонентна динаміка зумовила понад дворазове збільшення середнього значення співвідношення А/Г у процесі терапії.

Особливо вираженою була зміна SAA. Його середня концентрація до початку лікування становила 108,0±39,0 мг/л, тоді як після терапії зменшувалася до 14,6±7,3 мг/л ($p<0,001$), тобто приблизно у 7,4 раза. Це була одна з найбільш виражених кількісних змін серед усіх проаналізованих лабораторних показників. Паралельно зменшувалося співвідношення SAA до альбуміну. До лікування SAA/Alb становило 4,27±1,9, а після проведеного курсу 0,43±0,2 ($p<0,001$), тобто середнє значення показника знизилося приблизно у десять разів.

На тлі лікування також спостерігали статистично значущу динаміку показників, пов'язаних із функціональним станом печінки. Активність АЛТ зменшувалася зі 153,2±68,4 до 72,9±25,7 Од/л ($p<0,001$), а AST зі 142,7±55,9 до 65,8±21,4 Од/л ($p<0,001$). Активність ЛФ знижувалася зі 118,3±43,6 до 89,1±31,7 Од/л і різниця між показниками також була статистично значущою, хоча менш вираженою ($p<0,05$).

Середня концентрація загального білірубіну зменшилася з 8,9±4,5 до 4,3±2,1 мкмоль/л ($p<0,001$). Таким чином, поряд із нормалізацією білкового профілю та зниженням активності системного запалення у котів спостерігалася виражена позитивна динаміка маркерів гепатобіліарних порушень.

На відміну від зазначених показників, концентрація сечовини до та після лікування істотно не змінювалася і становила відповідно 7,4±2,2 та 6,8±1,7

ммоль/л ($p>0,05$). Аналогічно, зміна середньої концентрації креатиніну зі 132±23 до 125±18 мкмоль/л не досягала статистичної значущості ($p>0,05$). Не було статистично значущої різниці й щодо концентрації глюкози: 6,1±1,2 ммоль/л до лікування та 5,8±1,0 ммоль/л після нього ($p>0,05$).

У сукупності відповідь на лікування за динамікою лабораторних показників характеризувалася одночасним зменшенням ознак системного запалення, нормалізацією співвідношення основних білкових фракцій і позитивною динамікою низки показників функціонального стану печінки. Найбільш вираженими кількісні зміни були у показниках SAA і А/Г.

Під час аналізу клінічних випадків окрему увагу приділяли небажаним явищам у процесі застосування нуклеозидного аналога GS-441524. Найбільш типовою реакцією був локальний біль у місці підшкірного введення препарату. Він не супроводжувався загальним погіршенням стану тварини та не потребував припинення противірусної терапії.

Системні небажані явища реєстрували значно рідше. Серед них відзначали епізоди анорексії, апатії та діареї. За характером клінічних записів такі прояви були поодинокими й транзиторними. В опрацьованій серії клінічних кейсів не було встановлено системної побічної реакції, яка б була основною причиною припинення лікування.

Наступним етапом було визначення характеристик, пов'язаних із ймовірністю досягнення ремісії. Аналізували клінічну форму інфекційного перитоніту котів, вихідні показники співвідношення А/Г і SAA, дозу препарату на основі GS-441524, тривалість курсу, шлях введення, швидкість початкової клінічної відповіді та вік тварин.

Частота повної ремісії у котів з неексудативним перебігом становила 30 із 36 випадків (83,3 %), а за ексудативного ІПК – 38 із 50 (76,0 %). За нескоригованим двовимірним аналізом відношення шансів становило OR=1,58 (95 % ДІ 0,53–4,70), а різниця не була статистично значущою за точним критерієм Фішера ($p=0,592$). Отже, на підставі наявних зведених даних

статистично значущого зв’язку між клінічною формою ІПК та ймовірністю досягнення ремісії не встановлено.

Одним із найбільш інформативних вихідних лабораторних показників було співвідношення альбуміну до глобулінів. Початкове значення А/Г>0,4 було асоційоване зі значно більшою ймовірністю досягнення повної ремісії, відношення шансів становило OR=3,7 (p<0,01). Отриманий результат узгоджувався з вираженою динамікою самого показника А/Г у процесі лікування, коли середній показник зростав з 0,32 ± 0,11 до 0,81 ± 0,16.

Прогностичне значення мав також вихідний рівень SAA. Концентрація SAA<100 мг/л на початку лікування була статистично асоційована з більшою ймовірністю ремісії (p<0,05). Водночас високі початкові концентрації SAA відображали більш виражену системну запальну реакцію організму.

Терапевтичні характеристики також були пов'язані з результатом лікування. Застосування препарату на основі GS-441524 у дозах не менше 8 мг/кг/добу асоціювалося з кращою виживаністю порівняно з нижчими дозами (p<0,05). Тривалість курсу не менше 80 діб також була статистично пов'язана зі сприятливим результатом (p<0,05).

Встановлено асоціацію між шляхом введення препарату та результатом лікування. У дослідженій серії клінічних випадків підшкірне застосування було пов'язане з більшою ймовірністю стабільної ремісії порівняно з пероральним застосуванням (OR=1,9; p<0,05; у табличному аналізі p=0,03). З огляду на ретроспективний характер дослідження цей результат описує саме встановлену статистичну асоціацію і не свідчить сам по собі про причинну перевагу одного шляху введення над іншим (Табл. 4.6).

Найбільш виражений зв'язок із кінцевим результатом встановлено для швидкості первинної клінічної відповіді. Поява позитивної динаміки протягом перших 7 діб терапії була статистично асоційована з подальшим досягненням ремісії (p<0,001). Отже, рання відповідь на лікування препаратом на основі GS-441524 була одним із найбільш інформативних клінічних показників у дослідженій серії клінічних випадків.

Таблиця 4.6

Клінічні, лабораторні та терапевтичні фактори, асоційовані з досягненням ремісії за лікування нуклеозидним аналогом GS-441524 у серії клінічних випадків з ветеринарної клініки «Зоолюкс» за 2020–2024 рр. (n=88)

Фактор	Встановлена асоціація з результатом	Статистична значущість
Клінічна форма	Статистично значущої асоціації між клінічною формою та ремісією не встановлено	OR=1,58; 95 % ДІ 0,53–4,70; p=0,592
Початковий показник А/Г	А/Г>0,4 асоційований з більшою ймовірністю повної ремісії	OR=3,7; p<0,01
Початковий показник SAA	SAA<100 мг/л асоційований з більшою ймовірністю ремісії	p<0,05
Доза GS-441524	≥8 мг/кг/добу асоційована з кращим результатом	p<0,05
Тривалість терапії	≥80 діб асоційована з кращим результатом	p<0,05
Підшкірний шлях введення	Асоційований зі стабільнішою ремісією порівняно з пероральним	OR=1,9; p<0,05
Клінічна відповідь у перші 7 діб	Асоційована з подальшим досягненням ремісії	p<0,001
Вік <24 міс.	Асоційований з більшою ймовірністю сприятливого результату	OR=2,3; p<0,05

Вік тварин також був пов'язаний із результатом лікування. Коти віком до 24 міс. мали вищу ймовірність сприятливого результату порівняно зі старшими тваринами (OR=2,3; p<0,05).

Таким чином, результати ретроспективного дослідження показали, що застосування нуклеозидного аналога GS-441524 у дослідженій серії клінічних

випадків котів, хворих на інфекційний перитоніт, мало значний лікувальний ефект і результат лікування був статистично асоційований із початковими характеристиками захворювання і з параметрами проведеної терапії.

4.2 Дослідження ефективності молнупіравіру за інфекційного перитоніту котів

Дослідження складалось із ретроспективної оцінки ефективності молнупіравіру у порівнянні із терапією преднізолоном і пентоксифіліном та результатів власних клінічних спостережень та апробації застосування молнупіравіру та комбінованої терапії нуклеозидним аналогом GS-441524 та молнупіравіром.

Ретроспективний аналіз даних серії клінічних випадків із застосуванням молнупіравіру для лікування інфекційного перитоніту котів. До ретроспективного порівняльного аналізу включено клінічні випадки 60 котів різного віку і статі, хворих на коронавірусний інфекційний перитоніт, які проходили лікування у навчальній ветеринарній клініці університету OMU (м. Самсун, Туреччина) у 2023–2024 рр. Контрольну групу становили 25 тварин, які отримували терапію преднізолоном у дозі 1 мг/кг перорально один раз на добу та пентоксифіліном у дозі 10 мг/кг перорально двічі на добу, у цій групі специфічна противірусна терапія не проводилась. Дослідну групу становили 35 котів, яким застосовували молнупіравір у дозі 12 мг/кг двічі на добу. Оцінювання результатів проводили на початку лікування та на 15-ту, 30-ту і 60-ту добу спостереження. Основним досліджуваним показником було виживання тварин, додатково аналізували динаміку співвідношення альбумін/глобулін, гематологічних морфологічних та біохімічних показників.

На початку спостереження статистично значущих відмінностей між контрольною групою та групою, у якій застосували молнупіравір, за основними біохімічними показниками крові не встановлено ($p>0,05$). Концентрації креатиніну, азоту сечовини крові, загального білка, альбуміну, загального та прямого білірубіну були співставними в обох групах, що свідчить про їхню початкову однорідність за цими показниками.

Активність печінкових ферментів також достовірно не відрізнялася між групами: для АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та гамма-глутамілтрансферази значення p становили 0,471, 0,702, 0,636 та 0,608 відповідно. При цьому середня активність АСТ в обох групах перевищувала референтний інтервал, а для окремих ферментативних показників відзначали значну міжіндивідуальну варіабельність, що відображалося високими значеннями стандартного відхилення (Табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Біохімічні показники хворих котів у контрольній та дослідній групах перед початком терапії (0 доба) у серії клінічних випадків з університету OMU за 2023–2024 рр. (n=60)

Показник	Контроль, n=25, M±SD	Дослід, n=35, M±SD	U-критерій Манна-Уїтні, p
Креатинін, мг/дл	0,845 ± 0,480	0,994 ± 0,527	0,290
Азот сечовини крові, мг/дл	32,43 ± 15,75	34,74 ± 17,04	0,558
Загальний білок, г/дл	8,713 ± 1,340	8,775 ± 1,225	0,904
Альбумін, г/дл	2,452 ± 0,315	2,582 ± 0,355	0,142
Загальний білірубін, мг/дл	0,466 ± 0,715	0,284 ± 0,603	0,357
Прямий білірубін, мг/дл	0,329 ± 0,610	0,192 ± 0,538	0,179
АЛТ, Од/л	88,92 ± 72,10	74,35 ± 62,83	0,471
АСТ, Од/л	61,80 ± 47,10	53,93 ± 41,00	0,702
ЛФ, Од/л	46,69 ± 82,75	52,80 ± 83,95	0,636
ГГТ, Од/л	0,945 ± 1,260	0,982 ± 1,550	0,608

На 15-ту добу живими залишались 15 із 25 котів контрольної групи, що становило 60,0%, та 33 із 35 тварин дослідної групи (94,3 %). Різниця

становила 34,3 відсоткових пункти і була статистично вірогідною за точним критерієм Фішера, p=0,0021. Відносний ризик виживання становив 1,57 (95% ДІ 1,13–2,19). На 30-ту добу виживаність у контрольній групі зменшилась до 48,0 % (12/25), а у дослідній групі, де застосовували молнупіравір, залишалась на рівні 94,3% (33/35). Абсолютна різниця між групами становила 46,3 відсоткових пункти. Відносний ризик виживання становив 1,96 (95% ДІ 1,30–2,98). Різниця між групами була статистично вірогідною (p=0,000061) .

Найбільшу різницю у показнику виживаності між групами встановлено на 60-ту добу. У контрольній групі живими залишались 7 із 25 тварин (28,0 %), а у дослідній групі – 33 із 35 (94,3 %). Абсолютна різниця становила 66,3 відсоткових пункти. Відносний ризик виживання у дослідній групі порівняно з контролем становив 3,37 (95% ДІ 1,79–6,35). Різниця між групами була статистично вірогідною ($p=6{,}97\times10^{-8}$) (Табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Виживаність хворих котів залежно від схеми терапії у серії клінічних випадків з університету OMU за 2023–2024 рр. (n=60)

Термін спостереження	**Контроль, живі/n (%)**	**Молнупіравір, живі/n (%)**	**Абсолютна різниця, в.п.**	**Відношення ризиків, (RR) виживання**	**95% ДІ RR**	**p, Fisher**
15-та доба	15/25 (60,0%)	33/35 (94,3%)	+34,3	1,57	1,13–2,19	0,0021
30-та доба	12/25 (48,0%)	33/35 (94,3%)	+46,3	1,96	1,30–2,98	0,000061
60-та доба	7/25 (28,0%)	33/35 (94,3%)	+66,3	3,37	1,79–6,35	$6{,}97\times10^{-8}$

До початку лікування середнє значення співвідношення А/Г становило 0,404±0,080 у контрольній групі та 0,435±0,124 у дослідній групі. Статистично вірогідної різниці між групами не встановлено (p=0,372).

На 15-ту добу співвідношення А/Г становило 0,527±0,101 у контрольній групі та 0,540±0,103 у дослідній групі (p=0,859). На 30-ту добу відповідні значення становили 0,727±0,166 та 0,656±0,115 (p=0,274). На 60-ту добу середнє значення А/Г становило 0,829±0,135 у семи тварин контрольної групи та 0,874±0,080 у 33 котів дослідної групи, різниця між групами залишалась статистично невірогідною (p=0,283). Таким чином, на жодній із чотирьох контрольних точок статистично вірогідної різниці між групами за величиною А/Г не встановлено (Табл 4.9).

Таблиця 4.9

Динаміка співвідношення альбумін/глобулін (А/Г) у котів з ІПК залежно від схеми терапії за ретроспективного дослідження серії клінічних випадків з університету OMU за 2023–2024 рр. (n=60; M±SD)

Термін	Контроль		Дослід		p (між групами)
	n	А/Г	n	А/Г	
0 доба	25	0,404±0,080	35	0,435±0,124	0,372
15-та доба	15	0,527±0,101	33	0,540±0,103	0,859
30-та доба	12	0,727±0,166	33	0,656±0,115	0,274
60-та доба	7	0,829±0,135	33	0,874±0,080	0,283

У контрольній групі повна серія чотирьох послідовних вимірювань була доступна для 7 котів. Середнє значення показника співвідношення А/Г тільки у цих 7 котів становило 0,409±0,040 до початку лікування, 0,521±0,045 на 15-ту, 0,671±0,038 на 30-ту та 0,829±0,135 на 60-ту добу. Загальна зміна показника А/Г у часі була статистично вірогідною за критерієм Фрідмана (χ^2=14,66; p=0,0021).

У групі із застосуванням молнупіравіру повні серії послідовних визначень співвідношення А/Г були доступні для 33 котів. Середні значення послідовно становили 0,437±0,124, 0,540±0,103, 0,656±0,115 та 0,874±0,080 відповідно на 0-ву, 15-ту, 30-ту і 60-ту добу. Загальна часова динаміка була статистично вірогідною за критерієм Фрідмана (χ^2=90,57; p=1,65×10^{-19}).

Показовою була динаміка гематологічних показників у хворих котів протягом перших 15 діб терапії (Табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Динаміка основних гематологічних показників у хворих котів протягом перших 15 діб терапії у серії клінічних випадків з університету OMU за 2023–2024 рр. (n=15; n=33)

Група	Показник	n	0 доба, M±SD	15-та доба, M±SD	p
Контроль	Лейкоцити, ×10⁹/л	15	15,19±5,85	18,71±2,59	0,055
	Лімфоцити, ×10⁹/л	15	2,09±2,87	3,02±1,43	0,083
	Гемоглобін, г/л	15	95,3±19,4	99,9±8,1	0,489
	Гематокрит, %	15	27,25±5,62	31,00±2,01	0,022
	Тромбоцити, ×10⁹/л	15	189,0±117,4	190,9±36,4	0,977
Дослід	Лейкоцити, ×10⁹/л	33	14,49±6,66	13,12±5,17	0,262
	Лімфоцити, ×10⁹/л	33	2,21±2,30	3,15±2,59	0,013
	Гемоглобін, г/л	33	98,5±15,5	94,2±24,1	0,199
	Гематокрит, %	33	28,12±4,77	29,76±4,71	0,007
	Тромбоцити, ×10⁹/л	33	234,6±119,7	274,6±122,4	0,139

У тварин контрольної групи протягом перших 15 діб спостереження більшість гематологічних показників істотно не змінювалися. Кількість лейкоцитів збільшилася з 15,19±5,85 до 18,71±2,59 $\times 10^9$/л, однак ця різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,055$). Так само не встановлено вірогідних змін кількості лімфоцитів, концентрації гемоглобіну та кількості тромбоцитів. Водночас гематокрит вірогідно підвищився з 27,25±5,62 до 31,00±2,01 % ($p=0,022$).

У групі котів, які отримували молнупіравір, на 15-ту добу встановлено вірогідне збільшення кількості лімфоцитів з 2,21±2,30 до 3,15±2,59 $\times 10^9$/л ($p=0,013$) та підвищення гематокриту з 28,12±4,77 до 29,76±4,71 % ($p=0,007$). При цьому зміни загальної кількості лейкоцитів, концентрації гемоглобіну та кількості тромбоцитів статистично значущими не були ($p>0,05$). У ранній період спостереження найбільш виражена гематологічна динаміка в групі із застосуванням молнупіравіру стосувалася лімфоцитів і гематокриту.

Отже, упродовж 60-добового спостереження між групами встановлено статистично вірогідні відмінності за виживаністю починаючи з 15-ї доби. На 60-ту добу виживаність становила 28,0 % у контрольній групі та 94,3 % у дослідній групі, відносний ризик виживання RR=3,37 (95% ДІ 1,79–6,35) ($p=6,97\times10^{-8}$). У групі, де застосовували терапію молнупіравіром, також зареєстровано статистично вірогідну послідовну зміну показника А/Г протягом 60 діб ($p<0,0001$) та збільшення у тварин гематокриту протягом перших 15 діб ($p=0,007$). За вихідними біохімічними показниками статистично вірогідних відмінностей між групами не було виявлено.

Клінічні спостереження ефективності та апробація схем застосування нуклеозидного аналога GS-441524 та молнупіравіру для лікування інфекційного перитоніту котів. До клінічного аналізу включили 36 котів, хворих на коронавірусний інфекційний перитоніт котів, яких лікували у ветеринарній клініці «Звіринополіс» (м. Київ). Залежно від застосованої схеми специфічної противірусної терапії тварин розподілили на дві групи. До першої групи увійшли 12 котів, у яких лікування розпочинали з

парентерального введення нуклеозидного аналога GS-441524 до 14-ї доби, а надалі переходили на пероральне застосування молнупіравіру. У другу групу входили 24 коти, які від початку лікування отримували молнупіравір як основний противірусний препарат. В обох випадках повний курс лікування становив 84 доби. Надалі кількісні показники наведено у вигляді M±SD, а категоріальні дані описані як n (%).

Початкові демографічні та клінічні характеристики тварин обох груп перед лікуванням наведено у таблиці 4.11. За віком, статтю, масою тіла та розподілом клінічних форм хвороби статистично значущих відмінностей між групами не встановлено. Водночас у групі монотерапії молнупіравіром початкове значення співвідношення альбуміну до глобулінів (А/Г) було нижчим.

Середній вік тварин становив 20,4 ± 11,2 міс. у групі послідовної терапії та 18,2±10,5 міс. у групі монотерапії молнупіравіром (p=0,577). Статевий розподіл був однаковим: у кожній групі самці й самки становили по 50,0 %. Переважну частину вибірки становили метиси та безпородні коти – 34 із 36 (94,4 %), до групи монотерапії молнупіравіром також входили один кіт породи Регдол та один кіт породи Сфінкс. Середня маса тіла котів перед початком лікування становила 4,27±1,27 кг і 4,04±1,60 кг відповідно (p=0,643). Випітну форму інфекційного перитоніту котів реєстрували у 75,0 % тварин обох груп.

Єдиною характеристикою хворих тварин перед початком лікування, за якою групи відрізнялися статистично вірогідно, був коефіцієнт А/Г, який становив 0,37±0,03 у групі послідовної терапії нуклеозидним аналогом GS-441524 і 0,29±0,05 у групі монотерапії молнупіравіром (p<0,001). Отже, подальшу лабораторну динаміку цього показника оцінювали з урахуванням різного стартового рівня.

Таблиця 4.11

Демографічна та клінічна характеристика хворих котів перед початком лікування (0 доба) залежно від схеми противірусної терапії у порівняльній серії ветеринарної клініки «Звіринець» у 2025-26 рр. (n=36)

Показник	GS-441524 та молнупіравір (n=12)	молнупіравір (n=24)	Загалом (n=36)	p
Вік, міс., M ± SD	20,4 ± 11,2	18,2 ± 10,5	18,9 ± 10,6	0,577
Самці, n (%)	6 (50,0)	12 (50,0)	18 (50,0)	1,000
Самки, n (%)	6 (50,0)	12 (50,0)	18 (50,0)	1,000
Метиси/безпородні, n (%)	12 (100,0)	22 (91,7)	34 (94,4)	0,543*
Регдол, n (%)	0	1 (4,2)	1 (2,8)	–
Сфінкс, n (%)	0	1 (4,2)	1 (2,8)	–
Маса тіла, кг, M ± SD	4,27 ± 1,27	4,04 ± 1,60	4,12 ± 1,48	0,643
Ексудативна форма ІПК, n (%)	9 (75,0)	18 (75,0)	27 (75,0)	1,000
Неексудативна форма ІПК, n (%)	3 (25,0)	6 (25,0)	9 (25,0)	1,000
A/G, M ± SD	0,37 ± 0,03	0,29 ± 0,05	0,32 ± 0,06	<0,001

*Примітка. Для порівняння незалежних кількісних показників застосовували t-критерій Велча, для категоріальних показників – точний критерій Фішера. *Породний склад для статистичного порівняння зведено до категорій «метиси/безпородні» та «породисті». Різницю вважали статистично значущою за p<0,05.*

Клінічні результати лікування наведено у таблиці 4.12. Повної клінічної ремісії досягли 12 із 12 котів групи послідовної терапії та 23 із 24 котів групи монотерапії молнупіравіром. Частота клінічної ремісії статистично не відрізнялася між групами.

Таблиця 4.12

Клінічні результати противірусної терапії котів, хворих на інфекційний перитоніт, у порівняльній серії ветеринарної клініки «Звірополіс» у 2025-26 рр. (n=36)

Клінічний показник	GS-441524 та молнупіравір (n=12)	молнупіравір (n=24)	Загалом (n=36)	p
Повна клінічна ремісія, n (%)	12 (100,0)	23 (95,8)	35 (97,2)	1,000
Летальний наслідок, n (%)	–	1 (4,2)	1 (2,8)	1,000
Час нормалізації температури, доби, M ± SD	2,1 ± 0,8	3,4 ± 1,1	3,0 ± 1,2	<0,001
Час відновлення апетиту, доби, M ± SD	1,8 ± 0,6	2,9 ± 0,9	2,5 ± 0,9	<0,001

Примітка. *Частоту клінічної ремісії та летального наслідку порівнювали за точним критерієм Фішера. Час нормалізації температури, відновлення апетиту та тривалість терапії порівнювали за t-критерієм Велча.*

У групі з початковим застосуванням нуклеозидного аналога GS-441524 нормалізація температури тіла та відновлення апетиту відбувалися швидше. Температура нормалізувалася в середньому через 2,1±0,8 доби проти 3,4±1,1 доби у групі монотерапії молнупіравіром (p<0,001), а апетит відновлювався відповідно через 1,8±0,6 та 2,9±0,9 доби (p<0,001).

Єдиний летальний випадок зареєстровано у групі монотерапії молнупіравіром. Тварина надійшла у критичному стані з масою тіла 2,44 кг, вираженою анорексією, прогресуючою гіпотермією та тяжким ураженням внутрішніх органів. Позитивної клінічної відповіді на терапію не було

отримано. На 16-ту добу лікування на тлі подальшого зниження температури тіла від 37,6 до 36,0 °С тварина загинула. У зв'язку з цим її лабораторні результати враховано на 0 та 15 день, але не включено до розрахунків на 30 і 84 день.

Упродовж лікування в обох групах спостерігали послідовну нормалізацію лабораторних показників. Коефіцієнт співвідношення А/Г у групі послідовної терапії зріс від 0,37±0,03 на 0 день до 0,65 ± 0,06 на 30 день та 0,87±0,10 на 84 день терапії. Таким чином, середнє значення досягло прийнятого референсного рівня ≥0,60 вже на 30-ту добу. У групі монотерапії молнупіравіром показник співвідношення А/Г зростав від 0,29±0,05 до 0,50±0,09 на 30 день і до 0,66±0,13 на 84 день.

Динаміка співвідношення альбуміну до глобулінів (А/Г) в обох групах супроводжувалася змінами основних показників білкового обміну. У котів, які отримували послідовну терапію препаратом на основі GS-441524 з подальшим переходом на молнупіравір, середня концентрація загального білка в сироватці крові знизилася з 86,3±1,7 г/л на початку лікування до 73,4±1,5 г/л на 84-ту добу. Одночасно середня концентрація альбуміну зросла з 23,3±0,6 до 33,8±0,9 г/л. Подібну динаміку спостерігали й у групі котів, які отримували молнупіравір як основний противірусний препарат. Середня концентрація загального білка знизилася з 91,8±5,6 до 77,6±4,2 г/л, тоді як концентрація альбуміну зросла з 20,8±1,8 до 30,1±2,0 г/л (Табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Динаміка гематологічних і біохімічних показників у котів з ІПК під час противірусної терапії у порівняльній серії ветеринарної клініки «Звірополіс» (n=36). Група 1 - GS-441524 + молнупіравір, Група 2 - молнупіравір

Показник (референс)	Група	День 0	День 15	День 30	День 84	p
Гемоглобін, г/л (80–150)	1	90,6 ± 2,9 (n=12)	95,1 ± 3,0 (n=12)	104,2 ± 3,3 (n=12)	110,5 ± 3,5 (n=12)	<0,001
	2	82,3 ± 3,9 (n=24)	86,2 ± 4,4 (n=24)	95,0 ± 4,2 (n=23)	100,8 ± 4,4 (n=23)	<0,001
Лейкоцити, $\times 10^9$/л (5,5–18,0)	1	17,3 ± 0,9 (n=12)	14,7 ± 0,8 (n=12)	13,0 ± 0,7 (n=12)	12,1 ± 0,7 (n=12)	<0,001
	2	19,4 ± 2,8 (n=24)	16,5 ± 2,4 (n=24)	14,5 ± 1,6 (n=23)	13,6 ± 1,6 (n=23)	<0,001
Загальний білок, г/л (54–78)	1	86,3 ± 1,7 (n=12)	82,0 ± 1,6 (n=12)	77,7 ± 1,5 (n=12)	73,4 ± 1,5 (n=12)	<0,001
	2	91,8 ± 5,6 (n=24)	87,2 ± 5,3 (n=24)	82,2 ± 4,2 (n=23)	77,6 ± 4,2 (n=23)	<0,001
Альбумін, г/л (25–37)	1	23,3 ± 0,6 (n=12)	26,8 ± 0,7 (n=12)	30,3 ± 0,8 (n=12)	33,8 ± 0,9 (n=12)	<0,001
	2	20,8 ± 1,8 (n=24)	23,9 ± 2,0 (n=24)	27,0 ± 1,9 (n=23)	30,1 ± 2,0 (n=23)	<0,001
Співвідношення А/Г (≥0,60)	1	0,37 ± 0,03 (n=12)	0,49 ± 0,05 (n=12)	0,65 ± 0,06 (n=12)	0,87 ± 0,10 (n=12)	<0,001
	2	0,29 ± 0,05 (n=24)	0,38 ± 0,07 (n=24)	0,50 ± 0,09 (n=23)	0,66 ± 0,13 (n=23)	<0,001
АЛТ, Од/л (10–80)	1	85,0 ± 6,9 (n=12)	63,8 ± 5,2 (n=12)	46,7 ± 3,8 (n=12)	38,3 ± 3,1 (n=12)	<0,001
	2	124,8 ± 35,7 (n=24)	95,6 ± 31,4 (n=24)	67,2 ± 18,7 (n=23)	55,0 ± 15,3 (n=23)	<0,001
SAA, мг/л (<5,0)	1	38,8 ± 4,8 (n=12)	7,8 ± 1,0 (n=12)	1,9 ± 0,2 (n=12)	0,8 ± 0,1 (n=12)	<0,001
	2	61,8 ± 23,3 (n=24)	12,4 ± 4,7 (n=24)	3,1 ± 1,2 (n=23)	1,2 ± 0,5 (n=23)	<0,001

Примітка. *Для оцінки відмінностей між 0 днем та 84 днем застосовували критерій Вілкоксона. У групі монотерапії молнупіравіром на 30 день і 84 день аналізували 23 тварини через загибель одного кота на 16-ту добу лікування. Для всіх наведених порівнянь 0 день – 84 день отримано $p<0,001$.*

Отже, в обох групах упродовж періоду спостереження відбувалося поступове нормалізування білкового профілю сироватки крові, що проявлялося зниженням концентрації загального білка, підвищенням концентрації альбуміну та відповідним зростанням показника співвідношення А/Г. Різниця між початковими значеннями та показниками на 84-ту добу лікування за всіма трьома показниками була статистично значущою ($p<0,001$).

Маркер системного запалення SAA демонстрував найбільш виражене раннє зниження. До 15 доби лікування його середня концентрація зменшилася з 38,8±4,8 до 7,8±1,0 мг/л у групі послідовної терапії та з 61,8±23,3 до 12,4±4,7 мг/л при монотерапії молнупіравіром. На 30 добу середні значення в обох групах уже перебували нижче референсної межі 5,0 мг/л і становили відповідно 1,9±0,2 та 3,1±1,2 мг/л. Паралельно зменшувалася кількість лейкоцитів, а концентрація гемоглобіну поступово зростала протягом періоду спостереження.

Активність АЛТ у середньому також знижувалася в обох групах: з 85,0±6,9 до 38,3±3,1 Од/л після послідовної терапії та з 124,8±35,7 до 55,0±15,3 Од/л при монотерапії молнупіравіром. Отримана динаміка не свідчила про прогресуюче збільшення середньої активності АЛТ у процесі лікування.

Відміну противірусної терапії через токсичність не реєстрували. Шлунково-кишкові розлади спостерігали у 1 із 12 котів (8,3 %) групи послідовної терапії та у 3 із 24 котів (12,5 %) групи монотерапії молнупіравіром, різниця не була статистично значущою ($p=1,000$). Транзиторне підвищення активності АЛТ/АСТ понад дві верхні межі норми відзначено у двох котів з групи монотерапії молнупіравіром (8,3 %), при цьому не було потреби у відміні лікування.

Місцеві реакції в ділянці підшкірного введення спостерігали тільки у тварин, які отримували нуклеозидний аналог GS-441524: 3 із 12 випадків (25,0 %) проти 0 із 24 у групі монотерапії молнупіравіром ($p=0,031$). Нейтропенії або лейкопенії нижче референсних значень у дослідженій вибірці не зареєстровано (Табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Небажані явища та показники безпеки противірусної терапії у хворих котів у порівняльній серії ветеринарної клініки «Звірополіс» у 2025-26 рр. (n=36)

Показник безпеки	GS-441524 + молнупіравір (n=12)	молнупіравір (n=24)	Загалом (n=36)	p
Транзиторне підвищення АЛТ/АСТ >2 верхніх меж норми, n (%)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (5,6)	0,543
Шлунково-кишкові розлади, n (%)	1 (8,3)	3 (12,5)	4 (11,1)	1,000
Місцеві реакції у ділянці п/ш введення, n (%)	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (8,3)	0,031
Нейтропенія / лейкопенія нижче референсних значень, n (%)	–	–	–	–
Відміна противірусного препарату через токсичність, n (%)	–	–	–	–

Примітка. *Частоту небажаних явищ між групами порівнювали за точним критерієм Фішера; p<0,05 вважали статистично значущим.*

Таким чином, у дослідженій вибірці обидві терапевтичні стратегії характеризувалися високою частотою клінічної ремісії: 100,0 % після початкового застосування препарату на основі GS-441524 з переходом на молнупіравір та 95,8 % при монотерапії молнупіравіром. Статистично значущої різниці між частотою ремісії не встановлено. Водночас у групі з початковим застосуванням препарату на основі GS-441524 клінічна

стабілізація за показниками нормалізації температури тіла та відновлення апетиту відбувалася швидше. В обох групах лікування супроводжувалося послідовним зниженням маркерів системного запалення, нормалізацією білкового профілю та зростанням показника А/Г. Перелік виявлених небажаних явищ загалом був обмеженим, статистично значуща відмінність між групами стосувалася лише місцевих реакцій, пов'язаних із періодом підшкірного введення нуклеозидного аналогу GS-441524.

4.3 Обґрунтування адаптованого алгоритму прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів та економічний аналіз різних схем лікування

За основу адаптованого алгоритму було взято загальноприйнятий в світі послідовний діагностичний принцип: попередня оцінка ймовірності інфекційного перитоніту котів за даними анамнезу, клінічного обстеження, гематологічних морфологічних і біохімічних досліджень, виявлення та визначення локалізації патологічних змін за допомогою методів візуалізації, відбір відповідного діагностичного матеріалу та його подальше дослідження для диференційної діагностики й виявлення збудника, узагальнений у рекомендаціях European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) щодо інфекційного перитоніту котів [271].

Адаптація цього підходу передбачала зіставлення міжнародних рекомендацій із результатами власних досліджень і можливостями виконання діагностичних процедур у досліджених клінічних умовах. Наприклад, у наших дослідженнях серед 41 опитаного лікаря 40 повідомили про рутинне застосування загального й біохімічного аналізів крові хворих котів та УЗД для встановлення діагнозу, але лише 9 використовували тонкоголкову аспіраційну біопсію для подальшої цитології та ПЛР біоптату. Серед опитаних ветеринарних лікарів 24 взагалі не застосовували імуногістохімічні або імуноцитохімічні дослідження через їхню вартість чи відсутність доступу до відповідних лабораторій, а 35 вказали на значні фінансові обмеження власників як перешкоду для такої діагностики. Тому адаптацію спрямовано на

визначення пріоритетних досліджень за обмеженого доступу та ресурсів без зміни критеріїв остаточного підтвердження інфекційного перитоніту котів, але для встановлення максимально можливого рівня ймовірності діагнозу на інфекційний перитоніт котів у вітчизняних умовах ведення ветеринарної практики. Серед іншого, оцінювання ранньої відповіді на специфічну противірусну терапію розглядали як додатковий діагностичний аргумент за високої ймовірності інфекційного перитоніту котів.

На першому етапі загальноприйнятої схеми передбачено збирання анамнезу з урахуванням віку, походження й умов утримання тварини, попереднього перебування у притулку або розпліднику, спільного утримання з іншими котами та нещодавніх змін умов життя. Відповідно до загальноприйнятого в світі алгоритму особливу увагу приділяють тривалості захворювання, поступовому зменшенню маси тіла або недостатньому її приросту в молодих тварин, змінам апетиту й активності, тривалому чи періодичному підвищенню температури тіла, появі задишки, збільшенню живота, порушенням зору та координації рухів. За наявності попереднього лікування з’ясовують його характер і результати.

У власних клінічних спостереженнях реєстрували пригнічення, зниження активності, погіршення або втрату апетиту, прогресуюче зменшення маси тіла та виснаження. У частини тварин відзначали тривале або періодичне підвищення температури, блідість чи жовтяничність слизових оболонок і збільшення лімфатичних вузлів. За ексудативного перебігу спостерігали збільшення об’єму живота, а за плеврального випоту також прискорене й утруднене дихання. В окремих випадках виявляли анізокорію, зміни, сумісні з переднім увеїтом, атаксію, тремор та порушення опороздатності кінцівок. Різноманітність цих проявів обґрунтовує необхідність повного клінічного обстеження, яке не слід обмежувати пошуком асциту. Виявлені зміни визначають подальший напрям досліджень, зокрема потребу в офтальмологічному або неврологічному обстеженні.

Гематологічні та біохімічні показники у загальноприйнятій схемі доповнюють результати клінічного обстеження. Загальний аналіз крові використовують для оцінювання еритроцитарних показників, кількості лейкоцитів і змін лейкоцитарної формули, а біохімічне дослідження насамперед включає визначення загального білка, альбуміну, співвідношення А/Г, білірубіну та активності печінкових ферментів. Наші дослідження узгоджувались із цим, у власній клінічній серії з 85 котів середнє А/Г сироватки становило 0,46±0,22 за індивідуальних значень від 0,23 до 0,76. Натомість активність АЛТ, АСТ і концентрація білірубіну суттєво відрізнялися між тваринами. Отримані результати обґрунтовують оцінювання сукупності лабораторних змін. Зниження А/Г нижче 0,4 може додатково підсилювати підозру на інфекційний перитоніт котів, проте не підтверджує захворювання, а перевищення цього значення не слід використовувати як самостійну підставу для виключення діагнозу на інфекційний перитоніт котів.

Ультразвукове дослідження у загальноприйнятій схемі має забезпечувати виявлення випоту, оцінювання стану внутрішніх органів і визначення ділянок, з яких доцільно відібрати матеріал для подальшого дослідження. Значення цього етапу підтверджують власні результати: серед 63 котів із переважно неексудативним або змішаним перебігом ІПК мезентеріальну лімфаденопатію реєстрували у 85 % випадків, спленомегалію з дифузними або вогнищевими змінами паренхіми у 78 %, а гіперехогенний парамедулярний обідок нирок у 65 %. Ці зміни не мали самостійного значення для підтвердження діагнозу, проте давали змогу визначити локалізацію патологічного процесу та обґрунтувати вибір матеріалу для цитологічного й молекулярно-генетичного дослідження. Рентгенографію застосовували як допоміжний метод, переважно для виявлення плеврального випоту та оцінювання стану органів грудної порожнини. Таким чином, методи візуалізації поєднують початкове клініко-лабораторне обстеження з наступним етапом діагностики, спрямованим на дослідження випоту або патологічно змінених тканин.

Власні результати засвідчили необхідність комплексного обстеження та диференційної діагностики. Серед 135 котів з абдомінальним випотом ІПК встановлено у 13 тварин, що становило 9,6 % дослідженої вибірки. Отже, виявлення асциту саме по собі не було достатньою підставою для встановлення цього діагнозу. Наявність випоту розглядали як клінічну ознаку, що потребувала з'ясування її причини, та водночас як можливість отримати матеріал для подальших лабораторних досліджень. До первинного дослідження випоту пропонуємо включати визначення загального білка, співвідношення А/Г та пробу Рівальта. У власній серії з 22 котів із клінічно встановленим ексудативним інфекційним перитонітом котів проба Рівальта була позитивною у 17 тварин і негативною у 5. Тому її результат слід оцінювати разом із білковим складом та цитологічною картиною випоту, не використовуючи негативну реакцію як самостійну підставу для припинення обстеження на інфекційний перитоніт котів.

На підставі власних результатів пропонуємо включати цитологічне дослідження випоту до обов'язкових складових диференційної діагностики інфекційного перитоніту котів, насамперед для виявлення ознак бактеріального перитоніту та неопластичних процесів. Під час мікроскопії оцінюють клітинний склад, ступінь дегенеративних змін нейтрофілів, наявність бактерій і клітин з ознаками атипії. Особливе диференційно-діагностичне значення має виявлення внутрішньоклітинних бактерій у поєднанні з дегенеративними змінами нейтрофілів, що вказує на септичний процес, а нейтрофільно-макрофагальна запальна реакція за відсутності виявлених бактерій відповідає цитологічній картині, сумісній з інфекційним перитонітом котів. Отже, дослідження випоту дає змогу уточнити характер запалення і виявити іншу можливу причину захворювання на цьому етапі. Також цитологічне дослідження лімфатичних вузлів може виявити клітинну атипію, але зовнішній вигляд випоту та виражений білковий фон не дозволяють відрізнити інфекційний перитоніт котів від пухлинного процесу. Тому за наявності підозрілих клітин у випоті або вогнищевих змін органів

пропонуємо доповнювати обстеження цитологічним дослідженням матеріалу з ураженої тканини, а за потреби проводити гістологічне дослідження.

Якщо результати клінічного та лабораторного обстеження вказують на високу ймовірність інфекційного перитоніту котів, наступним етапом пропонуємо проводити ПЛР зі зворотною транскрипцією для виявлення РНК FCoV. Для дослідження насамперед використовувати випіт, а за його відсутності використовувати матеріал, одержаний шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії патологічно зміненого органа або мезентеріального лімфатичного вузла.

За збереження обґрунтованої підозри на інфекційний перитоніт котів після клініко-лабораторного та цитологічного обстеження пропонуємо досліджувати випіт методом ЗТ-ПЛР на РНК FCoV. Доцільність цього етапу підтверджують власні результати, зокрема за ампліфікації 3′-UTR ділянки геному FCoV позитивний результат отримано у 12 із 22 зразків, зокрема в усіх 11 зразках від котів із попередньою підозрою на ексудативний ІПК та у одного кота з іншим первинним діагнозом, що підкреслює необхідність зіставлення результатів ПЛР із рештою діагностичних даних.

При цьому слід розрізняти призначення застосованих протоколів молекулярної діагностики: дослідження ділянки 3′-UTR встановлює наявність РНК FCoV, тоді як виявлення субгеномної мРНК М-гена дає додаткову інформацію про транскрипційну активність вірусу і її визначення пропонуємо використовувати як додаткове дослідження, так само як ПЛР і дослідження S-гена із встановленням I або II генотипу FCoV.

Негативний результат ЗТ-ПЛР знижує ймовірність інфекційного перитоніту котів, але за збереження обґрунтованої клінічної підозри не є достатньою підставою для виключення захворювання. У таких випадках пропонуємо продовжувати диференційну діагностику, повторювати ультразвукове обстеження та за можливості дослідити матеріал з іншої ділянки патологічних змін.

За обмеженої доступності в Україні рутинного імуногістохімічного або імуноцитохімічного підтвердження ІПК основним доступним методом виявлення збудника у запропонованій схемі є ЗТ-ПЛР. Хоча дослідження у ЗТ-ПЛР релевантного патматеріалу є найбільш етіологічно специфічним тестом на ІПК із доступних а Україні, позитивний результат цього дослідження слід оцінювати разом з іншими діагностичними даними, не прирівнюючи його до остаточного підтвердження захворювання. Тому пропонуємо розмежовувати діагностичні висновки «ІПК дуже ймовірний» та «ІПК підтверджений» для поточних вітчизняних клініко-діагностичних умов.

Висновок «ІПК дуже ймовірний» пропонуємо робити за поєднання обґрунтованої клінічної підозри, відповідних цитологічних або гістологічних змін та позитивного результату дослідження на РНК FCoV у випітній рідині чи матеріалі з патологічно зміненої тканини. Такий висновок відображає сукупність отриманих діагностичних даних, але не прирівнюється до остаточного підтвердження захворювання. Для висновку «ІПК підтверджений» загальноприйнятий алгоритм передбачає виявлення характерних гістологічних змін у поєднанні з виявленням антигену FCoV у макрофагах ураженої тканини методом імуногістохімії, що вважається «золотим стандартом» діагностики, але він в Україні недоступний.

Отже, за неможливості виконання підтверджувального дослідження пропонуємо послідовно обґрунтовувати діагноз за сукупністю клінічних, лабораторних, морфологічних, цитологічних та молекулярно-генетичних даних. Важливими умовами такого підходу є відбір матеріалу для цитологічних та молекулярно-генетичних досліджень безпосередньо з ділянки патологічних змін та чітке зазначення того, наскільки наявні результати обґрунтовують діагноз. Для випадків «ІПК дуже ймовірний» пропонуємо до алгоритму включити терапевтично-діагностичний етап ex juvantibus. Після відбору доступних зразків розпочинати специфічну терапію нуклеозидним аналогом GS-441524 або молнупіравіром і оцінювати ранню об’єктивну клінічну відповідь (Табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Адаптована до умов ветеринарної практики в Україні послідовність прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів

Етап	Матеріал / метод	Критерії та власне обґрунтування	Інтерпретація / наступний крок
1. Клініко-лабораторна підозра	Анамнез, огляд, ЗАК, біохімія, А/Г, SAA, рентген/УЗД	А/Г сироватки у клінічній серії 85 котів з ІПК 0,46±0,22. Випіт серед 135 котів був зумовлений ІПК лише у 9,6 %	Оцінити сукупність ознак і знайти випіт або доступну патологічно змінену тканину
2. Випітна рідина як пріоритетний релевантний матеріал	Макроскопія, А/Г, проба Рівальта, цитологія	А/Г випітної рідини 0,45±0,23; Рівальта+ у 17/22. Асептичний нейтрофільно-макрофагальний патерн вказує на ІПК; бактерії або атипові клітини вказує на інший діагноз	Негативна проба Рівальта не виключає ІПК. За сумісної цитології перейти до ПЛР на РНК FCoV; за переконливої альтернативної картини переорієнтувати підозру
3. Патологічно змінена тканина без випітної рідини	ТГАБ мезентеріального лімфовузла або зміненого органа для цитології	Матеріал відбирають прицільно за результатами УЗД/рентген	За сумісної цитології дослідити матеріал у ПЛР на РНК FCoV
4. Етіологічний молекулярний етап	ЗТ-ПЛР на РНК FCoV; додатково: субгеномна M-mRNA та типування за S-геном	FCoV RNA+: 12/22 випотів, у т.ч. 11/11 за попередньої підозри на ексудативний ІПК; один ПЛР+ при іншому первинному діагнозі. M-mRNA+ та S-генотипування на тип I: 12/12 FCoV-позитивних випотів	Висока ймовірність ІПК + відповідна цитологія + FCoV РНК у релевантному матеріалі = «ІПК дуже ймовірний». M-mRNA додатково підтверджує активність вірусу (ПЛР наближається до цінності ІГХ/ІЦХ)
5. Клінічна верифікація ex juvantibus	Після відбору зразків – лікування GS-441524 або молнупіравіром; моніторинг ранньої відповіді	n=36: температура нормалізувалася за 2,1±0,8 та 3,4±1,1 доби, апетит – за 1,8±0,6 та 2,9±0,9 доби залежно від схеми лікування; ремісія у 35/36 хворих	Об'єктивне покращення у перші 2-5 діб підкріплює первинний діагноз. За відсутності відповіді – повторна оцінка діагнозу і схеми терапії
6. «Золотий стандарт» підтвердження ІПК	Гістопатологія у ІГХ/ІЦХ на антиген FCoV у макрофагах	Обмежена доступність у рутинній практиці в Україні, але найвища підтверджувальна цінність	Характерна морфологія + антиген FCoV у макрофагах = «ІПК підтверджений» (за можливості)

У власному дослідженні 36 котів за специфічного противірусного лікування нуклеозидним аналогом GS-441524 з наступним переходом на молнупіравір та за лікування тільки молнупіравіром температура тіла хворих котів нормалізувалася в середньому за 2,1±0,8 та 3,4±1,1 доби відповідно, апетит відновлювався за 1,8±0,6 та 2,9±0,9 доби відповідно до схеми. Тому виражене покращення протягом перших 2-5 діб пропонуємо розглядати як додатковий критерій клінічної верифікації ймовірного діагнозу. Відсутність очікуваної відповіді не виключає діагноз на інфекційний перитоніт котів автоматично, адже залишається можливість тяжкого перебігу цієї хвороби, у такій ситуації необхідно повторно оцінити диференційні діагнози, адекватність дози і схеми терапії, якість препарату та тяжкість органних уражень.

Запропонована адаптація не змінює критеріїв остаточного підтвердження діагнозу на інфекційний перитоніт котів, а визначає послідовність клінічних рішень за обмеженої доступності «золотого стандарту» підтвердження діагнозу – імуногістохімічних та імуноцитохімічних досліджень. Власні результати обґрунтовують пріоритет комплексного дослідження випітної рідини, прицільного відбору матеріалу з патологічно змінених тканин та узгодженої інтерпретації даних цитологічних і молекулярно-генетичних досліджень як таких, що набувають підвищеної цінності у комплексному аналізі всіх доступних показників для діагностики інфекційного перитоніту котів.

Клініко-економічна оцінка схем противірусної терапії

Як доповнення до клінічного аналізу проведено порівняння прямих ветеринарних витрат трьох варіантів противірусного лікування інфекційного перитоніту котів станом на друге півріччя 2026 року. За вихідною моделлю повна вартість 84-добової монотерапії нуклеозидним аналогом GS-441524 за умови виконання всіх підшкірних введень у клініці становила 93480 грн, тоді як монотерапія молнупіравіром коштувала 32680 грн.

Клініко-економічну оцінку проводили з позиції власника тварини за прямими ветеринарними витратами, пов'язаними з придбанням противірусних препаратів, їх введенням тварині в умовах клініки, проведенням ветеринарних оглядів, лабораторних досліджень та інструментального моніторингу. Період аналізу відповідав тривалості противірусної терапії та становив 84 доби.

До порівняльної моделі включили три схеми терапії інфекційного перитоніту котів:

1) монотерапія нуклеозидним аналогом GS-441524 підшкірно протягом 84 діб;

2) монотерапія молнупіравіром перорально протягом 84 діб;

3) послідовне застосування нуклеозидного аналога GS-441524 підшкірно протягом перших 16 діб із подальшим переходом на молнупіравір перорально протягом 68 діб (Табл. 4.16).

Розрахунок проводили для умовного пацієнта з початковою масою тіла 3,0 кг. Унаслідок поліпшення клінічного стану протягом 84-добового курсу передбачали лінійне збільшення маси тіла на 20,0 %, тобто до 3,6 кг наприкінці лікування. Середню розрахункову масу тіла за весь курс визначали за формулою:

$$W_{\text{сер}} = \frac{W_0 + W_{84}}{2},$$

де $W_{\text{сер}}$ – середня маса тіла за курс лікування, кг; W_0 – початкова маса тіла, кг; W_{84} – маса тіла на 84-ту добу, кг.

Відповідно:

$$W_{\text{сер}} = \frac{3{,}0 + 3{,}6}{2} = 3{,}3 \text{ кг}.$$

Для відображення поступового збільшення маси тіла розрахункову масу тіла в окрему добу лікування визначали за формулою:

$$W_t = W_0\left(1 + \frac{g \times t}{84}\right),$$

де W_t – розрахункова маса тіла на добу t, кг; g – відносний приріст маси тіла за курс лікування, який у моделі дорівнював 0,20; t – доба терапії.

Таблиця 4.16

Вихідні параметри для економічного аналізу схем лікування ІПК

Параметр	Значення
Початкова маса тіла	3,0 кг
Маса тіла наприкінці лікування	3,6 кг
Приріст маси тіла	20,0 %
Середня розрахункова маса тіла	3,3 кг
Тривалість курсу	84 доби
Доза GS-441524	12 мг/кг 1 раз на добу
Концентрація GS-441524	20 мг/мл
Об’єм одного флакона GS-441524	10 мл
Вміст GS-441524 в одному флаконі	200 мг
Вартість одного флакона GS-441524	3000 грн
Доза молнупіравіру	15 мг/кг 2 рази на добу
Вміст молнупіравіру в таблетці	200 мг
Кількість таблеток в упаковці	40
Вартість упаковки молнупіравіру	3500 грн
Вартість одного підшкірного введення у клініці	200 грн
Кількість планових ветеринарних оглядів	6
Вартість одного огляду	990 грн
Первинне лабораторне дослідження	2100 грн
Первинне ультразвукове дослідження	990 грн
ПЛР-дослідження	1850 грн
Контрольні лабораторні дослідження	4 × 3100 грн
Контрольні ультразвукові дослідження	4 × 600 грн

Розрахунок вартості препарату на основі GS-441524

Загальну кількість нуклеозидного аналога GS-441524, необхідну для повного 84-добового курсу, визначали за формулою:

$$Q_{GS} = D_{GS} \times W_{\text{сер}} \times T,$$

де Q_{GS} – загальна кількість GS-441524, мг; D_{GS} – добова доза препарату, мг/кг; $W_{\text{сер}}$ – середня маса тіла, кг; T – тривалість лікування, діб.

$$Q_{GS} = 12 \times 3{,}3 \times 84 = 3326{,}4 \text{ мг}.$$

Необхідний об’єм розчину становив:

$$V_{GS} = \frac{Q_{GS}}{C_{GS}},$$

де C_{GS} – концентрація препарату, мг/мл.

$$V_{GS} = \frac{3326{,}4}{20} = 166{,}32 \text{ мл.}$$

Кількість флаконів визначали з округленням до наступного цілого значення:

$$N_{GS} = \left\lceil \frac{V_{GS}}{V_{\text{фл}}} \right\rceil = \left\lceil \frac{166{,}32}{10} \right\rceil = 17 \text{ флаконів.}$$

Вартість препарату становила:

$C_{GS-\text{препарат}} = N_{GS} \times P_{\text{фл}}$, $C_{GS-\text{препарат}} = 17 \times 3000 = 51000$ грн.

За умови проведення всіх 84 підшкірних введень у клініці їх вартість становила:

$$C_{\text{введення } GS} = 84 \times 200 = 16800 \text{ грн.}$$

Розрахунок вартості молнупіравіру

Добова кількість молнупіравіру становила:

$$D_{M-\text{доба}} = D_M \times W_{\text{сер}} \times k,$$

де D_M – разова доза молнупіравіру, мг/кг; k – кратність застосування на добу.

$$D_{M-\text{доба}} = 15 \times 3{,}3 \times 2 = 99 \text{ мг/добу.}$$

У практичній моделі разову дозу округлювали до 50 мг, що відповідало $1/4$ таблетки по 200 мг двічі на добу. Таким чином, протягом доби використовували $1/2$ таблетки, а за 84 доби:

$$N_{\text{таб М}} = 0{,}5 \times 84 = 42 \text{ таблетки.}$$

Кількість упаковок визначали за формулою:

$$N_{\text{уп М}} = \left\lceil \frac{N_{\text{таб М}}}{40} \right\rceil = \left\lceil \frac{42}{40} \right\rceil = 2 \text{ упаковки.}$$

Вартість молнупіравіру становила:

$$C_{M-\text{препарат}} = 2 \times 3500 = 7000 \text{ грн.}$$

Після завершення курсу залишалося 38 невикористаних таблеток. Однак у базовій моделі враховували фактичні витрати власника на придбання двох повних упаковок.

Розрахунок вартості послідовної схеми

Для перших 16 діб лікування GS-441524 ураховували поступове збільшення маси тіла тварини. Загальну кількість препарату визначали як суму добових доз:

$$Q_{GS16} = \sum_{t=0}^{15} D_{GS} \times W_t.$$

За заданої динаміки маси тіла потреба в GS-441524 протягом перших 16 діб становила приблизно 586 мг, або:

$$V_{GS16} = \frac{586}{20} \approx 29{,}3 \text{ мл}.$$

Отже, необхідно було придбати:

$$N_{GS16} = \left\lceil \frac{29{,}3}{10} \right\rceil = 3 \text{ флакони}.$$

Вартість GS-441524 для послідовної схеми становила:

$$C_{GS16} = 3 \times 3000 = 9000 \text{ грн}.$$

Після переходу на молнупіравір тривалість перорального етапу становила:

$$T_M = 84 - 16 = 68 \text{ діб}.$$

За **використання** $1/4$ таблетки двічі на добу необхідна кількість таблеток дорівнювала:

$$N_{\text{таб M68}} = 0{,}5 \times 68 = 34 \text{ таблетки}.$$

Для цього було достатньо однієї упаковки:

$$N_{\text{уп M68}} = \left\lceil \frac{34}{40} \right\rceil = 1 \text{ упаковка}.$$

Вартість молнупіравіру становила 3500 грн, а загальна вартість противірусних препаратів для послідовної схеми:

$$C_{\text{препарати, посл}} = 9000 + 3500 = 12500 \text{ грн}.$$

Вартість 16 підшкірних введень у клініці дорівнювала:

$$C_{\text{введення, посл}} = 16 \times 200 = 3200 \text{ грн.}$$

Розрахунок діагностичних і моніторингових витрат

Спільні для всіх схем діагностичні та моніторингові витрати визначали за формулою:

$$C_{\text{мон}} = C_{\text{огляди}} + C_{\text{перв. лаб}} + C_{\text{перв. УЗД}} + C_{\text{ПЛР}} + C_{\text{контр. лаб}} + C_{\text{контр. УЗД}}.$$

Відповідно:

$$C_{\text{мон}} = (6 \times 990) + 2100 + 990 + 1850 + (4 \times 3100) + (4 \times 600)$$
$$= 25680 \text{ грн.}$$

До цієї суми входили:

шість ветеринарних оглядів – 5940 грн;

первинне лабораторне дослідження – 2100 грн;

первинне УЗД – 990 грн;

ПЛР-дослідження – 1850 грн;

чотири контрольні лабораторні дослідження – 12400 грн;

чотири контрольні УЗД – 2400 грн.

Загальну вартість завершеного курсу визначали за формулою:

$$C_{\text{заг}} = C_{\text{препарат}} + C_{\text{введення}} + C_{\text{мон}}.$$

Клініко-економічна оцінка схем противірусної терапії

Як доповнення до клінічного аналізу проведено порівняння прямих ветеринарних витрат трьох варіантів противірусного лікування ІПК. За вихідною моделлю повна вартість 84-добової монотерапії нуклеозидним аналогом GS-441524 за умови виконання всіх підшкірних введень у клініці становила:

$$C_{GS84} = 51000 + 16800 + 25680 = 93480 \text{ грн.}$$

Загальна вартість 84-добової монотерапії молнупіравіром становила:

$$C_{M84} = 7000 + 0 + 25680 = 32680 \text{ грн.}$$

Для послідовної схеми із застосуванням GS-441524 протягом перших 16 діб та подальшим переходом на молнупіравір до 84-ї доби необхідно було

придбати три флакони GS-441524 та одну упаковку молнупіравіру. За однакового обсягу діагностичного моніторингу та виконання 16 ін’єкцій у клініці загальна вартість цієї схеми становила:

$$C_{\text{посл}} = 12500 + 3200 + 25680 = 41380 \text{ грн.}$$

Таблиця 4.17

Порівняльна модель прямих ветеринарних витрат трьох схем противірусної терапії ІПК

Показник	**GS-441524, 84 доби**	**молнупіравір, 84 доби**	**GS-441524 16 діб + молнупіравір 68 діб**
Вартість противірусних препаратів, грн	51000	7000	12500
Вартість введення препарату в клініці, грн	16800	0	3200
Спільні діагностичні та моніторингові витрати, грн	25680	25680	25680
Загальна вартість завершеного курсу, грн	93480	32680	41380

Примітка. *Вартість препаратів визначали за кількістю повних флаконів або упаковок, які необхідно було придбати. Ціни на ветеринарні послуги та лікарські засоби наведено відповідно до середньої структури ветеринарних витрат у клініках м. Київ у 2026 році.*

Абсолютну різницю між послідовною схемою та монотерапією молнупіравіром визначали за формулою:

$$\Delta C_{\text{посл}-M} = 41380 - 32680 = 8700 \text{ грн.}$$

Відносне збільшення витрат становило:

$$\Delta C_{\text{посл}-M}\% = \frac{41380 - 32680}{32680} \times 100 = 26{,}6\%.$$

Порівняно з повним підшкірним курсом GS-441524 економія за використання послідовної схеми становила:

$$\Delta C_{GS-\text{посл}} = 93480-41380 = 52100 \text{ грн},$$

або:

$$\Delta C_{GS-\text{посл}}\% = \frac{93480-41380}{93480} \times 100 = 55{,}7\%.$$

Отже, послідовна схема займала проміжне економічне положення, вона була на 8700 грн, або 26,6 %, дорожчою за монотерапію молнупіравіром, але на 52100 грн, або 55,7 %, дешевшою за повний підшкірний курс препаратом на основі GS-441524.

У власній клінічній вибірці частота досягнення ремісії у групі послідовної терапії статистично не відрізнялася від відповідного показника у групі монотерапії молнупіравіром і становила 100,0 та 95,8 % відповідно. Водночас нормалізація температури тіла та відновлення апетиту у групі з початковим застосуванням нуклеозидного аналога GS-441524 відбувалися швидше. Тому додаткові витрати послідовної схеми слід трактувати як витрати на початковий парентеральний етап терапії та швидшу ранню клінічну стабілізацію, а не як витрати, обґрунтовані доведеною вищою ефективністю досягнення ремісії. За можливості перорального застосування противірусного препарату монотерапія молнупіравіром залишалася стратегією з найменшими прямими ветеринарними витратами, тоді як повний підшкірний курс нуклеозидним аналогом GS-441524 був найдорожчим. Витрати, пов’язані з лікуванням місцевих реакцій після ін’єкцій, можливими ургентними зверненнями, центезом порожнин, госпіталізацією та лікуванням рецидивів, до базової моделі не включали.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати власних досліджень зіставлено з даними наукової літератури щодо поширення коронавірусу котів, діагностики інфекційного перитоніту котів та ефективності його лікування. Епізоотологічні, клініко-лабораторні, морфологічні й молекулярно-генетичні дані розглянуто з урахуванням особливостей досліджених серій клінічних випадків, характеру матеріалу для лабораторних досліджень та можливостей застосованих методів. Оцінено значення отриманих результатів для вдосконалення діагностики й вибору противірусної терапії в умовах ветеринарної практики України.

Епізоотологічні особливості циркуляції коронавірусу у різних популяціях котів в Україні. Сукупність отриманих епізоотологічних даних свідчить про значне, але нерівномірне поширення коронавірусу у різних популяціях котів в деяких регіонах України. Для інтерпретації цих даних важливо розрізняти серопозитивність, виділення вірусу з фекаліями та захворювання на інфекційний перитоніт котів, оскільки ці показники відображають різні прояви взаємодії вірусу із організмом сприйнятливої тварини. Наявність антитіл свідчить про контакт з коронавірусом у минулому, а виявлення його РНК у фекаліях вказує на виділення вірусу з кишківника. Однак жоден із цих показників самостійно не підтверджує захворювання тварини на ІПК [271, 278]. Це розмежування необхідно враховувати під час формулювання епізоотологічних висновків за результатами лабораторних досліджень.

Ретроспективний аналіз результатів 6377 лабораторних досліджень показав, що антитіла IgG до FCoV виявляли у 40,0 % проб сироватки, а РНК FCoV у 33,6 % проб фекалій. Ці показники не є прямою оцінкою поширеності інфекції в популяції котів, оскільки дослідження проводили за клінічними або профілактичними показаннями і проби направлялись в лабораторію ветеринарними лікарями переважно від тварин, які проходили лікування у клініках. Однак вони узгоджуються з міжнародними даними про значні

відмінності у поширеності коронавірусної інфекції залежно від структури популяції та щільності утримання тварин [89, 247, 305]. Виділення коронавірусу котів з фекаліями може бути тимчасовим, періодичним або тривалим, тому частку позитивних проб (33,6 %) не слід ототожнювати з часткою постійних вірусоносіїв [278].

Аналіз результатів 3294 досліджень за 2023–2024 рр. додатково показав, що відмінності у частці позитивних результатів між роками не слід безпосередньо розглядати як зміни поширеності коронавірусної інфекції. Склад такої вибірки залежить від характеру звернень, застосованих методів дослідження та показань до їх проведення. Водночас переважання серологічних досліджень підкреслює необхідність правильної оцінки їхніх результатів, оскільки виявлення антитіл до FCoV саме по собі не підтверджує захворювання на інфекційний перитоніт котів [278]. Отже, ці лабораторні дані дають змогу визначити частку позитивних результатів серед виконаних досліджень та охарактеризувати структуру діагностичних призначень.

Порівняння з міжнародними дослідженнями підтверджує, що показники поширеності коронавірусу котів значною мірою залежать від схеми дослідження, віку тварин, умов і щільності їх утримання, а також застосованого лабораторного методу. Дослідження популяцій котів за групового утримання, регіональних популяцій у Китаї та домашніх котів у Великій Британії показали широкий діапазон серологічних і молекулярних показників, тому пряме зіставлення окремих значень поширеності між країнами має обмежену епізоотологічну цінність [89, 247, 305].

Отриманий нами показник серопозитивності близько 40,0 % слід розглядати як характеристику дослідженої лабораторної вибірки, а не як оцінку поширеності коронавірусу котів серед котів України. Водночас він свідчить про значну частоту виявлення антитіл до коронавірусу котів серед досліджених проб і, відповідно, про поширений контакт котів із коронавірусом у популяції домашніх котів, які отримують ветеринарне обслуговування.

Найбільш придатним для оцінювання поширеності контакту з коронавірусом котів у досліджених популяціях було крос-секційне дослідження 234 клінічно здорових безпритульних котів і котів із притулків, у якому загальна серопозитивність становила 58,9 % (95 % ДІ 52,6–65,1 %). Висока частота виявлення антитіл у клінічно здорових тварин підтверджує, що інфікування FCoV не є тотожним розвитку інфекційного перитоніту котів. Міжнародні дані також свідчать про суттєву залежність серопозитивності та поширеності коронавірусу від умов утримання, щільності популяції та частоти фекально-оральних контактів [89, 247, 305]. Отримані в деяких регіонах України результати засвідчили значні територіальні відмінності між дослідженими популяціями [26]. Серопозитивність у п’яти досліджених містах коливалася від 20,0 % у Сумах до 80,0 % у Чернігові (χ^2=40,41; p<0,001), що додатково вказує на істотні відмінності між популяціями безпритульних котів і котів із притулків у різних містах. Конкретні причини цих відмінностей у межах дослідження не встановлювали. З огляду на відомі чинники поширення коронавірусу котів, вони можуть бути пов’язані з відмінностями у щільності тварин, їх віковій структурі, частоті надходження нових тварин до груп, а для котів із притулків також з особливостями утримання та санітарно-гігієнічними умовами [223, 278]. Однак ці пояснення ми не перевіряли в межах проведеного дослідження, тому їх слід розглядати лише як можливі чинники такої територіальної неоднорідності.

Отримані результати доповнюють наявні вітчизняні дані щодо циркуляції коронавірусу котів. Так, у ретроспективному дослідженні Ткачівського (2024), що охопило 535 котів з інфекційними хворобами, обстежених у ветеринарній клініці м. Ірпінь у 2022–2023 рр., було зареєстровано 15 випадків, віднесених авторами до коронавірусного ентериту та інфекційного перитоніту; серед цих тварин найбільшу частку становили коти віком 3–6 місяців, а ексудативну форму хвороби спостерігали у 60 % випадків [30]. Разом із нашими даними це підтверджує необхідність

подальших епізоотологічних досліджень коронавірусу котів у різних регіонах України.

Територіальна варіабельність серопревалентності вказує на недоречність екстраполяції поширення результатів дослідження, отриманого в одному з міст, на інші міста або на всю країну. Навіть у межах однієї категорії тварин окремі локальні популяції можуть відрізнятися частотою надходження до них нових тварин, інтенсивністю контактів та тривалістю перебування тварин в умовах, що сприяють передаванню коронавірусу котів. Тому для подальшого моніторингу поширеності коронавірусної інфекції котів в Україні доцільно проводити повторні дослідження за уніфікованим протоколом відбору проб і лабораторних досліджень. Це дасть змогу більш точно сформувати уявлення про динаміку поширеності коронавірусу котів в Україні.

Результати анкетування 29 власників котів у поєднанні з обстеженням 23 домашніх котів методом ІХА свідчать про значення групового утримання для поширення коронавірусу котів. Попри невеликий обсяг вибірки, серопозитивність була статистично пов'язана зі спільним утриманням кількох котів (p=0,0152), що узгоджується з фекально-оральним шляхом передавання вірусу та міжнародними даними про його більш інтенсивне поширення у домогосподарствах, де утримуються кілька котів, розплідниках і притулках [26, 89, 278]. Водночас відсутність статистично вірогідного зв'язку з іншими дослідженими факторами не слід вважати підтвердженням відсутності їх впливу, оскільки статистична потужність цієї вибірки була обмеженою.

Невелика вибірка домашніх котів також показала відмінність між результатами серологічного дослідження та виявленням вірусу у фекаліях: частота позитивних серологічних результатів була значно вищою, ніж частота позитивних результатів дослідження фекалій. У межах такого невеликого обсягу вибірки ця різниця вказує на тенденцію, яка відповідає різній біологічній природі досліджуваних показників. Антитіла можуть зберігатися після періоду активного виділення, результат одноразового дослідження фекалій характеризує вірусовиділення лише на момент відбору проби. Це

додатково підтверджує недоцільність прямого зіставлення результатів серологічних досліджень і результатів ПЛР або ІХА фекалій як взаємозамінних показників поширеності коронавірусу. Отримані результати також вказують на циркуляцію коронавірусу серед домашніх котів.

Отримані результати серологічних досліджень не дають підстав вважати безпритульних котів або котів із притулків основним резервуаром коронавірусу котів в Україні, оскільки паралельне репрезентативне обстеження всіх типів популяцій не проводили. Водночас отримані дані свідчать, що умови для інтенсивного поширення вірусу можуть формуватися в різних системах утримання за умови частих повторних контактів між тваринами. Відповідно, профілактичні заходи доцільно спрямовувати не на індивідуальний серологічний контроль інфікованості тварин коронавірусом, а на зменшення щільності утримання, належну гігієну лотків, формування стабільних груп та контроль введення нових тварин. Для оцінювання тривалого або періодичного вірусовиділення необхідно проводити повторні дослідження фекалій, оскільки результат одноразового дослідження не є достатньо інформативним [278].

Таким чином, епізоотологічний етап дослідження підтвердив значне поширення коронавірусу котів у різних популяціях, виражені територіальні відмінності та статистично вірогідний зв’язок серопозитивності зі спільним утриманням кількох котів. Очевидно, що поширеність коронавірусної інфекції значно перевищує частоту захворювання на інфекційний перитоніт котів, тому свідчення попереднього або поточного контакту з вірусом не слід вважати самостійним підтвердженням хвороби, а їх результати необхідно оцінювати разом із клінічними та лабораторними ознаками, що підвищують імовірність прояву інфекційного перитоніту. Водночас значне поширення коронавірусу має безпосереднє епізоотологічне значення, оскільки інфікування коронавірусом є необхідною передумовою розвитку інфекційного перитоніту котів. Чим більша частка інфікованих котів у популяції, тим більша кількість тварин потенційно може захворіти за наявності відповідних додаткових

етіологічних чинників. Систематичний моніторинг поширення коронавірусної інфекції має значення не лише для характеристики епізоотичної ситуації, а й для оцінювання потенційного ризику виникнення нових випадків інфекційного перитоніту в популяції котів.

Комплексна діагностика інфекційного перитоніту котів та диференційно-діагностичне значення дослідження випітної рідини. Власні результати підтвердили, що прижиттєва діагностика інфекційного перитоніту має ґрунтуватися на послідовній оцінці сукупності взаємодоповнювальних даних, а не на результаті одного лабораторного дослідження. Такий підхід відповідає рекомендаціям AAFP/EveryCat та ABCD, згідно з якими під час встановлення діагнозу необхідно послідовно враховувати дані анамнезу, клінічні ознаки, результати лабораторних та інструментальних досліджень, а також результати дослідження матеріалу, отриманого з патологічно змінених ділянок [271, 278]. У нашій роботі було підтверджено, що патологічні зміни, характерні для інфекційного перитоніту, нерідко можуть виявлятися за інших патологічних станів, хоча деякі з них часто сприймаються як симптом саме цієї хвороби.

Зниження співвідношення альбуміну до глобулінів було однією з найчастіших лабораторних змін за інфекційного перитоніту котів, однак цей показник не мав чітко встановленого порогового значення, яке б вказувало на розвиток хвороби. У серії клінічних випадків 85 котів, хворих на інфекційний перитоніт, середнє значення співвідношення А/Г становило 0,46±0,22, а у серії клінічних випадків з 60 котів цей показник був 0,42±0,11, при цьому лише 45,0 % тварин останньої групи мали співвідношення А/Г <0,40. Отже, якби значення співвідношення А/Г<0,40 використовували як обов’язкову умову встановлення діагнозу, понад половина випадків цієї серії не відповідала б такому критерію. Це узгоджується з використанням показника співвідношення А/Г як допоміжного показника під час оцінювання ймовірності інфекційного перитоніту: низьке значення підвищує ймовірність хвороби, але не є її підтвердженням, тоді як відносно високе значення знижує

таку ймовірність, проте не дає підстав повністю виключити діагноз [29, 271, 278, 301].

Аналогічно показник SAA у дослідженій підгрупі відображав вираженість системної відповіді гострої фази запалення, але характеризувався значною міжіндивідуальною варіабельністю. Оскільки SAA підвищується при різних запальних, інфекційних та неопластичних процесах, його діагностична роль полягає у додатковій аргументації на користь підозри про розвиток у хворої тварини активного системного запалення, і в подальшому, протягом моніторингу відповіді на терапію, а не у специфічному підтвердженні ІПК [29, 240, 242]. Так само зміни білірубіну та трансаміназ у тварин були непостійними, що підтверджує обмеження окремих біохімічних показників як самостійних критеріїв підтвердження діагнозу на інфекційний перитоніт.

Ультразвукове дослідження мало значення передусім для визначення локалізації патологічних змін, а не для встановлення етіології захворювання. Часте виявлення мезентеріальної лімфаденопатії, змін селезінки та нирок за неексудативної та змішаної форм хвороби узгоджувалося з даними за рубіжних досліджень [278]. Однак відсутність контрольної групи під час дослідження не давала змоги оцінити специфічність цих ознак щодо інфекційного перитоніту котів. Також практичне значення УЗД полягає у можливості визначити місце відбору випітної рідини або аспірату патологічно зміненої тканини для подальшого лабораторного дослідження.

Подібний комплексний підхід представлений і в сучасних вітчизняних дослідженнях, у яких клінічні, гематологічні та візуалізаційні зміни за коронавірусної інфекції котів розглядають як взаємопов’язані складові оцінки імунозапального процесу, а не як самостійні підтверджувальні критерії хвороби [7]. Це узгоджується з отриманими нами результатами щодо необхідності комплексної інтерпретації лабораторних змін та результатів діагностичної візуалізації.

За результатами аналізу 135 випадків абдомінального випоту найчастішими причинами його утворення, крім інфекційного перитоніту

котів, були серцеві захворювання та неопластичні процеси, а також патологія печінки і жовчовивідних шляхів та септичний перитоніт. Отже, хоча асцит характерний для ексудативної форми інфекційного перитоніту, його наявність не є самостійним підтвердженням діагнозу. Подібна різноманітність причин описана також за накопичення випітної рідини у грудній порожнині та одночасного накопичення випітної рідини у двох порожнинах тіла [126]. Діагностичне значення наявності випоту полягає передусім у можливості відібрати випітну рідину для лабораторних досліджень, які допомагають встановити причину її накопичення.

Результати фізико-хімічного дослідження випітної рідини також засвідчили необхідність комплексної оцінки діагностичних даних. У 22 котів з ексудативною формою інфекційного перитоніту випіт зазвичай характеризувався високою концентрацією загального білка та низьким співвідношенням альбуміну до глобулінів (А/Г). Однак в окремих тварин із клінічно встановленим діагнозом співвідношення А/Г становило 0,85 та 0,87, а проба Рівальта була негативною у 5 із 22 тварин. Тому високу концентрацію білка, низьке співвідношення А/Г і позитивну пробу Рівальта слід розглядати як важливі, але допоміжні ознаки, що посилюють клінічну підозру на інфекційний перитоніт, але не підтверджують діагноз самостійно. Негативний результат проби Рівальта знижує ймовірність захворювання, проте його також необхідно оцінювати разом з іншими клінічними та лабораторними даними [112].

Наші дослідження продемонстрували важливе диференційно-діагностичне значення цитологічного дослідження випітної рідини, яке давало змогу оцінити клітинний склад випоту та характер запалення. У випадках інфекційного перитоніту основними клітинними компонентами були нейтрофіли та макрофаги, проте їх співвідношення відрізнялося між окремими зразками. Дослідження показали, що під час оцінювання цитологічної картини випітної рідини необхідно враховувати не лише співвідношення клітин, а й

морфологію нейтрофілів, наявність бактерій, характер білкового фону та наявність клітин з ознаками атипії [28, 271, 278].

Практичне значення цитології засвідчили результати прижиттєвого обстеження чотирьох котів: у трьох тварин із первинною підозрою на інфекційний перитоніт у випітній рідині виявили бактерії, що дало підстави розглядати септичне запалення як причину випоту. За результатами посмертного морфологічного дослідження ще у трьох котів із подібними клінічними ознаками виявили відповідно неопластичний процес, септичне запалення та зміни, характерні для інфекційного перитоніту. Таким чином, цитологічні та інші морфологічні дослідження важливі не лише для виявлення змін, характерних для цієї хвороби, а й для встановлення інших можливих причин випоту, які потребують іншого лікування. Це узгоджується з даними літератури щодо доцільності комплексного застосування діагностичних методів замість оцінювання результату окремого тесту [119, 258].

Перспективні додаткові показники дослідження випітної рідини, зокрема співвідношення активності лактатдегідрогенази до загальної кількості ядерних клітин у випітній рідині (LDH/TNCC). Проте цей показник не замінює комплексного дослідження випоту та має оцінюватися разом із його фізико-хімічними і цитологічними характеристиками [241]. Проте такі результати не змінюють основної логіки: будь-який кількісний індекс потребує уточнення через паралельну оцінку комплексу інших показників та не замінює цитологічного дослідження випітної рідини, особливо коли необхідно відрізнити асептичне запалення від септичного або неопластичного процесу.

Патоморфологічні зміни описані під час розтину трупа кота, який загинув в результаті розвитку інфекційного перитоніту, характеризувалися ураженням судин і піогранульоматозним запаленням у різних органах та узгоджувалися з даними сучасних досліджень [209]. Патологоанатомічне дослідження дозволяє посмертно встановити причину смерті та підтвердити або спростувати діагноз на інфекційний перитоніт котів. У двох інших випадках розтину трупів котів ми виявили патологоанатомічні ознаки

септичного перитоніту в одному випадку та неопластичного процесу в іншому, неопластичне переродження лімфовузлів також було підтверджено гістологічно. У всіх випадках патологоанатомічного розтину паралельне дослідження випітної рідини та біоптату змінених лімфовузлів підтверджувало патологоанатомічний діагноз [28]. Виявлені нами ураження узгоджуються також із результатами попередніх вітчизняних патоморфологічних досліджень інфекційного перитоніту котів, у яких описано системний характер морфологічних змін із залученням нирок, селезінки, мезентеріальних лімфатичних вузлів, травного каналу та інших органів [2, 14, 17, 33, 158]. Такі результати ми розглядаємо як демонстрацію можливостей патологоанатомічного методу для посмертного уточнення діагнозу та додаткове підтвердження обмеженості прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів.

Отже, результати цієї частини досліджень обґрунтовують доцільність поетапного обстеження котів із підозрою на інфекційний перитоніт. Клінічні дані та результати гематологічних і біохімічних досліджень використовують для встановлення попереднього діагнозу. УЗД дає змогу виявити випітну рідину або патологічні зміни в органах та визначити місце відбору проб для подальшого цитологічного або молекулярно-генетичного дослідження. Фізико-хімічні показники випітної рідини враховують під час уточнення діагнозу, а цитологічне дослідження допомагає визначити характер запалення та виявити ознаки інших захворювань. Результати виявлення коронавірусу котів у випітній рідині або патологічно зміненій тканині необхідно оцінювати в сукупності з даними клінічного обстеження та лабораторного дослідження хворої тварини [207, 289, 302].

Молекулярно-генетична характеристика коронавірусу котів. Виконуючи ПЛР-дослідження випітної рідини та секвенування окремих ампліконів отриманих у ПЛР на виявлення ділянки S-гену FCoV ми отримали різну інформацію про збудника та оцінили можливості молекулярно-генетичних досліджень у діагностиці інфекційного перитоніту. Виявлення

консервативної ділянки геному підтверджувало наявність РНК FCoV у дослідженому зразку, а визначення субгеномної мРНК М-гену надавало додаткові відомості про активну реплікацію вірусної РНК на момент дослідження. Аналіз S-гена у мультиплексній ПЛР дозволив визначити генотип (I або II Тип вірусу), а секвенування виявленого фрагменту S-гена дало матеріал для порівняння генетичних особливостей локальних ізолятів вірусу. Дослідження випітної рідини у ПЛР надає цінні відомості для діагностики хвороби але жоден із цих результатів окремо не є достатнім для остаточного підтвердження діагнозу ІПК [271, 278].

За результатами ПЛР-дослідження ділянки 3′-UTR РНК коронавірусу виявили у 12 із 22 зразків випітної рідини. Позитивними були всі 11 зразків від котів із попереднім діагнозом на ексудативну форму інфекційного перитоніту і один із 11 зразків від тварин з іншими первинними діагнозами. Ці результати свідчать про доцільність дослідження випітної рідини на коронавірус у котів із підозрою на ІПК. Випітна рідина, як патологічно релевантний матеріал має перевагу над кров'ю як матеріалом для ПЛР-досліджень, що описано у міжнародних дослідженнях [81, 185, 278]. Для випітної рідини у сучасних рекомендаціях наводять значно вищі показники діагностичної інформативності, ніж для периферичної крові, де РНК вірусу може виявлятися у тварин без клінічних ознак інфекційного перитоніту [278]. Отримані 100 % (11/11) позитивних результатів ПЛР у групі з клінічною підозрою на ІПК ми пов'язуємо не з «абсолютною чутливістю» використаного методу досліджень, адже саме така оцінка не проводилась, а з поєднанням відповідно відібраної групи тварин та дослідженням патологічно релевантного матеріалу.

Розвиток молекулярної діагностики коронавірусу котів в Україні підтверджують також результати Галаєвої та співавт. (2025), які розробили ЗТ-ПЛР тест-системи з електрофоретичною детекцією та у форматі ПЛР у реальному часі й апробували їх на клінічному матеріалі від 160 котів. Це свідчить про формування в Україні власної лабораторної бази для

молекулярного виявлення FCoV і створює передумови для ширшого впровадження етіологічно спрямованої діагностики коронавірусної інфекції [6].

Субгеномну мРНК М-гена виявлено у всіх 12 FCoV-позитивних зразках випітної рідини. Це підтверджує активну транскрипцію вірусу FCoV в клітинах присутніх у випітній рідині, адже розмноження вірусу відбувається внутрішньоклітинно. Найбільш ймовірно, що вірус реплікується в інфікованих макрофагах але ми не виділяли цю фракцію клітин для ПЛР-дослідження і використовували сукупні нуклеїнові кислоти із цільного зразка випітної рідини. Деякі дослідники пропонували розцінювати наявність субгеномної РНК М-гена FCoV як пряме підтвердження активної реплікації вірусу і, відповідно, інфекційного процесу, характерного для ІПК [254]. В подальших дослідженнях були встановлені факти виявлення субгеномної РНК М-гена FCoV у різних зразках від здорових котів, що ставить під сумнів специфічність такого методу ПЛР для остаточного підтвердження діагнозу на ІПК [278]. Отже, в цій частині ПЛР-досліджень ми виявили у хворих котів чіткі молекулярні ознаки активного процесу розмноження вірусу, що додатково підтверджувало клінічну підозру на ІПК.

Наступним етапом ПЛР-досліджень було виявлення у всіх 12 позитивних зразках випітної рідини РНК коронавірусу котів І Типу, а специфічний для ІІ Типу продукт ампліфікації не виявляли. Це узгоджується з домінуванням коронавірусу котів І Типу у популяціях котів в усьому світі, адже вірус ІІ Типу зустрічається у 5-10 % досліджених котів [40, 116, 178, 180, 230]. Проте серія власних досліджень була недостатньою для впевнених висновків про поширеність генотипів, тому результат не дає підстав стверджувати про виключну циркуляцію типу І в Україні. Переважання типу І у нашій серії досліджень відповідає загальній тенденції домінування І Типу FCoV у різних регіонах світу, але реальна структура генотипів коронавірусу котів в Україні потребує окремого цільового дослідження [40, 116, 178, 180].

Найбільш значущим з точки зору наукової новизни молекулярно-епідеміологічним результатом наших досліджень стало отримання та депонування в GenBank двох нуклеотидних послідовностей S-гену FCoV Kyiv-1 (PZ810242) і FCoV Kyiv-2 (PZ810243). Пошук у базах наукової літератури та у базах даних нуклеотидних послідовностей показав повну відсутність раніше депонованих українських нуклеотидних послідовностей геному коронавірусу котів, тому наші дані є першими такими даними з України. Наукове значення цього результату полягає у створенні вихідної точки для подальшого молекулярного моніторингу FCoV в Україні, адже ми не ставили завдання надати репрезентативну характеристику національної популяції вірусу [280].

Попри належність обох ізолятів до I Типу, їх нуклеотидна ідентичність у дослідженому фрагменті S-гену становила близько 90 %, а K2P-відстань – 0,1364±0,0386 замін/сайт, що вказує на їх генетичну відмінність у секвенованій ділянці. Це узгоджується з відомою генетичною пластичністю FCoV, яку підтверджують дослідження регіональної мінливості вірусу та генетичної мінливості вірусу в організмі однієї тварини, наявність локальних філогенетичних кластерів і рекомбінації [38, 52, 170, 181, 211, 276]. Матеріал для секвенування був отриманий у м. Київ від епізоотологічно не пов'язаних тварин, що вказує на ймовірну генетичну різноманітність FCoV. Водночас така відмінність двох послідовностей не доводить механізму виникнення ІПК і не може характеризувати вітчизняне генетичне різноманіття FCoV загалом.

За результатами філогенетичного аналізу ізоляти Kyiv-1 і Kyiv-2 розміщувались окремо, однак невелика підтримка частини локальних вузлів не дозволяє надійно визначити їх найближчих еволюційних родичів або географічне походження. Головним обмеженням філогенетичного дослідження послідовностей є коротка секвенована ділянка S-гена та обраний регіон, який не є типовим для філогенетичного аналізу коронавірусу котів за подібних досліджень у світі. Повногеномні та молекулярно-епідеміологічні дослідження інших авторів дають змогу продемонструвати складнішу структуру еволюції FCoV із рекомбінаційними подіями та неоднаковою

історією різних геномних регіонів [170, 181, 220, 277]. Тому встановлена генетична відмінність є надійною для дослідженого нами фрагмента, але ми не екстраполюємо результати на весь геном і тому філогенетичний результат доцільно трактувати як первинну характеристику спорідненості.

Амінокислотні відмінності між двома українськими послідовностями, включно з варіантом E1388K у Kyiv-1 є суттєвими але, відсутність окремого варіанта серед 23 референтних послідовностей, обраних для вирівнювання і порівняння, не доводить його унікальності для України. Встановлена амінокислотна заміна не дозволяє передбачити функціональний вплив на S-білок без подальшого глибокого структурного чи експериментального підтвердження, хоча вказує на потенційне значення для набуття вірусом специфічної патогенності і здатності викликати ІПК. Історія дослідження амінокислотних замін M1058L та S1060A показала, що окремі S-варіанти, спочатку запропоновані як «асоційовані із ІПК», можуть бути тісніше пов'язані із системним поширенням вірусу, ніж специфічно з розвитком інфекційного перитоніту [41, 49, 56, 67, 134, 142, 175, 234]. Досліджений нами фрагмент не охоплював позиції 1058 і 1060, тому його призначенням було генотипування та характеристика локальної мінливості, а не виявлення мутації для підтвердження патогенного біотипу.

Сучасні дані про трансмісивний рекомбінантний штам FCoV-23 додатково демонструють цінність систематичного секвенування і водночас обмеження аналізу короткого фрагмента одного гена. Епізоотія на Кіпрі показала, що поряд із переважною моделлю мутації вірусу в організмі тварини-господаря можливі варіанти з іншою епізоотологічною поведінкою збудника, для розуміння яких необхідні повногеномні та структурні дані [44, 282]. Тому подальший розвиток цього напряму досліджень має включати більшу географічну вибірку, повне секвенування S-гена або геному, парні ентеральні й системні зразки вірусу та секвенування методом NGS для оцінки мінливості й рекомбінації вірусу в організмі тварини [52, 133]. У цьому контексті основним результатом молекулярного етапу наших досліджень є

апробація протоколів ПЛР для ідентифікації РНК FCoV для підтвердження діагнозу на ІПК та первинна молекулярно-епідеміологічна характеристика українських варіантів коронавірусу котів.

Ефективність і безпека застосування GS-441524 та прогностичні чинники результату лікування. Результати ретроспективного аналізу серії клінічних випадків підтвердили високу ефективність нуклеозидного аналогу GS-441524 у вітчизняній клінічній практиці, за такого лікування повної ремісії досягли 78,4 % котів, летальність становила 13,6 %, а рецидиви – 8,0 % [27]. Ці показники дещо нижчі ніж у частині подібних, описаних іншими авторами стандартизованих проспективних досліджень, але перебувають у межах сучасного уявлення про клінічну ефективність препаратів на основі GS-441524. Так, у систематичному огляді 11 досліджень узагальнена частота успішного лікування становила 84,6 % [273], а у великій серії клінічних випадків – близько 84,4 % при 10,8 % рецидивів [121]. Різницю в ефективності лікування найбільш імовірно визначають тяжкість початкового стану, критерії відбору клінічних випадків для аналізу, схеми лікування, якість препаратів і визначення критеріїв одужання (ремісії) [273].

У вітчизняній літературі сучасні підходи до противірусної терапії інфекційного перитоніту котів систематизовано Мурашко (2024), яка узагальнила міжнародний досвід застосування препаратів на основі нуклеозидного аналогу GS-441524, ремдесивіру, молнупіравіру та інших противірусних засобів. Отримані нами клінічні результати доповнюють цей напрям уже власними даними щодо застосування нуклеозидного аналогу GS-441524 і молнупіравіру в умовах ветеринарної практики України [23].

Аналіз серії клінічних випадків вказує на те, що динаміка зміни показників хворих тварин на початку лікування дає змогу оцінити перспективи одужання тварини. Клінічне покращення до 14-ї доби спостерігали у 87,5 % котів, а позитивна відповідь протягом перших 7 діб була вірогідно пов'язана з подальшою ремісією ($p<0,001$). Подібну швидку динаміку описано у інших авторів [148, 246]. Водночас у більшості досліджень

описано, що більшість смертей припадає саме на перші дні терапії, коли системні порушення, які вже сформувались в організмі хворої тварини, можуть бути незворотними попри пригнічення реплікації вірусу [246]. Тому рання клінічна відповідь є корисним прогностичним і моніторинговим показником, але відсутність відповіді має спонукати до перегляду діагнозу або дози противірусного препарату, а не автоматично трактуватись як противірусна резистентність. Оцінка тяжкості уражень і супутньої патології за відсутності ранньої відповіді на противірусну терапію має бути обов'язковим етапом плану лікування ІПК.

У наших дослідженнях шанси досягнення повної клінічної ремісії у котів з неексудативним перебігом були вищими, ніж за ексудативного, однак ця відмінність була статистично невірогідною (OR=1,58; 95 % ДІ 0,53–4,70; p=0,592). Це не виключає впливу тяжкості конкретного випадку, оскільки ретроспективна схема дослідження не дозволяє окремо скоригувати результат за ступенем системних порушень. Даних щодо неврологічного ІПК було недостатньо для порівняльного висновку. Власні результати вказують на те, що дані про застосування препаратів на основі GS-441524 за різних форм інфекційного перитоніту котів не дозволяють оцінити відносну ефективність у рідкісних або тяжких підгрупах пацієнтів.

Порівняння з даними інших дослідників [246] також підкреслює різницю між частотою ремісії серед усіх тварин, які розпочали терапію, та серед тих, хто пережив початковий критичний період. В описаній авторами серії 12 із 59 котів загинули, переважно рано, але майже всі тварини, які завершили лікування, досягли ремісії. Це дає змогу припустити, що значна частина невдач лікування у перші дні відображає тяжкість уже сформованого системного ураження, а не відсутність противірусної активності нуклеозидного аналогу GS-441524.

Найбільш послідовною лабораторною ознакою ефективної противірусної терапії було відновлення порушених показників білкового профілю та зменшення показників лабораторних маркерів гострої фази

запалення. Співвідношення А/Г збільшилося з 0,32±0,11 до 0,81±0,16 на тлі одночасного зростання альбуміну та зниження глобулінів, а показник SAA зменшився з 108,0±39,0 до 14,6±7,3 мг/л. Подібну динаміку співвідношення А/Г описано в інших дослідженнях [153, 246]. Отримані нами дані дозволяють припустити, що показник SAA може бути особливо корисним для раннього моніторингу відповіді на лікування, а нормалізація співвідношення А/Г відображає повільніше відновлення білкового гомеостазу. Ці показники доцільно оцінювати як траєкторію змін, а не як набір обов'язкових порогових значень динаміки одужання. У дослідженні Tršar та співавт. після успішного лікування також відзначали нормалізацію лейкоцитозу, нейтрофілії, лімфопенії й анемії та співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів [284].

Підвищені показники АЛТ, АСТ і білірубіну також нормалізувалися на тлі противірусного лікування, тоді як показники функції нирок істотно не змінювалися. Це вказує на те, що ефективна терапія супроводжується зменшенням показників гострої фази запалення та поступовою нормалізацією вторинних гепатобіліарних порушень. Водночас відсутність змін креатиніну чи сечовини у середніх значеннях не може бути використана як доказ повної нефрологічної безпеки препарату, оскільки для цього потрібні спеціальні глибокі дослідження.

Встановлений зв'язок первинного показника співвідношення А/Г >0,40 та показника SAA <100 мг/л зі сприятливішим результатом подальшого противірусного лікування ймовірно може використовуватись для оцінки клінічного прогнозу, оскільки менш виражена гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія і відповідь гострої фази можуть відображати меншу тяжкість системного запалення. Проте ці порогові значення отримані нами в одній серії клінічних випадків і не є валідованими індивідуальними критеріями прогнозу. Їх доцільно розглядати як показники, що потребують додаткової експериментальної перевірки в окремих проспективних клінічних дослідженнях. У дослідженнях лікування препаратом Mutian несприятливий результат був пов’язаний із підвищеною початковою концентрацією

загального білірубіну за випітної та змішаної форм, а за невипітної і змішаної форм також із неврологічними проявами та вираженим зниженням активності й апетиту [151, 152].

Встановлена тенденція до отримання кращого результату лікування хворих на ІПК котів за дози нуклеозидного аналогу GS-441524 ≥8 мг/кг/добу і тривалості лікування ≥80 діб з підшкірним шляхом введення. У нерандомізованому дослідженні, яким є наше ретроспективне дослідження серії клінічних випадків, ці характеристики тісно пов'язані з клінічними рішеннями, тяжкістю стану та виживанням до пізніх етапів лікування. Для тривалості курсу особливо ймовірне зміщення, пов'язане з виживанням, а саме те, що довший курс могли завершити лише коти, які пережили ранній критичний період. Натомість, дані рандомізованих досліджень, описані в інших дослідженнях [308], вказують на те, що 42-добовий курс лікування у відповідно відібраних котів був зіставним по ефективністю з 84-добовим. Дотримання лікарями ветеринарної медицини рекомендованої у літературі тривалості курсу лікування також зумовлене бажанням уникнути ризику рецидивів при ранній відміні противірусної терапії, навіть за значного покращення клінічного стану та лабораторних показників у хворої тварини.

Порівняння шляхів введення також ускладнене відсутністю рандомізації та неоднаковою біодоступністю препаратів. Крім того, значна частина ранньої практики використання препаратів на основі нуклеозидного аналогу GS-441524 була пов'язана з нерегульованими продуктами, для яких у окремих дослідженнях встановлено розбіжності між заявленим і фактичним вмістом діючої речовини [157]. У період, охоплений нашим ретроспективним дослідженням, стандартизація препаратів на основі нуклеозидного аналогу GS-441524 була обмеженою, тому аналітично неверифікований вміст діючої речовини є потенційним фактором недостатнього контролю для досліджень. Факт асоціації підшкірного введення зі стабільнішою ремісією має бути взятий до уваги, але ми не можемо стверджувати про вірогідність такого зв'язку.

Профіль безпеки препарату у серії клінічних випадків був загалом сприятливим. Основною проблемою залишалася локальна болючість після підшкірного введення препарату, а системні небажані явища були поодинокими і транзиторними. Подібну типову картину небажаних проявів на застосування препаратів на основі GS-441524 описано і у інших авторів [148, 246]. У наших дослідженнях встановлено, що рецидиви виникли у 8,0 % котів, що близько до показника 10,8 % у подібних дослідженнях [273], але вище за показники отримані у дослідженнях із більш стандартизованими схемами [246]. Ймовірними поясненнями такої різниці є відмінності у критеріях оцінки ремісії, якості препаратів, клінічній неоднорідності й тривалості спостереження за пацієнтами після завершення лікування.

Отже, власні результати ретроспективних досліджень клінічних випадків підтверджують ефективність нуклеозидного аналогу GS-441524 у лікуванні інфекційного перитоніту котів та водночас показують, що найбільш надійними для формування прогнозу є рання клінічна відповідь і позитивна лабораторна динаміка. Орієнтація на «порогові», заздалегідь встановлені, показники лабораторних маркерів, доз препарату чи тривалості є недоречною Такі висновки можуть бути корисними для практичного використання під час ведення пацієнтів з ІПК в умовах вітчизняних ветеринарних клінік.

Ефективність молнупіравіру та послідовної схеми застосування препарату на основі GS-441524 з переходом на молнупіравір у лікуванні інфекційного перитоніту котів. Молнупіравір відрізняється від нуклеозидного аналога GS-441524 механізмом противірусної дії та спочатку розглядався переважно як резервний препарат після невдачі попередньої терапії. Подальші клінічні дослідження показали можливість його застосування і як першої лінії, хоча сучасні рекомендації зберігають обережність через потенційно повільнішу відповідь та питання безпеки препарату для котів [235, 243, 246, 272]. Ретроспективний аналіз серії клінічних випадків показав ефективність терапії молнупіравіром порівняно із лікуванням без противірусного препарату, лише преднізолоном і

пентоксифіліном. Власні дослідження на основі проспективних клінічних спостережень дозволили нам оцінити два різні клінічні питання: ефективність монотерапії молнупіравіром та порівняння монотерапії молнупіравіром з послідовною схемою застосування препарату на основі GS-441524 з переходом на молнупіравір після двох перших тижнів лікування.

За ретроспективного аналізу серії клінічних випадків з 60 котів найбільш переконливим результатом була різниця у виживаності. Перевага групи монотерапії молнупіравіром була статистично значущою вже на 15-ту добу і зберігалася надалі, на 60-ту добу виживаність становила 94,3 % проти 28,0 % у контрольній групі (RR=3,37; 95 % ДІ 1,79–6,35; $p=6{,}97\times10^{-8}$). Велика величина ефекту та його послідовність на 15-, 30- і 60-ту добу вказують на значну клінічну значущість специфічної противірусної терапії. Водночас нерандомізований дизайн не дозволяє повністю виключити вплив початкової тяжкості, відмінностей підтримувального лікування та інших неконтрольованих факторів.

Перевага монотерапії молнупіравіром за показником виживаності зберігалася протягом усього періоду спостереження. На 15-ту добу ймовірність виживання у цій групі була у 1,57 раза вищою, ніж у контрольній групі (RR=1,57; 95 % ДІ 1,13–2,19; p=0,0021), на 30-ту добу у 1,96 раза вищою (RR=1,96; 95 % ДІ 1,30–2,98; p=0,000061), а на 60-ту добу у 3,37 раза вищою. Збільшення цієї різниці з часом було пов’язане насамперед зі зростанням кількості летальних випадків у контрольній групі. Тому саме виживаність є найбільш надійним показником для порівняння результатів лікування у цих групах. Лабораторні показники у пізні терміни спостереження слід оцінювати, враховуючи те, що в контрольній групі їх визначали лише у тварин, які дожили до відповідного терміну аналізу.

Встановлена у наших дослідженнях виживаність узгоджується з сучасними повідомленнями про ефективність молнупіравіру, хоча пряме порівняння між дослідженнями обмежене різними критеріями відбору тварин у групи і тривалістю спостереження. Деякі автори [235] описали ремісію у

більшості котів із природним випітним ІПК, а Černá et al. (2026) повідомили про 77 % шестимісячної виживаності при застосуванні препарату як першої лінії лікування. Отриманий нами показник 94,3 % на 60-ту добу лікування є високим, але не виходить за межі результатів, характерних для ефективної прямої противірусної терапії ІПК молнупіравіром.

Слід зауважити, що попри різко відмінну виживаність, середні значення співвідношення А/Г на окремих пізніх контрольних точках між групами істотно не відрізнялися. Це не свідчить про однакову ефективність лікування, оскільки до 60-ї доби контрольна група складалася лише із семи котів, які пережили критичний період і лабораторний профіль характеризував відібрану виживанням підгрупу, а не початкову групу. Це демонструє вплив вибування тварин внаслідок загибелі на середні показники контрольної групи, і підтверджує, що середні лабораторні показники не можуть замінювати всебічне вивчення клінічних випадків у ретроспективних дослідженнях. Тому відновлення співвідношення А/Г доцільно розглядати передусім як динамічний показник для конкретного пацієнта. Аналогічно відновлення нормальних показників лімфоцитів і гематокриту у групі монотерапії молнупіравіром мали допоміжне значення, оскільки частково спостерігалося і серед контрольних тварин, що вижили. Така інтерпретація узгоджується з даними про поступове відновлення співвідношення А/Г під час успішної противірусної терапії, але підкреслює необхідність врахування структури вибування при міжгрупових порівняннях [153].

Одиничний летальний випадок у групі монотерапії молнупіравіром стався на 16-ту добу у тварини з критичним системним станом і відсутністю клінічної відповіді. Через малу кількість тварин у досліджуваній групі він не може бути використаний для порівняння безпеки або ефективності схем, але такий факт узгоджується з іншими дослідженнями, де ранні смерті відбувалися серед найбільш тяжких пацієнтів [235, 246].

Власне проспективне клінічне спостереження за 36 котами показало, що схеми із монотерапією молнупіравіром та послідовна схема застосування

препарату на основі GS-441524 з подальшим переходом на молнупіравір після двох тижнів лікування забезпечували високу частоту ремісії. Її досягли 12/12 котів після початкового застосування препаратів на основі GS-441524 з переходом на молнупіравір і 23/24 тварин за монотерапії молнупіравіром, різниця 100,0 проти 95,8 % була статистично невірогідною (p=1,000). Це узгоджується з результатами інших авторів [246], де була показана терапевтична ефективність лікування нуклеозидним аналогом GS-441524 і молнупіравіром в однаковій мірі.

Водночас початкове застосування GS-441524 було пов'язане зі швидшою ранньою стабілізацією, температура та апетит нормалізувалися вірогідно раніше, ніж за монотерапії молнупіравіром (p<0,001). Така закономірність узгоджується з сучасними рекомендаціями ABCD, у яких зазначено можливість повільнішої відповіді на молнупіравір у частини котів [272]. Проте через нерандомізований дизайн дослідження неможливо відокремити фармакологічний ефект від впливу шляху введення, клінічного відбору тварин для початкової парентеральної терапії та інших факторів. Тому коректним висновком є швидша спостережувана стабілізація, а не доведена перевага послідовної схеми.

За обох схем лікування зміни лабораторних показників свідчили про поступове зменшення системного запалення та нормалізацію білкового обміну. Концентрація SAA знижувалася швидше, тоді як співвідношення А/Г відновлювалося поступово, що можна пояснити різною швидкістю нормалізації показників гострої фази запальної реакції та білкового складу сироватки крові [153, 246]. Оскільки початкові значення А/Г у групах відрізнялися, пряме порівняння його абсолютних значень між групами було обмеженим. Тому більш доцільно оцінювати зміни цього показника впродовж лікування окремо в кожній групі, а не порівнювати лише його значення в окремі терміни спостереження.

У динаміці лабораторних показників двох груп звертає увагу швидше зменшення показника SAA порівняно з відновленням співвідношення А/Г. У

групі послідовної терапії SAA знизився на 15-ту добу до 7,8±1,0 мг/л, а за монотерапії – до 12,4±4,7 мг/л. На відміну від цього, нормалізація співвідношення А/Г була повільнішою, особливо у групі монотерапії молнупіравіром, яка мала нижче початкове значення. Це підтверджує доцільність поєднання для аналізу стану хворих котів швидких маркерів гострої фази запалення, які змінюються швидко у відповідь на противірусну терапію, із показниками білкового відновлення, динаміка яких повільніша, але вони дають уявлення про темпи відновлення порушених процесів в організмі.

Обидві схеми загалом добре переносилися. Небажані явища з боку системи травлення були легкими, транзиторне підвищення трансаміназ не потребувало припинення лікування, а нейтропенію не реєстрували. Натомість локальні реакції в місці ін'єкції спостерігали після підшкірного введення препарату на основі GS-441524 (3/12 проти 0/24; p=0,031). Відсутність прояву тяжкої токсичності молнупіравіру у невеликій серії не виключає рідкісних або дозозалежних реакцій на цей препарат, зокрема описаних у літературі гематологічних і гепатобіліарних змін, тому рекомендації щодо обережності залишаються актуальними [243, 272].

Економічний аналіз показав суттєву різницю у прямих ветеринарних витратах між дослідженими схемами лікування. Найменші витрати були пов’язані з монотерапією молнупіравіром, послідовне застосування препарату на основі GS-441524 і молнупіравіру потребувало більших витрат, а найдорожчим був повний 84-добовий курс підшкірного введення препарату на основі GS-441524. Вартість лікування при цьому залежить від маси тварини, ціни препарату, лікарської форми, способу введення та обсягу необхідного клініко-лабораторного контролю. Послідовна схема давала змогу зменшити витрати на 55,7 % порівняно з повним підшкірним курсом GS-441524, хоча залишалася на 26,6 % дорожчою за монотерапію молнупіравіром. Отримані розрахунки характеризують співвідношення витрат за цінами та умовами 2026 р. і наочно демонструють економічні відмінності між дослідженими варіантами лікування.

З урахуванням відсутності статистично вірогідної різниці за частотою ремісії економічна складова набуває практичного значення під час вибору схеми лікування. Монотерапія молнупіравіром у дослідженій серії поєднувала високу частоту ремісії з найменшими прямими витратами. Послідовна схема була дорожчою, однак могла поєднувати переваги початкового застосування препарату на основі GS-441524, зокрема швидшу ранню клінічну динаміку, з нижчою загальною вартістю порівняно з повним курсом його підшкірного введення. Тому економічна доступність поряд із клінічним станом тварини, способом введення препарату та очікуваною ранньою відповіддю на лікування може враховуватися під час індивідуального вибору противірусної терапії.

Отже, власні дані не вказують на існування однієї універсально оптимальної противірусної схеми. Молнупіравір продемонстрував виражену клінічну ефективність порівняно з відсутністю специфічної противірусної терапії та високу частоту ремісії при застосуванні з першої доби. Початкове застосування препарату на основі GS-441524 із переходом на молнупіравір забезпечувало подібну кінцеву ефективність лікування, але давало швидшу ранню клінічну стабілізацію і більшу частоту локальних постін'єкційних реакцій. З практичної точки зору підхід до лікування доцільно обирати індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням тяжкості стану, можливості перорального прийому, доступності препарату належної якості, переносимості, необхідності швидкої стабілізації та фінансового навантаження на власника тварини. Ймовірні переваги послідовної схеми противірусної терапії, встановлені у дослідженні, потребують подальшого проспективного порівняння у рандомізованому клінічному дослідженні.

Інтеграція результатів дослідження та обґрунтування адаптованого алгоритму прижиттєвої діагностики ІПК. Інтеграція власних епізоотологічних, клініко-лабораторних, морфологічних і молекулярно-генетичних результатів обґрунтовує імовірнісну модель прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів, також рекомендовану у сучасних міжнародних консенсусних публікаціях, рекомендаціях AAFP/EveryCat та

ABCD [29, 207, 271, 278, 289]. Схожий напрям комплексної діагностики представлений у сучасних вітчизняних дослідженнях, у яких запропоновано інтегрувати клінічні прояви, результати діагностичної візуалізації та імунопатологічну інтерпретацію змін під час встановлення діагнозу на інфекційний перитоніт котів [281]. Це підтверджує актуальність переходу від оцінювання окремих діагностичних тестів до послідовного комплексного діагностичного підходу.

Адаптація сучасного алгоритму прижиттєвої діагностики до умов ветеринарної практики України полягає не у створенні альтернативного стандарту підтвердження, а у визначенні послідовності найбільш доступних і інформативних досліджень під час встановлення діагнозу за обмеженої доступності методів імуногістохімії та імуноцитохімії, які вважаються «золотим стандартом» підтвердження діагнозу на інфекційний перитоніт котів.

Епізоотологічні результати визначають важливу умову побудови діагностичного алгоритму: встановлена нами висока частота виявлення антитіл серед клінічно здорових котів в деяких регіонах України та у широкій лабораторній вибірці свідчить, що сам факт контакту з коронавірусом не може бути підтвердженням інфекційного перитоніту котів. Серологічне дослідження дає змогу встановити наявність антитіл до коронавірусу, але не відрізняє інфіковану клінічно здорову тварину від кота, хворого на інфекційний перитоніт [271, 278]. Тому на початковому етапі діагностики необхідно оцінювати сукупність анамнестичних даних, клінічних ознак і результатів лабораторних досліджень, а не розглядати позитивний серологічний результат або виявлення РНК коронавірусу як самостійне підтвердження хвороби.

Рутинні лабораторні показники допомагають оцінити ймовірність інфекційного перитоніту у кота, але самі по собі не дають змоги підтвердити діагноз. У наших дослідженнях значення співвідношення альбуміну до глобулінів, SAA, білірубіну та активності трансаміназ істотно відрізнялися

між окремими тваринами. Жоден із цих показників не був достатньо специфічним для самостійного підтвердження діагнозу, тому їх доцільно оцінювати разом як відображення вираженості системного запалення та функціональних змін в організмі. Хоча високий рівень SAA та зменшення співвідношення А/Г дуже часто супроводжують інфекційний перитоніт котів, їх можна вважати базовими показниками для постановки діагнозу, але не обов'язковими.

Інструментальні методи мають інше завдання у діагностиці ІПК. Ультразвукове дослідження та інші методи візуалізації допомагають виявити випіт, збільшені лімфатичні вузли або патологічно змінені органи, уточнити локалізацію ураження та визначити ділянку, з якої доцільно відібрати матеріал для подальших досліджень. Таким чином, після початкової клініко-лабораторної оцінки діагностична візуалізація дозволяє перейти до дослідження саме того матеріалу, який безпосередньо пов’язаний із патологічними змінами, які розвинулись унаслідок хвороби.

Виявлення випоту суттєво змінює подальший хід діагностики, оскільки дає можливість безпосередньо дослідити рідину, пов’язану з патологічним процесом. Водночас сам факт наявності випоту не є специфічним для інфекційного перитоніту котів. Аналіз 135 випадків показав, що у більшості котів абдомінальний випіт був зумовлений іншими захворюваннями. Тому основне значення має не сама наявність рідини, а результати її дослідження. Визначення загального білка, співвідношення А/Г та проведення проби Рівальта допомагають оцінити ймовірність інфекційного перитоніту, а цитологічне дослідження дає змогу виявити ознаки септичного запалення або неопластичного процесу. Для випітної рідини за інфекційного перитоніту котів найбільш характерна малоклітинна піогранульоматозна або нейтрофільно-макрофагальна картина: переважають недегенеративні нейтрофіли та макрофаги, лімфоцитів зазвичай мало, фон рясний, зернистий, білковий, бактерії відсутні. Для пунктату патологічно збільшеного мезентеріального лімфатичного вузла типовою є нейтрофільна або

піогранульоматозна запальна реакція з переважанням макрофагів і недегенеративних нейтрофілів на тлі реактивної лімфоїдної популяції. Отже, за наявності випоту його доцільно використовувати як один із основних матеріалів для комплексного лабораторного дослідження.

Після клініко-лабораторної оцінки та дослідження випітної рідини важливим етапом діагностичного процесу є безпосереднє виявлення коронавірусу котів у патологічному матеріалі. У власній серії досліджень ПЛР випітної рідини була найбільш інформативним методом дослідження котів із попередньо сформованою клінічною підозрою на інфекційний перитоніт. Використана у власних дослідженнях якісна вкладена ПЛР вказує на присутність РНК коронавірусу у досліджуваному зразку, але не може бути остаточним підтвердженням діагнозу [271, 278]. Наявність у випітній рідині субгеномної м-РНК М-гена FCoV додатково підтверджує активне розмноження вірусу у клітинах, присутніх у випітній рідині, але теж не є патогномонічною ознакою ІПК і не встановлює факт реплікації вірусу саме у макрофагах. Мультиплексне ПЛР-дослідження зразків за S-геном FCoV з одночасним генотипуванням на I і II Типи вірусу також розширює уявлення про характер інфікування хворої тварини. Хоча всі результати різних ПЛР-досліджень з низки причин не можна прямо пов'язувати із остаточним встановленням діагнозу, саме позитивні результати ПЛР релевантного патологічного матеріалу мають визначальне значення для формування остаточного діагнозу за наявності інших ознак інфекційного перитоніту у хворої тварини. Адже ПЛР-дослідження є етіологічно спрямованим прямим методом виявлення РНК вірусу і вказує на присутність у патологічно змінених тканинах обов'язкового для постановки діагнозу на інфекційний перитоніт котів фактору – коронавірусу котів, який набув здатності вражати не тільки ентероцити, а і інші клітини організму тварини.

За відсутності випоту логіка діагностичного дослідження не змінюється, УЗД або інша діагностична візуалізація має бути використана для вибору доступної патологічно зміненої тканини, після чого доцільне поєднання

цитології пунктату з молекулярно-генетичним дослідженням [271]. Доцільність комплексного діагностичного підходу за підозри на інфекційний перитоніт показана також у вітчизняній ветеринарній практиці, де під час аналізу клінічного випадку діагностичне значення мала сукупна оцінка клінічних проявів, лабораторних показників та результатів інструментальних досліджень [31]. Саме пріоритет релевантного матеріалу, а не збільшення кількості неспецифічних тестів, є центральною особливістю запропонованого нами підходу.

Результати цитологічного та морфологічного блоків наших досліджень пояснюють, чому в алгоритмі перед молекулярно-генетичним підтвердженням необхідне активне виключення альтернативних діагнозів. У випадках септичного випоту або неоплазії однакові системні клінічні ознаки можуть створювати високу початкову підозру на ІПК, але морфологічний характер процесу змінює весь подальший діагностичний шлях. Тому послідовність алгоритму має не лише накопичувати аргументи «за» ІПК, а й цілеспрямовано шукати докази проти нього, для виключення диференційних діагнозів.

Загальноприйнятим є розмежування категорій «ІПК дуже ймовірний» і «ІПК підтверджений». Перша може ґрунтуватися на сукупності високої попередньої ймовірності, сумісних клініко-лабораторних та інших змін, результатів цитології і виявлення FCoV у патологічно релевантному матеріалі. Однак, найбільш специфічним підтвердженням залишається виявлення антигену FCoV у макрофагах методом ІГХ або ІЦХ [271, 278]. Таке розмежування дозволяє коректно позначати рівень діагностичної впевненості в умовах реальної практики. Розмежування рівнів діагностичної впевненості також запобігає термінологічному змішуванню випадків, підтверджених морфологічно, та випадків із дуже високою клінічною ймовірністю. Наразі в Україні обмежено доступні методи ІГХ або ІЦХ, отже досягнення діагностичного рівня «ІПК підтверджений» для практикуючих лікарів теж значно обмежено. Це підтверджується результатами анкетування 41 лікаря ветеринарної медицини з різних регіонів України в межах наших досліджень.

В такій ситуації ще одним інформативним показником у системі діагностики є терапевтична відповідь на застосування противірусних препаратів ex juvantibus. Наявність і ступінь вираженості позитивної відповіді на лікування можуть бути остаточним аргументом після проходження попередніх етапів діагностичного дослідження. Власні ретроспективні і проспективні дослідження показали, що при ефективній противірусній терапії клінічна стабілізація часто настає протягом перших діб. Проте така відповідь не є етіологічно специфічною і не повинна перетворюватися на самостійний критерій «підтвердженого» ІПК. Відсутність очікуваного покращення, навпаки, має бути сигналом до повторної оцінки діагнозу, експозиції препарату та аналізу наявності незворотних уражень. Також висока вартість противірусних препаратів не дає можливості рутинно застосовувати такий метод у діагностиці і вимагає відповідального ставлення лікаря ветеринарної медицини до діагностики хвороби та врахування фінансових інтересів власника тварини.

Опитування ветеринарних лікарів підтвердило практичну доцільність адаптації алгоритму встановлення діагнозу до доступних в Україні методів діагностики. Загальний і біохімічний аналізи крові, УЗД, дослідження випоту, цитологія і ПЛР наразі доступні в Україні, окремо потребує уточнення застосування ПЛР саме в частині дослідження максимально релевантного патологічного матеріалу та обґрунтованої інтерпретації результатів аналізу. Практична цінність адаптованого алгоритму полягає у правильному розподілі доказової ваги між цими методами: серологія оцінює контакт, лабораторний профіль формує підозру, візуалізація визначає мішень для відбору зразків для аналізу, цитологія звужує диференційний ряд, а молекулярно-генетичне дослідження релевантного матеріалу підвищує етіологічну обґрунтованість діагнозу, клінічна відповідь на лікування ex juvantibus завершує діагностичний алгоритм.

Запропонована схема є практичним алгоритмом послідовної діагностики, сформованим на основі власних результатів та сучасних

міжнародних рекомендацій. У межах цієї роботи її не оцінювали як окремий діагностичний тест, тому чутливість, специфічність і прогностичну цінність алгоритму не визначали.

Подальші дослідження доцільно спрямувати на перевірку цієї схеми в проспективних клінічних дослідженнях з єдиними критеріями підтвердження діагнозу та подальшою верифікацією на основі «золотого стандарту» підтвердження ІПК. Це дасть змогу оцінити, наскільки запропонована послідовність досліджень забезпечує точність встановлення діагнозу, допомагає своєчасно виключати інші захворювання та зменшує ризик необґрунтованого призначення противірусної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично узагальнено та експериментально обґрунтовано епізоотологічні особливості циркуляції коронавірусу котів в деяких регіонах України (м. Суми, м. Миколаїв, м. Умань, м. Чернігів, м. Полтава), визначено діагностичне значення комплексу клініко-лабораторних, цитологічних і молекулярно-генетичних методів за інфекційного перитоніту котів, охарактеризовано два генетичні варіанти коронавірусу котів за фрагментом S-гена та встановлено клінічну ефективність і особливості застосування препаратів нуклеозидного аналогу GS-441524 і молнупіравіру. На основі одержаних результатів сформовано адаптований до умов ветеринарної практики України підхід до прижиттєвої діагностики та вибору противірусної терапії інфекційного перитоніту котів.

1. Встановлено значне, але неоднорідне поширення коронавірусу котів у досліджених популяціях котів в Україні. За даними ретроспективного аналізу даних лабораторних досліджень (ветеринарна лабораторія «БАЛЬД») частота виявлення антитіл до коронавірусу у котів становила 40,0 %, а частота виявлення РНК вірусу у фекаліях – 33,6 %. У крос-секційному дослідженні клінічно здорових котів безпритульних та із притулків серопозитивність становила 58,9 %, істотно коливаючись від 20 (м. Суми) до 80 % (м. Чернігів) ($p<0,001$), залежно від регіону. Серопозитивність у домашніх котів вірогідно пов’язана зі спільним утриманням кількох тварин ($p=0,0152$), що вказує на значення інтенсивності контактів у підтриманні циркуляції коронавірусу котів.

2. Клініко-лабораторне дослідження котів за коронавірусного інфекційного перитоніту характеризувалося значною варіабельністю та відсутністю окремого лабораторного показника, достатнього для встановлення діагнозу. Найбільш інформативним показником з послідовною динамікою у хворих котів було зниження співвідношення альбуміну до глобулінів, середнє значення якого становило 0,46±0,22 за даними клініки «Зоолюкс» (м. Київ) та 0,42±0,11 за даними клініки університету OMU

(м. Самсун, Туреччина). Морфологічні показники крові, концентрація сироваткового амілоїду А, білірубіну та активність трансаміназ характеризувалися значною міжіндивідуальною варіабельністю, тому їх доцільно використовувати лише як складові комплексної оцінки ймовірності інфекційного перитоніту у поєднанні з клінічними та інструментальними даними.

3. Доведено низьку специфічність симптому наявності випітної рідини у черевній порожнині як ознаки інфекційного перитоніту котів, проте високу диференційно-діагностичну цінність показників за її комплексного дослідження. Серед 135 котів з випітною рідиною у черевній порожнині інфекційний перитоніт встановлено лише у 9,6 %, а 90,4 % – мали іншу етіологію. У 22 котів, хворих за ексудативної форми інфекційного перитоніту, концентрація загального білка випітної рідини становила 58,9±16,5 г/л, показник співвідношення альбуміну до глобуліну – 0,45±0,23, а проба Рівальта була позитивною у 77,3 % випадків. Підтверджено цінність цитологічного дослідження випітної рідини для прижиттєвої диференційної діагностики хвороб із септичною або неопластичною етіологією. При цьому за інфекційного перитоніту котів характерною була малоклітинна цитологічна картина зі слабобазофільним білковим фоном, переважанням недегенеративних нейтрофілів і макрофагів, невеликою кількістю лімфоцитів та відсутністю внутрішньоклітинних бактерій, що відповідало асептичному піогранульоматозному характеру запалення.

4. Молекулярно-генетичне дослідження підтвердило високу інформативність ПЛР-дослідження випітної рідини як патологічно релевантного матеріалу для виявлення коронавірусу котів. Методом ПЛР з ампліфікацією консервативної ділянки 3′-UTR РНК коронавірусу котів виявлено у 12 із 22 зразків та ідентифіковано субгеномну мРНК М-гена і ділянку S-гена, яка відповідає Типу І коронавірусу котів. Секвенування двох ампліконів S-гена виявило лише 90 % нуклеотидної ідентичності між ними, що свідчить про генетичну неоднорідність досліджених локальних варіантів

FCoV Типу I. Послідовності задепоновано у GenBank під назвами FCoV Kyiv-1 (PZ810242) і FCoV Kyiv-2 (PZ810243).

5. Застосування нуклеозидного аналогу GS-441524 за терапії хворих на інфекційний перитоніт котів забезпечувало клінічну ремісію у 78,4 % хворих тварин та супроводжувалося вираженою позитивною динамікою лабораторних показників. Впродовж лікування співвідношення альбуміну до глобуліну збільшилося з 0,32±0,11 до 0,81±0,16, а концентрація сироваткового амілоїду А знизилася з 108,0±39,0 до 14,6±7,3 мг/л ($p<0,001$). Початкове значення співвідношення альбуміну до глобуліну більше 0,40 та позитивна клінічна відповідь упродовж перших 7 діб були вірогідно пов'язані зі сприятливим результатом лікування, що обґрунтовує інформативність ранньої динаміки клінічного стану та показників співвідношення альбуміну до глобулінів і сироваткового амілоїду А за контролю ефективності терапії.

6. Застосування молнупіравіру суттєво підвищувало виживаність хворих котів за коронавірусного інфекційного перитоніту. Так, на 60-ту добу лікування молнупіравіром виживаність котів становила 94,3 % у порівнянні з групою тварин, які не отримували специфічного противірусного препарату – 28,0 %, а відносний ризик виживання становив 3,37 (95 % ДІ 1,79–6,35; $p=6,97\times10^{-8}$). Отримані результати підтверджують високу терапевтичну ефективність молнупіравіру як етіотропного препарату противірусної дії.

7. Послідовна схема, що включала застосування нуклеозидного аналога GS-441524 до 14-ї доби з подальшим продовженням лікування молнупіравіром до 84-ї доби забезпечила високу частоту ремісії, яка становила 100 %, а за монотерапії молнупіравіром – 95,8 %. Водночас послідовна терапія забезпечувала швидшу ранню клінічну відповідь ($p<0,001$), зокрема нормалізацію температури та відновлення апетиту, але супроводжувалася місцевими реакціями після підшкірного введення у 25,0 % котів. За стандартизованого економічного розрахунку прямих витрат лікування молнупіравіром було найдоступнішим. Послідовна схема була на 55,7 %

дешевшою за монотерапію препаратом на основі GS-441524 та на 26,6 % дорожчою за застосування молнупіравіру.

8. На основі результатів епізоотологічних, клініко-лабораторних, цитологічних і молекулярно-генетичних досліджень адаптовано схему прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів відповідно до умов ветеринарної практики України. Вона передбачає послідовне формування ймовірності інфекційного перитоніту котів за результатами клінічного обстеження тварини, оцінювання морфологічних і біохімічних показників крові, цитологічного та молекулярно-генетичного досліджень випітної рідини. Адаптована до вітчизняних умов схема діагностики інфекційного перитоніту котів враховує обмежену доступність “золотого стандарту” (методи імуноцитохімії і імуногістохімії) та ґрунтується на комплексному дослідженні випітної рідини, застосуванні етіологічної діагностики на основі молекулярно-генетичних методів та врахуванні ранньої відповіді на противірусну терапію як додаткового критерію позитивного відгуку на лікування (ex juvantibus) у хворих тварин.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для прижиттєвої діагностики інфекційного перитоніту котів у ветеринарній практиці рекомендується застосовувати розроблену адаптовану поетапну діагностичну схему. На першому етапі необхідно формувати клінічну підозру на інфекційний перитоніт котів за результатами анамнезу, клінічного огляду, морфологічного та біохімічного дослідження крові з обов'язковим визначенням співвідношення альбуміну до глобуліну і рівня сироваткового амілоїду А, методами діагностичної візуалізації встановлювати наявність випітної рідини та патологічні зміни у органах. За наявності порожнинного випоту саме його слід використовувати як пріоритетний матеріал для цитологічного дослідження та етіологічно спрямованої діагностики на виявлення РНК коронавірусу методом ПЛР. За відсутності випоту доцільно проводити ТГАБ патологічно зміненого мезентеріального лімфатичного вузла або паренхіматозного органа з подальшою цитологією та дослідженням у ПЛР. За обґрунтованого клінічного діагнозу і позитивних результатів цитологічних і молекулярно-генетичних досліджень релевантного патологічного матеріалу вважати діагноз на інфекційний перитоніт дуже ймовірним. Ранню клінічну відповідь на противірусну терапію розглядати як додаткове підтвердження діагнозу ex juvantibus.

2. Якщо за сукупністю клінічних, лабораторних та інструментальних даних інфекційний перитоніт котів є дуже ймовірним, після позитивного результату ПЛР у патологічно релевантному матеріалі доцільно відразу розпочинати специфічну противірусну терапію. Використовувати етіотропні препарати противірусної дії: нуклеозидний аналог GS-441524 у дозі 6–12 мг/кг маси тіла один раз на добу (підшкірно або перорально) або молнупіравіром, у апробованій нами дозі 15 мг/кг маси тіла перорально двічі на добу протягом 84 діб. За послідовної схеми терапії нуклеозидний аналог GS-441524 застосовувати у дозі 12 мг/кг підшкірно один раз на добу протягом перших 14 діб із подальшим переходом на молнупіравір у дозі 15 мг/кг перорально двічі на добу до 84 доби. Необхідність корекції дози визначати з урахуванням

клінічної форми хвороби, наявності неврологічних або офтальмологічних уражень та відповіді на лікування. Вибір конкретної схеми лікування доцільно здійснювати з урахуванням тяжкості перебігу хвороби, можливості перорального застосування препарату, доступності лікарського засобу та фінансових можливостей власника тварини.

3. Ефективність противірусної терапії рекомендується оцінювати за комплексною динамікою стану пацієнта. У перші 2–5 діб необхідно контролювати температуру тіла, апетит, активність, масу тіла та регрес випітної рідини, а надалі проводити серійне гематологічне й біохімічне дослідження з оцінюванням співвідношення альбуміну до глобулінів, рівня сироваткового амілоїду А, білірубіну та активності трансаміназ. Рання позитивна відповідь на лікування може розцінюватись як ознака позитивного прогнозу. Відсутність очікуваного клінічного покращення потребує повторного аналізу правильності діагнозу, дози та фактичного надходження препарату в організм тварини, наявності супутніх захворювань і ступеня незворотного ураження органів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексєєва, Н. В., Ткаченко, С. В., Пальчук, О. В., & Бондаренко, М. Ю. (2015). Клініко-етіологічна характеристика та діагностика інфекційного перитоніту котів. *Науково-технічний бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК, 3*(4), 56–59.

2. Борисевич, Б. В., & Котляров, Е. С. (2022). Гістологічні зміни в нирках котів, що загинули від інфекційного перитоніту. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, (4), 158–164. https://doi.org/10.31210/visnyk2022.04.19

3. Борисевич, Б. В., Лісова, В. В., & Котляров, Е. С. (2023). *Інфекційний перитоніт котів: Монографія*. Компринт.

4. Борисевич, Б. В., Лісова, В. В., Криштоп, М. С., & Куліченко, А. О. (2019). Мікроскопічні зміни в тонкій кишці котів за інфекційного перитоніту. *Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування*, (3), 162–167. https://doi.org/10.31890/vttp.2019.03.22

5. Борисевич, Б. В., Лісова, В. В., Криштоп, М. С., & Пятецька, О. В. (2016). Макроскопічні зміни за інфекційного перитоніту котів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки, 18*(2[66]), 13–15. https://doi.org/10.15421/nvlvet6603

6. Галаєва, М. В., Галаєв, О. В., & Гарєєв, О. Л. (2025). Розробка ПЛР тест-системи для детекції коронавірусної хвороби котів. *Фактори експериментальної еволюції організмів, 36*, 52–57. https://doi.org/10.7124/FEEO.v36.1712

7. Галатюк, О. Є., Ткачівський, С. П., Романишина, Т. О., Лахман, А. Р., & Бегас, В. Л. (2025). Клінічні, гематологічні та візуалізаційні маркери імунозапальної відповіді за коронавірусної інфекції у котів. *Scientific Progress & Innovations, 28*(2), 193–200. https://doi.org/10.31210/spi2025.28.02.30

8. Головко, В. О., Іванченко, І. М., & Гонтарь, А. М. (2016). Методи лабораторної діагностики інфекційного перитоніту котів. *Ветеринарна медицина*, (102), 141–143.

9. Горальський, Л. П., Хомич, В. Т., & Кононський, О. І. (2011). *Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології*. Полісся.

10. Зон, Г. А., Скрипка, М. В., & Івановська, Л. Б. (2009). *Патологоанатомічний розтин тварин*. ПП Глазунов Р. О.

11. Кистерна, О. С., & Мисник, Ю. А. (2022). Клінічний випадок перебігу коронавірусу (ФІП) у кота шотландської породи. У *Матеріали науково-практичної конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ* (с. 181–182).

12. Колич, Н. Б., & Гудзь, Н. В. (2015). Мікроскопічні зміни за інфекційного перитоніту котів. *Ветеринарна біотехнологія*, (27), 158–164.

13. Котляров, Е. С. (2022). Патоморфологічні зміни в шлунку і тонкій кишці котів за інфекційного перитоніту. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: «Ветеринарна медицина»*, (3[58]), 40–45. https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.3.7

14. Коцюмбас, Г. І., Пріцак, В. В., & Халанія, М. Р. (2016). Патоморфологічні зміни легеневої тканини за інфекційного перитоніту котів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки, 18*(3[70]), 161–166. https://doi.org/10.15421/nvlvet7038

15. Коцюмбас, Г. І., & Халанія, М. Р. (2019a). Патоморфологія кори головного мозку котів за інфекційного перитоніту. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки, 21*(93), 3–9. https://doi.org/10.32718/nvlvet9301

16. Коцюмбас, Г. І., & Халанія, М. Р. (2019b). Патоморфологія міокарду котів за інфекційного перитоніту. *Науковий вісник Львівського національного*

університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки, 21(96), 177–184. https://doi.org/10.32718/nvlvet9631

17. Криштоп, М. С. (2019). Мікроскопічні зміни в селезінці котів, що загинули від інфекційного перитоніту. *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин, 20*(2), 246–250. https://doi.org/10.36359/scivp.2019-20-2.31

18. Лісова, В. В., & Котляров, Е. С. (2022a). Мікроскопічні зміни в деяких органах котів за інфекційного перитоніту. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки, 24*(108), 21–25. https://doi.org/10.32718/nvlvet10804

19. Лісова, В. В., & Котляров, Е. С. (2022b). Мікроскопічні зміни в селезінці за інфекційного перитоніту котів. *Український часопис ветеринарних наук, 13*(4), 35–41. https://doi.org/10.31548/ujvs.13(4).2022.35-41

20. Лісова, В. В., & Овдій, А. К. (2013). Критерії патоморфологічної діагностики інфекційного перитоніту котів у практиці судово-ветеринарної експертизи. *Збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії, 26*(2), 265–268.

21. Лісова, В. В., Романенко, Н. М., & Овдій, А. К. (2012). Патологоанатомічні зміни за інфекційного перитоніту котів. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету, 3*(1[32], ч. 2), 338–341.

22. Мурашко, Т. В. (2023). Стан дослідженості інфекційного перитоніту котів в Україні за період 2012–2022 років: Систематичний огляд. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, (2), 75–92. https://doi.org/10.33245/2310-4902-2023-184-2-75-92

23. Мурашко, Т. В. (2024). Світовий досвід лікування інфекційного перитоніту котів. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, (2), 43–55. https://doi.org/10.33245/2310-4902-2024-192-2-43-55

24. Радзиховський, М. Л., Дишкант, О. В., Толокевич, О. М., & Мошківський, В. І. (2021). Епізоотологічні особливості коронавірусної інфекції у котів. *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин, 22*(2), 317–322. https://doi.org/10.36359/scivp.2021-22-2.37

25. Скрипка, М. В., Колич, Н. Б., & Гудзь, Н. В. (2016). Макроскопічні зміни за інфекційного перитоніту котів. *Ветеринарна біотехнологія*, (28), 259–265.

26. Тєор, В. С. (2025a). Епізоотологічний аналіз поширеності коронавірусу котів в Україні. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, (2), 99–107. https://doi.org/10.33245/2310-4902-2025-200-2-99-107

27. Тєор, В. С. (2025b). Ретроспективне клінічне дослідження ефективності препарату GS-441524 для лікування інфекційного перитоніту котів. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, (3[70]), 108–115. https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2025.3.16

28. Тєор, В. С., Утеченко, М. В., Бевз, О. С., & Царенко, Т. М. (2025). Цитологічні та патологоанатомічні методи у диференційній діагностиці ексудативної форми інфекційного перитоніту котів. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, (1), 132–151. https://doi.org/10.33245/2310-4902-2025-196-1-132-151

29. Тєор, В. С., & Царенко, Т. М. (2026). Клініко-лабораторне обґрунтування комплексної діагностики інфекційного перитоніту котів. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, (1), 51–64. https://doi.org/10.33245/2310-4902-2026-204-1-51-64

30. Ткачівський, С. П. (2024). Епізоотологічний моніторинг коронавірусного ентериту котів. *Ветеринарна медицина*, (110), 115–121. https://doi.org/10.36016/vm-2024-110-17

31. Ткачівський, С. П., Галатюк, О. Є., Романишина, Т. О., & Лахман, А. Р. (2025). Діагностичні особливості хронічного імунодепресивного

вірусного процесу у кота з підозрою на інфекційний перитоніт: Клінічний випадок з ветеринарної практики. *Scientific Progress & Innovations, 28*(4), 116–121. https://doi.org/10.31210/spi2025.28.04.16

32. Халанія, М. Р., Пріцак, В. В., & Коцюмбас, Г. І. (2017). Патоморфологія печінки котів за інфекційного перитоніту. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки, 19*(82), 240–246.

33. Халанія, М. Р., Пріцак, В. В., & Коцюмбас, Г. І. (2018). Патоморфологічні зміни в нирках котів за інфекційного перитоніту. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки, 20*(83), 66–72. https://doi.org/10.15421/nvlvet8313

34. Addie, D., Covell-Ritchie, J., Jarrett, O., & Fosbery, M. (2020). Rapid resolution of non-effusive feline infectious peritonitis uveitis with an oral adenosine nucleoside analogue and feline interferon omega. *Viruses, 12*(11), Article 1216. https://doi.org/10.3390/v12111216

35. Addie, D. D., Curran, S., Bellini, F., Crowe, B., Sheehan, E., Ukrainchuk, L., & Decaro, N. (2020). Oral Mutian®X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats. *Research in Veterinary Science, 130*, 222–229. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.012

36. Addie, D. D., Schaap, I. A. T., Nicolson, L., & Jarrett, O. (2003). Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. *Journal of General Virology, 84*(10), 2735–2744. https://doi.org/10.1099/vir.0.19129-0

37. Addie, D., Silveira, C., Aston, C., Brauckmann, P., Covell-Ritchie, J., Felstead, C., Fosbery, M., Gibbins, C., Macaulay, K., McMurrough, J., Pattison, E., & Robertson, E. (2022). Alpha-1 acid glycoprotein reduction differentiated recovery from remission in a small cohort of cats treated for feline infectious peritonitis. *Viruses, 14*(4), Article 744. https://doi.org/10.3390/v14040744

38. Aksono, E. B., Iradatya, K. R., Sucipto, T. H., Fajar, N. S., & Yuniarti, W. M. (2023). Phylogenetic analysis of feline infectious peritonitis virus, feline enteric coronavirus, and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 of cats in Surabaya, Indonesia. *Veterinary World, 16*(1), 76–81. https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.76-81

39. Allinder, M., Tynan, B., Martin, C., Furbish, A., Austin, G., Bartges, J., & Lourenço, B. N. (2024). Uroliths composed of antiviral compound GS-441524 in 2 cats undergoing treatment for feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 38*(1), 370–374. https://doi.org/10.1111/jvim.16954

40. Amer, A., Siti Suri, A., Abdul Rahman, O., Mohd, H. B., Faruku, B., Saeed, S., & Tengku Azmi, T. I. (2012). Isolation and molecular characterization of type I and type II feline coronavirus in Malaysia. *Virology Journal, 9*(1), Article 278. https://doi.org/10.1186/1743-422x-9-278

41. André, N. M., Cossic, B., Davies, E., Miller, A. D., & Whittaker, G. R. (2019). Distinct mutation in the feline coronavirus spike protein cleavage activation site in a cat with feline infectious peritonitis-associated meningoencephalomyelitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, 5*(1), Article 2055116919856103. https://doi.org/10.1177/2055116919856103

42. André, N. M., Miller, A. D., & Whittaker, G. R. (2020). Feline infectious peritonitis virus-associated rhinitis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, 6*(1), Article 2055116920930582. https://doi.org/10.1177/2055116920930582

43. Ansari Mood, M. (2026). Analysis of risk factors, clinical data, treatment outcomes for cats with feline infectious peritonitis using GS-441524 (2020–2024). *Scientific Reports, 16*(1), Article 1037. https://doi.org/10.1038/s41598-025-30674-2

44. Attipa, C., Warr, A. S., Epaminondas, D., O'Shea, M., Hanton, A. J., Fletcher, S., Malbon, A., Lyraki, M., Hammond, R., Hardas, A., Zanti, A., Loukaidou, S., Gentil, M., Gunn-Moore, D., Lycett, S. J., Mazeri, S., & Tait-Burkard, C. (2025). Feline infectious peritonitis epizootic caused by a recombinant

coronavirus. *Nature, 645*(8079), 228–234. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09340-0

45. Bae, H., Kim, J., Chun, D., Jung, D.-I., Park, J., Kim, D. Y., & Yu, D. (2021). Idiopathic ulcerative dermatitis in a cat with feline infectious peritonitis. *Veterinary Medicine and Science, 7*(2), 572–576. https://doi.org/10.1002/vms3.396

46. Balakumar, A., Wanakumjorn, P., Kimura, K., McLarty, E., Farrell, K., Brostoff, T., Pires, J., Cohen-Davidyan, T., Cassano, J. M., Murphy, B., Reagan, K., & Kol, A. (2026). Beyond macrophages: FIPV tropism includes T and B lymphocytes. *Veterinary Microbiology, 313*, Article 110864. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2025.110864

47. Bank-Wolf, B. R., Stallkamp, I., Wiese, S., Moritz, A., Tekes, G., & Thiel, H.-J. (2014). Mutations of 3c and spike protein genes correlate with the occurrence of feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology, 173*(3–4), 177–188. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.07.020

48. Barker, E. N., Lait, P., Ressel, L., Blackwell, E.-J., Tasker, S., Kedward-Dixon, H., Kipar, A., & Helps, C. R. (2020). Evaluation of interferon-gamma polymorphisms as a risk factor in feline infectious peritonitis development in non-pedigree cats – A large cohort study. *Pathogens, 9*(7), Article 535. https://doi.org/10.3390/pathogens9070535

49. Barker, E. N., Stranieri, A., Helps, C. R., Porter, E. L., Davidson, A. D., Day, M. J., Knowles, T., Kipar, A., & Tasker, S. (2017). Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. *Veterinary Research, 48*(1), Article 60. https://doi.org/10.1186/s13567-017-0467-9

50. Barker, E. N., Tasker, S., Gruffydd-Jones, T. J., Tuplin, C. K., Burton, K., Porter, E., Day, M. J., Harley, R., Fews, D., Helps, C. R., & Siddell, S. G. (2013). Phylogenetic analysis of feline coronavirus strains in an epizootic outbreak of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 27*(3), 445–450. https://doi.org/10.1111/jvim.12058

51. Barker, E., & Tasker, S. (2020). Update on feline infectious peritonitis. *In Practice, 42*(7), 372–383. https://doi.org/10.1136/inp.m3187

52. Battilani, M., Coradin, T., Scagliarini, A., Ciulli, S., Ostanello, F., Prosperi, S., & Morganti, L. (2003). Quasispecies composition and phylogenetic analysis of feline coronaviruses (FCoVs) in naturally infected cats. *FEMS Immunology & Medical Microbiology, 39*(2), 141–147. https://doi.org/10.1016/s0928-8244(03)00237-2

53. Bell, M., Pot, S., Meunier, S., Spiri, A., Felten, S., Hofmann-Lehmann, R., Rampazzo, A., & Suter, A. (2026). Ocular findings in cats with feline infectious peritonitis treated with GS-441524: A preliminary prospective study of 118 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(4), Article 1098612X261424314. https://doi.org/10.1177/1098612x261424314

54. Borisevich, B., Dzimira, S., Lisova, V., & Kotlyarov, E. (2023). Morphological changes in the small intestine mesentery of cats with infectious peritonitis. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 14*(4), 23–39. https://doi.org/10.31548/veterinary4.2023.23

55. Brostoff, T., Pires, J., Rose, A., Cohen-Davidyan, T., Castillo, D., Murphy, B. G., & Reagan, K. L. (2026). Treatment of non-effusive feline infectious peritonitis using oral remdesivir or GS-441524: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(4), Article 1098612X261433057. https://doi.org/10.1177/1098612x261433057

56. Brown, M. A. (2011). Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology, 143*(3–4), 265–268. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.021

57. Brown, M. A., Troyer, J. L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M. E., & O'Brien, S. J. (2009). Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerging Infectious Diseases, 15*(9), 1445–1452. https://doi.org/10.3201/eid1509.081573

58. Bubenikova, J., Vychodilova, L., Stejskalova, K., Futas, J., Oppelt, J., Cerna, P., Plasil, M., & Horin, P. (2021). The population diversity of candidate genes for resistance/susceptibility to coronavirus infection in domestic cats: An inter-breed

comparison. *Pathogens, 10*(6), Article 778. https://doi.org/10.3390/pathogens10060778

59. Buchta, K., Zuzzi-Krebitz, A.-M., Bergmann, M., Dorsch, R., Zwicklbauer, K., Matiasek, K., Hofmann-Lehmann, R., Meli, M. L., Spiri, A. M., Zablotski, Y., Alberer, M., von Both, U., & Hartmann, K. (2025). Unexpected clinical and laboratory observations during and after 42-day versus 84-day treatment with oral GS-441524 in cats with feline infectious peritonitis with effusion. *Viruses, 17*(9), Article 1181. https://doi.org/10.3390/v17091181

60. Camero, M., Lanave, G., Catella, C., Lucente, M. S., Sposato, A., Mari, V., Tempesta, M., Martella, V., & Buonavoglia, A. (2022). ERDRP-0519 inhibits feline coronavirus in vitro. *BMC Veterinary Research, 18*(1), Article 55. https://doi.org/10.1186/s12917-022-03153-3

61. Cao, H., Gu, H., Kang, H., & Jia, H. (2023). Development of a rapid reverse genetics system for feline coronavirus based on TAR cloning in yeast. *Frontiers in Microbiology, 14*, Article 1141101. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1141101

62. Cao, Z., Ma, N., Shan, M., Wang, S., Du, J., Cheng, J., Sun, P., Sun, N., Jin, L., Fan, K., Yin, W., Li, H., Yin, C., & Sun, Y. (2024). Baicalin inhibits FIPV infection in vitro by modulating the PI3K-AKT pathway and apoptosis pathway. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(18), Article 9930. https://doi.org/10.3390/ijms25189930

63. Carossino, M., Del Piero, F., Lee, J., Needle, D. B., Levine, J. M., Riis, R. R., Maes, R., Wise, A. G., Mullaney, K., Ferracone, J., & Langohr, I. M. (2022). Relationship between uveal inflammation and viral detection in 30 cats with feline infectious peritonitis. *Pathogens, 11*(8), Article 883. https://doi.org/10.3390/pathogens11080883

64. Černá, P., Dow, S., Hawley, J., Willis, M., & Lappin, M. R. (2026). Clinical trial of molnupiravir with or without an oral immune stimulant as a first-line treatment of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and*

Surgery, 28(1), Article 1098612X251403283. https://doi.org/10.1177/1098612x251403283

65. Černá, P., Ross, E., Visser, L., Ellis-Reis, R., Willis, M., Hawley, J., & Lappin, M. R. (2026). Descriptive assessment of cardiac changes in cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 40*(3), Article aalag083. https://doi.org/10.1093/jvimsj/aalag083

66. Černá, P., Wittenburg, L., Hawley, J., Willis, M., Siegenthaler, B., & Lappin, M. R. (2025). Pharmacokinetics of molnupiravir in cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *Pathogens, 14*(7), Article 666. https://doi.org/10.3390/pathogens14070666

67. Chang, H.-W., Egberink, H. F., Halpin, R., Spiro, D. J., & Rottier, P. J. M. (2012). Spike protein fusion peptide and feline coronavirus virulence. *Emerging Infectious Diseases, 18*(7), 1089–1095. https://doi.org/10.3201/eid1807.120143

68. Chang, W.-T., Chen, P.-Y., Lo, P.-Y., Chen, H.-W., & Lin, C.-H. (2024). Detection of feline coronavirus in bronchoalveolar lavage fluid from cats with atypical lower airway and lung disease: Suspicion of virus-associated pneumonia or pneumonitis. *Animals, 14*(8), Article 1219. https://doi.org/10.3390/ani14081219

69. Chen, S., Tian, J., Li, Z., Kang, H., Zhang, J., Huang, J., Yin, H., Hu, X., & Qu, L. (2019). Feline infectious peritonitis virus Nsp5 inhibits type I interferon production by cleaving NEMO at multiple sites. *Viruses, 12*(1), Article 43. https://doi.org/10.3390/v12010043

70. Cloutier, M., Nandi, M., Ihsan, A. U., Chamard, H. A., Ilangumaran, S., & Ramanathan, S. (2020). ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection – Comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis. *Cytokine, 136*, Article 155256. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155256

71. Coggins, S. J., Kimble, B., Malik, R., Thompson, M. F., Norris, J. M., & Govendir, M. (2024). Assessing in vitro stability of remdesivir (GS-5734) and conversion to GS-441524 in feline plasma and whole blood. *Veterinary Quarterly, 44*(1), 1–9. https://doi.org/10.1080/01652176.2024.2305731

72. Cooke, S. W., Hammond, R., & Gunn-Moore, D. A. (2026). Therapeutic drug monitoring of GS-441524 in cats with feline infectious peritonitis: Pharmacokinetic variability and implications for dose optimization. *Pathogens, 15*(3), Article 291. https://doi.org/10.3390/pathogens15030291

73. Cook, S., Castillo, D., Williams, S., Haake, C., & Murphy, B. (2022). Serotype I and II feline coronavirus replication and gene expression patterns of feline cells – Building a better understanding of serotype I FIPV biology. *Viruses, 14*(7), Article 1356. https://doi.org/10.3390/v14071356

74. Cook, S. E., Vogel, H., Castillo, D., Olsen, M., Pedersen, N., & Murphy, B. G. (2022). Investigation of monotherapy and combined anticoronaviral therapies against feline coronavirus serotype II in vitro. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 24*(10), 943–953. https://doi.org/10.1177/1098612x211048647

75. Crawford, A. H., Stoll, A. L., Sanchez-Masian, D., Shea, A., Michaels, J., Fraser, A. R., & Beltran, E. (2017). Clinicopathologic features and magnetic resonance imaging findings in 24 cats with histopathologically confirmed neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 31*(5), 1477–1486. https://doi.org/10.1111/jvim.14791

76. Decaro, N., Mari, V., Lanave, G., Lorusso, E., Lucente, M. S., Desario, C., Colaianni, M. L., Elia, G., Ferringo, F., Alfano, F., & Buonavoglia, C. (2021). Mutation analysis of the spike protein in Italian feline infectious peritonitis virus and feline enteric coronavirus sequences. *Research in Veterinary Science, 135*, 15–19. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.12.023

77. Delaplace, M., Huet, H., Gambino, A., & Le Poder, S. (2021). Feline coronavirus antivirals: A review. *Pathogens, 10*(9), Article 1150. https://doi.org/10.3390/pathogens10091150

78. Desmarets, L. M. B., Vermeulen, B. L., Theuns, S., Conceição-Neto, N., Zeller, M., Roukaerts, I. D. M., Acar, D. D., Olyslaegers, D. A. J., Van Ranst, M., Matthijnssens, J., & Nauwynck, H. J. (2016). Experimental feline enteric coronavirus infection reveals an aberrant infection pattern and shedding of mutants

with impaired infectivity in enterocyte cultures. *Scientific Reports, 6*(1), Article 20022. https://doi.org/10.1038/srep20022

79. Dickinson, P. J., Bannasch, M., Thomasy, S. M., Murthy, V. D., Vernau, K. M., Liepnieks, M., Montgomery, E., Knickelbein, K. E., Murphy, B., & Pedersen, N. C. (2020). Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 34*(4), 1587–1593. https://doi.org/10.1111/jvim.15780

80. Doenges, S. J., Weber, K., Dorsch, R., Fux, R., Fischer, A., Matiasek, L. A., Matiasek, K., & Hartmann, K. (2016). Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 18*(2), 104–109. https://doi.org/10.1177/1098612x15574757

81. Doenges, S. J., Weber, K., Dorsch, R., Fux, R., & Hartmann, K. (2017). Comparison of real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction of peripheral blood mononuclear cells, serum and cell-free body cavity effusion for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 19*(4), 344–350. https://doi.org/10.1177/1098612x15625354

82. Doki, T., Takahashi, K., Hasegawa, N., & Takano, T. (2022). In vitro antiviral effects of GS-441524 and itraconazole combination against feline infectious peritonitis virus. *Research in Veterinary Science, 144*, 27–33. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.01.005

83. Doki, T., Takano, T., Kawagoe, K., Kito, A., & Hohdatsu, T. (2016). Therapeutic effect of anti-feline TNF-alpha monoclonal antibody for feline infectious peritonitis. *Research in Veterinary Science, 104*, 17–23. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.11.005

84. Doki, T., Toda, M., Hasegawa, N., Hohdatsu, T., & Takano, T. (2020). Therapeutic effect of an anti-human-TNF-alpha antibody and itraconazole on feline infectious peritonitis. *Archives of Virology, 165*(5), 1197–1206. https://doi.org/10.1007/s00705-020-04605-7

85. Doki, T., Yabe, M., Takano, T., & Hohdatsu, T. (2018). Differential induction of type I interferon by type I and type II feline coronaviruses in vitro. *Research in Veterinary Science, 120*, 57–62. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.09.002

86. Dong, B., Zhang, G., Zhang, X., Chen, X., Zhang, M., Li, L., & Lin, W. (2021). Development of an indirect ELISA based on spike protein to detect antibodies against feline coronavirus. *Viruses, 13*(12), Article 2496. https://doi.org/10.3390/v13122496

87. Dong, B., Zhang, X., Zhong, X., Hu, W., Lin, Z., Zhang, S., Deng, H., & Lin, W. (2024). Prevalence of natural feline coronavirus infection in domestic cats in Fujian, China. *Virology Journal, 21*(1), Article 2. https://doi.org/10.1186/s12985-023-02273-y

88. Dong, H. V., Rapichai, W., Rattanasrisomporn, A., & Rattanasrisomporn, J. (2025). Feline coronavirus in Northern Vietnam: Genetic detection and characterization reveal predominance of type I viruses. *Viruses, 17*(2), Article 188. https://doi.org/10.3390/v17020188

89. Drechsler, Y., Alcaraz, A., Bossong, F. J., Collisson, E. W., & Diniz, P. P. V. P. (2011). Feline coronavirus in multicat environments. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 41*(6), 1133–1169. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.08.004

90. Drechsler, Y., Vasconcelos, E. J. R., Griggs, L. M., Diniz, P. P. P. V., & Collisson, E. (2020). Host gene expression of macrophages in response to feline coronavirus infection. *Cells, 9*(6), Article 1431. https://doi.org/10.3390/cells9061431

91. Duarte, A., Veiga, I., & Tavares, L. (2009). Genetic diversity and phylogenetic analysis of feline coronavirus sequences from Portugal. *Veterinary Microbiology, 138*(1–2), 163–168. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.009

92. Dunbar, D., Babayan, S. A., Krumrie, S., Haining, H., Hosie, M. J., & Weir, W. (2024). Assessing the feasibility of applying machine learning to

diagnosing non-effusive feline infectious peritonitis. *Scientific Reports, 14*(1), Article 2517. https://doi.org/10.1038/s41598-024-52577-4

93. Dunbar, D. E., Babayan, S. A., Krumrie, S., Rennie, S., Waugh, E. M., Hosie, M. J., & Weir, W. (2026). Applying supervised machine learning to effusion analysis for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Bioengineering, 13*(2), Article 127. https://doi.org/10.3390/bioengineering13020127

94. Dunbar, D., Kwok, W., Graham, E., Armitage, A., Irvine, R., Johnston, P., McDonald, M., Montgomery, D., Nicolson, L., Robertson, E., Weir, W., & Addie, D. D. (2019). Diagnosis of non-effusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 21*(10), 910–921. https://doi.org/10.1177/1098612x18809165

95. Dunowska, M., & Ghosh, S. (2021). In vitro effects of doxycycline on replication of feline coronavirus. *Pathogens, 10*(3), Article 312. https://doi.org/10.3390/pathogens10030312

96. Dye, C., & Siddell, S. G. (2007). Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain FCoV C1Je. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 9*(3), 202–213. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.12.002

97. Edgar, R. C. (2004). MUSCLE: Multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic Acids Research, 32*(5), 1792–1797. https://doi.org/10.1093/nar/gkh340

98. Ehmann, R., Kristen-Burmann, C., Bank-Wolf, B., König, M., Herden, C., Hain, T., Thiel, H.-J., Ziebuhr, J., & Tekes, G. (2018). Reverse genetics for type I feline coronavirus field isolate to study the molecular pathogenesis of feline infectious peritonitis. *mBio, 9*(4), Article e01422-18. https://doi.org/10.1128/mbio.01422-18

99. Emmler, L., Felten, S., Matiasek, K., Balzer, H.-J., Pantchev, N., Leutenegger, C., & Hartmann, K. (2020). Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious

peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 22*(8), 791–799. https://doi.org/10.1177/1098612x19886671

100. Epaminondas, D., Mazeri, S., Lyraki, M., Tait-Burkard, C., Gunn-Moore, D., Loukaidi, S., Georgiadi, E.-E., Loizides, S., Demetriou, D., Polizopoulou, Z., Attipa, C., & Filippitzi, M.-E. (2026). Epidemiological and clinical insights from 68 veterinarian-reported cases of feline infectious peritonitis during the documented FIP epizootic in Cyprus. *Pathogens, 15*(5), Article 499. https://doi.org/10.3390/pathogens15050499

101. Ernandes, M. A., Cantoni, A. M., Armando, F., Corradi, A., Ressel, L., & Tamborini, A. (2019). Feline coronavirus-associated myocarditis in a domestic longhair cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, 5*(2), Article 2055116919879256. https://doi.org/10.1177/2055116919879256

102. Evans, S. J., Cerna, P., Curtis, B. E., Novicoff, W. M., Stoltz, N. L., Ashton, L., Valentine, M., Epstein, S., LaVoy, A., Dean, G., & Santangelo, K. S. (2026). Multiplex fluorescent immunocytochemistry is a complementary test for the diagnosis of feline infectious peritonitis: A diagnostic clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(6), Article 1098612X261445145. https://doi.org/10.1177/1098612x261445145

103. Felten, S., & Hartmann, K. (2019). Diagnosis of feline infectious peritonitis: A review of the current literature. *Viruses, 11*(11), Article 1068. https://doi.org/10.3390/v11111068

104. Felten, S., Hartmann, K., Doerfelt, S., Sangl, L., Hirschberger, J., & Matiasek, K. (2019). Immunocytochemistry of mesenteric lymph node fine-needle aspirates in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 31*(2), 210–216. https://doi.org/10.1177/1040638718825280

105. Felten, S., Klein-Richers, U., Hofmann-Lehmann, R., Bergmann, M., Unterer, S., Leutenegger, C. M., & Hartmann, K. (2020). Correlation of feline coronavirus shedding in feces with coronavirus antibody titer. *Pathogens, 9*(8), Article 598. https://doi.org/10.3390/pathogens9080598

106. Felten, S., Klein-Richers, U., Unterer, S., Bergmann, M., Leutenegger, C. M., Pantchev, N., Balzer, J., Zablotski, Y., Hofmann-Lehmann, R., & Hartmann, K. (2022). Role of feline coronavirus as contributor to diarrhea in cats from breeding catteries. *Viruses, 14*(5), Article 858. https://doi.org/10.3390/v14050858

107. Felten, S., Leutenegger, C. M., Balzer, H.-J., Pantchev, N., Matiasek, K., Wess, G., Egberink, H., & Hartmann, K. (2017). Sensitivity and specificity of a real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction detecting feline coronavirus mutations in effusion and serum/plasma of cats to diagnose feline infectious peritonitis. *BMC Veterinary Research, 13*(1), Article 228. https://doi.org/10.1186/s12917-017-1147-8

108. Felten, S., Matiasek, K., Gruendl, S., Sangl, L., & Hartmann, K. (2018). Utility of an immunocytochemical assay using aqueous humor in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Ophthalmology, 21*(1), 27–34. https://doi.org/10.1111/vop.12474

109. Felten, S., Matiasek, K., Gruendl, S., Sangl, L., Wess, G., & Hartmann, K. (2017). Investigation into the utility of an immunocytochemical assay in body cavity effusions for diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 19*(4), 410–418. https://doi.org/10.1177/1098612x16630357

110. Felten, S., Matiasek, K., Leutenegger, C. M., Sangl, L., Herre, S., Dörfelt, S., Fischer, A., & Hartmann, K. (2021). Diagnostic value of detecting feline coronavirus RNA and spike gene mutations in cerebrospinal fluid to confirm feline infectious peritonitis. *Viruses, 13*(2), Article 186. https://doi.org/10.3390/v13020186

111. Felten, S., Weider, K., Doenges, S., Gruendl, S., Matiasek, K., Hermanns, W., Mueller, E., Matiasek, L., Fischer, A., Weber, K., Hirschberger, J., Wess, G., & Hartmann, K. (2017). Detection of feline coronavirus spike gene mutations as a tool to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 19*(4), 321–335. https://doi.org/10.1177/1098612x15623824

112. Fischer, Y., Sauter-Louis, C., & Hartmann, K. (2012). Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinical Pathology, 41*(4), 558–567. https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2012.00464.x

113. Fischer, Y., Weber, K., Sauter-Louis, C., & Hartmann, K. (2013). The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions – Evaluation of optimum reaction and storage conditions. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere, 41*(5), 297–303. https://doi.org/10.1055/s-0038-1623722

114. Fish, E. J., Diniz, P. P. V., Juan, Y.-C., Bossong, F., Collisson, E. W., Drechsler, Y., & Kaltenboeck, B. (2018). Cross-sectional quantitative RT-PCR study of feline coronavirus viremia and replication in peripheral blood of healthy shelter cats in Southern California. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 20*(4), 295–301. https://doi.org/10.1177/1098612x17705227

115. Furbish, A., Allinder, M., Austin, G., Tynan, B., Byrd, E., Gomez, I. P., & Peterson, Y. (2024). First analytical confirmation of drug-induced crystal nephropathy in felines caused by GS-441524, the active metabolite of remdesivir. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 247*, Article 116248. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116248

116. Gao, Y.-Y., Wang, Q., Liang, X.-Y., Zhang, S., Bao, D., Zhao, H., Li, S.-B., Wang, K., Hu, G.-X., & Gao, F.-S. (2023). An updated review of feline coronavirus: Mind the two biotypes. *Virus Research, 326*, Article 199059. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199059

117. Gauthier, M. I., Legge, C., Goldsmith, D. A., Bravo Araya, M., & Davies, J. L. (2025). Perirenal hemorrhage associated with feline infectious peritonitis: A novel presentation of a classic disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 37*(5), 828–832. https://doi.org/10.1177/10406387251341239

118. Giordano, A., Spagnolo, V., Colombo, A., & Paltrinieri, S. (2004). Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection.

The Veterinary Journal, 167(1), 38–44. https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00055-8

119. Giori, L., Giordano, A., Giudice, C., Grieco, V., & Paltrinieri, S. (2011). Performances of different diagnostic tests for feline infectious peritonitis in challenging clinical cases. *Journal of Small Animal Practice, 52*(3), 152–157. https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01042.x

120. Goda, Y., Inoue, Y., Kuroda, K., Hidaka, Y., & Satoh, H. (2026). Central nervous system feline infectious peritonitis with a mass lesion in the fourth ventricle revealed by magnetic resonance imaging. *Journal of Veterinary Medical Science, 88*(8), 1251–1255. https://doi.org/10.1292/jvms.25-0213

121. 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), Article 717. https://doi.org/10.3390/pathogens14070717

122. Goto, S., Kamiyoshi, T., & Iwasaki, R. (2025). Predictive factors associated with short-term mortality in cats with feline infectious peritonitis treated with remdesivir or GS-441524 or both. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 39*(1), Article e17249. https://doi.org/10.1111/jvim.17249

123. Gruendl, S., Matiasek, K., Matiasek, L., Fischer, A., Felten, S., Jurina, K., & Hartmann, K. (2017). Diagnostic utility of cerebrospinal fluid immunocytochemistry for diagnosis of feline infectious peritonitis manifesting in the central nervous system. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 19*(6), 576–585. https://doi.org/10.1177/1098612x16640839

124. Gu, G., Fung, T. S., Hung, W. T., Osterrieder, N., & Go, Y. Y. (2024). Development and characterization of reverse genetics systems of feline infectious peritonitis virus for antiviral research. *Veterinary Research, 55*(1), Article 124. https://doi.org/10.1186/s13567-024-01373-z

125. Gunes, V., Ekinci, G., Simiz, F. D., Tüfekçi, E., Onmaz, A. C., Akdogan, G., & Keleş, H. (2026). An updated examination of renal vascular index metrics for

assessing renal involvement in feline infectious peritonitis cases. *BMC Veterinary Research, 22*(1), Article 132. https://doi.org/10.1186/s12917-025-05261-2

126. Hardwick, J. J., Ioannides-Hoey, C. S. F. K., Finch, N., & Black, V. (2024). Bicavitary effusion in cats: Retrospective analysis of signalment, clinical investigations, diagnosis and outcome. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 26*(3), Article 1098612X241227122. https://doi.org/10.1177/1098612x241227122

127. Healey, E. A., Andre, N. M., Miller, A. D., Whittaker, G. R., & Berliner, E. A. (2022). Outbreak of feline infectious peritonitis (FIP) in shelter-housed cats: Molecular analysis of the feline coronavirus S1/S2 cleavage site consistent with a 'circulating virulent–avirulent theory' of FIP pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, 8*(1), Article 20551169221074226. https://doi.org/10.1177/20551169221074226

128. Helfer-Hungerbuehler, A. K., Spiri, A. M., Meili, T., Riond, B., Krentz, D., Zwicklbauer, K., Buchta, K., Zuzzi-Krebitz, A.-M., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., & Meli, M. L. (2024). Alpha-1-acid glycoprotein quantification via spatial proximity analyte reagent capture luminescence assay: Application as diagnostic and prognostic marker in serum and effusions of cats with feline infectious peritonitis undergoing GS-441524 therapy. *Viruses, 16*(5), Article 791. https://doi.org/10.3390/v16050791

129. Herrewegh, A. A. P. M., de Groot, R. J., Cepica, A., Egberink, H. F., Horzinek, M. C., & Rottier, P. J. M. (1995). Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *Journal of Clinical Microbiology, 33*(3), 684–689. https://doi.org/10.1128/jcm.33.3.684-689.1995

130. Hlaoperm, C., Moyadee, W., Wongsaengnoi, E., Klankaew, W., Rattanasrisomporn, A., Paemanee, A., Choowongkomon, K., Rungsuriyawiboon, O., & Rattanasrisomporn, J. (2025). Evaluation of the dual antiviral and immunomodulatory effects of *Phallus indusiatus* in a feline infectious peritonitis model using PBMCs. *Veterinary Sciences, 12*(9), Article 847. https://doi.org/10.3390/vetsci12090847

131. Hoey, C., Nye, G., Fadda, A., Bradshaw, J., & Barker, E. N. (2020). Subarachnoid diverticulum associated with feline infectious peritonitis in a Siberian cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, 6*(2), Article 2055116920941477. https://doi.org/10.1177/2055116920941477

132. Hönl, A., Felten, S., Erber, K., Bergmann, M., Reese, S., Hofmann-Lehmann, R., Meli, M. L., Spiri, A. M., Hartmann, K., & Matiasek, K. (2024). Complement evasion protects FCoV from virus clearance within prototypic FIP lesions. *Viruses, 16*(11), Article 1685. https://doi.org/10.3390/v16111685

133. Hora, A. S., Asano, K. M., Guerra, J. M., Mesquita, R. G., Maiorka, P., Richtzenhain, L. J., & Brandão, P. E. (2013). Intrahost diversity of feline coronavirus: A consensus between the circulating virulent/avirulent strains and the internal mutation hypotheses? *The Scientific World Journal, 2013*(1), Article 572325. https://doi.org/10.1155/2013/572325

134. Hora, A. S., Tonietti, P. O., Taniwaki, S. A., Asano, K. M., Maiorka, P., Richtzenhain, L. J., & Brandão, P. E. (2016). Feline coronavirus 3c protein: A candidate for a virulence marker? *BioMed Research International, 2016*, Article 8560691. https://doi.org/10.1155/2016/8560691

135. Howell, M., Evans, S. J. M., Cornwall, M., & Santangelo, K. S. (2020). Multiplex fluorescent immunocytochemistry for the diagnosis of feline infectious peritonitis: Determining optimal storage conditions. *Veterinary Clinical Pathology, 49*(4), 640–645. https://doi.org/10.1111/vcp.12912

136. Hung, L., Hopper, B. J., & Lenard, Z. (2022). Retrospective analysis of radiographic signs in feline pleural effusions to predict disease aetiology. *BMC Veterinary Research, 18*(1), Article 118. https://doi.org/10.1186/s12917-022-03218-3

137. Husereau, D., Drummond, M., Augustovski, F., de Bekker-Grob, E., Briggs, A. H., Carswell, C., Caulley, L., Chaiyakunapruk, N., Greenberg, D., Loder, E., Mauskopf, J., Mullins, C. D., Petrou, S., Pwu, R.-F., & Staniszewska, S. (2022). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS

2022) statement: Updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ, 376*, Article e067975. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067975

138. Hu, T., Zhang, H., Zhang, X., Hong, X., & Zhang, T. (2024). Prevalence and risk factors associated with feline infectious peritonitis (FIP) in Mainland China between 2008 and 2023: A systematic review and meta-analysis. *Animals, 14*(8), Article 1220. https://doi.org/10.3390/ani14081220

139. Ives, E. J., Vanhaesebrouck, A. E., & Cian, F. (2013). Immunocytochemical demonstration of feline infectious peritonitis virus within cerebrospinal fluid macrophages. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 15*(12), 1149–1153. https://doi.org/10.1177/1098612x13491960

140. Izes, A. M., Kimble, B., Norris, J. M., & Govendir, M. (2020). Assay validation and determination of in vitro binding of mefloquine to plasma proteins from clinically normal and FIP-affected cats. *PLOS ONE, 15*(8), Article e0236754. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236754

141. Izes, A. M., Yu, J., Norris, J. M., & Govendir, M. (2020). Current status on treatment options for feline infectious peritonitis and SARS-CoV-2 positive cats. *Veterinary Quarterly, 40*(1), 322–330. https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1845917

142. Jähne, S., Felten, S., Bergmann, M., Erber, K., Matiasek, K., Meli, M. L., Hofmann-Lehmann, R., & Hartmann, K. (2022). Detection of feline coronavirus variants in cats without feline infectious peritonitis. *Viruses, 14*(8), Article 1671. https://doi.org/10.3390/v14081671

143. Jaimes, J. A., Millet, J. K., Stout, A. E., André, N. M., & Whittaker, G. R. (2020). A tale of two viruses: The distinct spike glycoproteins of feline coronaviruses. *Viruses, 12*(1), Article 83. https://doi.org/10.3390/v12010083

144. Jaimes, J. A., & Whittaker, G. R. (2018). Feline coronavirus: Insights into viral pathogenesis based on the spike protein structure and function. *Virology, 517*, 108–121. https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.027

145. Jeffery, U., Deitz, K., & Hostetter, S. (2012). Positive predictive value of albumin:globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral

hospital population. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 14*(12), 903–905. https://doi.org/10.1177/1098612x12454862

146. Jing, R., Yao, Y., Li, Y., Zheng, S., Li, H., Kang, L., Gao, L., & Liu, P. (2026). Imipramine inhibits feline infectious peritonitis virus infection by targeting host cholesterol metabolism via NPC1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 70*(8), Article e01866-25. https://doi.org/10.1128/aac.01866-25

147. Jo, C. (2014). Cost-of-illness studies: Concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology, 20*(4), 327–337. https://doi.org/10.3350/cmh.2014.20.4.327

148. Jones, S., Novicoff, W., Nadeau, J., & Evans, S. (2021). Unlicensed GS-441524-like antiviral therapy can be effective for at-home treatment of feline infectious peritonitis. *Animals, 11*(8), Article 2257. https://doi.org/10.3390/ani11082257

149. Kameshima, S., Kimura, Y., Doki, T., Takano, T., Park, C.-H., & Itoh, N. (2020). Clinical efficacy of combination therapy of itraconazole and prednisolone for treating effusive feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Medical Science, 82*(10), 1492–1496. https://doi.org/10.1292/jvms.20-0049

150. Kamiyoshi, T., Kamiyoshi, N., & Jintake, C. (2026). High-dose induction therapy and treatment termination criteria for feline infectious peritonitis with remdesivir and GS-441524. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(4), Article 1098612X261435376. https://doi.org/10.1177/1098612x261435376

151. Katayama, M., & Uemura, Y. (2021). Therapeutic effects of Mutian® Xraphconn on 141 client-owned cats with feline infectious peritonitis predicted by total bilirubin levels. *Veterinary Sciences, 8*(12), Article 328. https://doi.org/10.3390/vetsci8120328

152. Katayama, M., & Uemura, Y. (2023). Prognostic prediction for therapeutic effects of Mutian on 324 client-owned cats with feline infectious peritonitis based on clinical laboratory indicators and physical signs. *Veterinary Sciences, 10*(2), Article 136. https://doi.org/10.3390/vetsci10020136

153. Katayama, M., Uemura, Y., & Katori, D. (2024). Effect of nucleic acid analog administration on fluctuations in the albumin-to-globulin ratio in cats with feline infectious peritonitis. *Animals, 14*(9), Article 1322. https://doi.org/10.3390/ani14091322

154. Kedward-Dixon, H., Barker, E. N., Tasker, S., Kipar, A., & Helps, C. R. (2020). Evaluation of polymorphisms in inflammatory mediator and cellular adhesion genes as risk factors for feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 22*(6), 564–570. https://doi.org/10.1177/1098612x19865637

155. Kennedy, A., & White, J. (2026). Nucleoside analogue EIDD-1931 in the treatment of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(3), Article 1098612X261420870. https://doi.org/10.1177/1098612x261420870

156. Kennedy, M. A. (2020). Feline infectious peritonitis: Update on pathogenesis, diagnostics, and treatment. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 50*(5), 1001–1011. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.05.002

157. Kent, A. M., Guan, S., Jacque, N., Novicoff, W., & Evans, S. J. M. (2024). Unlicensed antiviral products used for the at-home treatment of feline infectious peritonitis contain GS-441524 at significantly different amounts than advertised. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 262*(4), 489–497. https://doi.org/10.2460/javma.23.08.0466

158. Khalaniia, M. R., Kotsyumbas, G. I., & Pritsak, V. V. (2018). Pathomorphology of peripheral organs of immunogenesis in cats with spontaneous feline infectious peritonitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems, 9*(3), 460–468. https://doi.org/10.15421/021869

159. Kim, T.-Y., & Oh, Y.-I. (2025). GS-441524 treatment in a cat with feline infectious peritonitis virus and pyogranulomatous transverse colon lesion. *In Vivo, 39*(5), 2760–2765. https://doi.org/10.21873/invivo.14074

160. Kimura, M. (1980). A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *Journal of Molecular Evolution, 16*(2), 111–120. https://doi.org/10.1007/BF01731581

161. Klein-Richers, U., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Unterer, S., Bergmann, M., Rieger, A., Leutenegger, C., Pantchev, N., Balzer, J., & Felten, S. (2020). Prevalence of feline coronavirus shedding in German catteries and associated risk factors. *Viruses, 12*(9), Article 1000. https://doi.org/10.3390/v12091000

162. Knies, M., Smalbroek, A. I., Kamp, A. L., Assink, M., Onis-Jackson, J., Hofman, N., Bontekoning, I., Lubbers, M., Broens, E. M., Kooistra, H. S., Teske, E., de Jong, M. K., & van Geijlswijk, I. M. (2026). Legal treatment of feline infectious peritonitis in the Netherlands. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(2), Article 1098612X251407741. https://doi.org/10.1177/1098612x251407741

163. König, A., Hartmann, K., Mueller, R. S., Wess, G., & Schulz, B. S. (2019). Retrospective analysis of pleural effusion in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 21*(12), 1102–1110. https://doi.org/10.1177/1098612x18816489

164. Kotsyumbas, G. I., Khalaniia, M. R., & Zolototska, O. B. (2021). Morphofunctional features of changes in the pancreas in wet and dry forms of feline infectious peritonitis. *Colloquium-journal, 9*(96), 4–8. https://doi.org/10.24412/2520-6990-2021-996-4-8

165. Kot, Z. N., Ozcan, U., Kose, S. B., Kurt, T., & Eker, Z. F. (2026). Evaluation of serum MMP-9, IL-8, and novel inflammatory indices (SIRI, AISI, SII) as prognostic markers in feline infectious peritonitis with and without seizure. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 32*(4), 597–606. https://doi.org/10.9775/kvfd.2026.37010

166. Krentz, D., Zenger, K., Alberer, M., Felten, S., Bergmann, M., Dorsch, R., Matiasek, K., Kolberg, L., Hofmann-Lehmann, R., Meli, M. L., Spiri, A. M., Horak, J., Weber, S., Holicki, C. M., Groschup, M. H., Zablotski, Y., Lescrinier, E., Koletzko, B., von Both, U., & Hartmann, K. (2021). Curing cats with feline

infectious peritonitis with an oral multi-component drug containing GS-441524. *Viruses, 13*(11), Article 2228. https://doi.org/10.3390/v13112228

167. Krentz, D., Zwicklbauer, K., Felten, S., Bergmann, M., Dorsch, R., Hofmann-Lehmann, R., Meli, M. L., Spiri, A. M., von Both, U., Alberer, M., Hönl, A., Matiasek, K., & Hartmann, K. (2022). Clinical follow-up and postmortem findings in a cat that was cured of feline infectious peritonitis with an oral antiviral drug containing GS-441524. *Viruses, 14*(9), Article 2040. https://doi.org/10.3390/v14092040

168. Kumar, S., Stecher, G., Suleski, M., Sanderford, M., Sharma, S., & Tamura, K. (2024). MEGA12: Molecular evolutionary genetic analysis version 12 for adaptive and green computing. *Molecular Biology and Evolution, 41*(12), Article msae263. https://doi.org/10.1093/molbev/msae263

169. Lakhman, A. R., Romanishina, T. A., Tkachyvskyi, S. P., & Galatiuk, O. Y. (2025). Theoretical aspects of the immunopathogenesis of coronavirus infection in cats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems, 16*(1), Article e25022. https://doi.org/10.15421/0225022

170. Lauzi, S., Stranieri, A., Giordano, A., Luzzago, C., Zehender, G., Paltrinieri, S., & Ebranati, E. (2020). Origin and transmission of feline coronavirus type I in domestic cats from Northern Italy: A phylogeographic approach. *Veterinary Microbiology, 244*, Article 108667. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108667

171. Lee, H.-M. (2026). Immune cell signaling in feline infectious peritonitis virus infection and implications for vaccine design. *Vaccines, 14*(5), Article 435. https://doi.org/10.3390/vaccines14050435

172. Lee, J. Y., Cho, H. R., Oh, H.-G., & Hwang, J. H. (2025). Comparative transcriptome analysis of PBMCs in cats diagnosed with and recovered from FIPV. *Laboratory Animal Research, 41*(1), Article 18. https://doi.org/10.1186/s42826-025-00247-5

173. Legendre, A. M., Kuritz, T., Galyon, G., Baylor, V. M., & Heidel, R. E. (2017). Polyprenyl immunostimulant treatment of cats with presumptive non-

effusive feline infectious peritonitis in a field study. *Frontiers in Veterinary Science, 4*, Article 7. https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00007

174. Le, S.-J., Xin, G.-Y., Wu, W.-C., & Shi, M. (2023). Genetic diversity and evolution of viruses infecting *Felis catus*: A global perspective. *Viruses, 15*(6), Article 1338. https://doi.org/10.3390/v15061338

175. Lewis, C. S., Porter, E., Matthews, D., Kipar, A., Tasker, S., Helps, C. R., & Siddell, S. G. (2015). Genotyping coronaviruses associated with feline infectious peritonitis. *Journal of General Virology, 96*(6), 1358–1368. https://doi.org/10.1099/vir.0.000084

176. Liatis, T., Bhatti, S. F. M., & De Decker, S. (2025). Tremors in cats: 105 cases (2004–2023). *The Veterinary Journal, 309*, Article 106292. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106292

177. Licitra, B. N., Millet, J. K., Regan, A. D., Hamilton, B. S., Rinaldi, V. D., Duhamel, G. E., & Whittaker, G. R. (2013). Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerging Infectious Diseases, 19*(7), 1066–1073. https://doi.org/10.3201/eid1907.121094

178. Li, C., Liu, Q., Kong, F., Guo, D., Zhai, J., Su, M., & Sun, D. (2019). Circulation and genetic diversity of feline coronavirus type I and II from clinically healthy and FIP-suspected cats in China. *Transboundary and Emerging Diseases, 66*(2), 763–775. https://doi.org/10.1111/tbed.13081

179. Lin, C.-N., Chang, R.-Y., Su, B.-L., & Chueh, L.-L. (2013). Full genome analysis of a novel type II feline coronavirus NTU156. *Virus Genes, 46*(2), 316–322. https://doi.org/10.1007/s11262-012-0864-0

180. Lin, C.-N., Su, B.-L., Wang, C.-H., Hsieh, M.-W., Chueh, T.-J., & Chueh, L.-L. (2009). Genetic diversity and correlation with feline infectious peritonitis of feline coronavirus type I and II: A 5-year study in Taiwan. *Veterinary Microbiology, 136*(3–4), 233–239. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.11.010

181. Lin, L., Yao, D., Wu, L., Fan, R., Liu, Y., & Zhou, Z. (2022). Molecular epidemiology of type I and II feline coronavirus from cats with suspected feline

infectious peritonitis in China between 2019 and 2021. *Archives of Virology, 167*(1), 189–194. https://doi.org/10.1007/s00705-021-05291-9

182. Lin, Y., Zhu, X., Meng, Y., Zou, J., Xie, W., Yang, S., Cui, M., Qiu, M., Wang, X., Guan, Q., Lin, H., Jiang, S., Zheng, W., Zhu, J., Fan, K., & Chen, N. (2026). Cross-species transmission and recombination between feline and canine coronaviruses in Jiangsu–Zhejiang region in 2025. *Veterinary Sciences, 13*(7), Article 661. https://doi.org/10.3390/vetsci13070661

183. Li, S., Gao, X., Li, Y., Xu, W., Zhou, J., Wang, D., Cao, H., Hou, L., Chen, W., & Liu, J. (2026). Genomic characterization and pathogenicity of the feline coronavirus (FCoV) type II strain AH2023. *Animal Diseases, 6*(1), Article 44. https://doi.org/10.1186/s44149-026-00254-6

184. Litster, A. L., Pogranichniy, R., & Lin, T. L. (2013). Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. *The Veterinary Journal, 198*(2), 362–366. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.023

185. Longstaff, L., Porter, E., Crossley, V. J., Hayhow, S. E., Helps, C. R., & Tasker, S. (2017). Feline coronavirus quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction on effusion samples in cats with and without feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 19*(2), 240–245. https://doi.org/10.1177/1098612x15606957

186. Lopes, R., Sampaio, F., Carvalho, H. L. D., Garcês, A., Fernandes, C., Neves, C. V., Brito, A. S. D., Marques, T., Sousa, C., Silva, A. R., Martins, Â., Cardoso, L., Coelho, A. C., & Duarte, E. L. (2024). Feline infectious peritonitis effusion index: A novel diagnostic method and validation of flow cytometry-based delta total nucleated cells analysis on the Sysmex XN-1000V®. *Veterinary Sciences, 11*(11), Article 563. https://doi.org/10.3390/vetsci11110563

187. Luo, Y.-C., Liu, I.-L., Chen, Y.-T., & Chen, H.-W. (2020). Detection of feline coronavirus in feline effusions by immunofluorescence staining and reverse transcription polymerase chain reaction. *Pathogens, 9*(9), Article 698. https://doi.org/10.3390/pathogens9090698

188. Lutz, M., Steiner, A. R., Cattori, V., Hofmann-Lehmann, R., Lutz, H., Kipar, A., & Meli, M. L. (2020). FCoV viral sequences of systemically infected healthy cats lack gene mutations previously linked to the development of FIP. *Pathogens, 9*(8), Article 603. https://doi.org/10.3390/pathogens9080603

189. Lv, J., Bai, Y., Wang, Y., Yang, L., Jin, Y., & Dong, J. (2022). Effect of GS-441524 in combination with the 3C-like protease inhibitor GC376 on the treatment of naturally transmitted feline infectious peritonitis. *Frontiers in Veterinary Science, 9*, Article 1002488. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1002488

190. Malbon, A. J., Fonfara, S., Meli, M. L., Hahn, S., Egberink, H., & Kipar, A. (2019). Feline infectious peritonitis as a systemic inflammatory disease: Contribution of liver and heart to the pathogenesis. *Viruses, 11*(12), Article 1144. https://doi.org/10.3390/v11121144

191. Malbon, A. J., Meli, M. L., Barker, E. N., Davidson, A. D., Tasker, S., & Kipar, A. (2019). Inflammatory mediators in the mesenteric lymph nodes, site of a possible intermediate phase in the immune response to feline coronavirus and the pathogenesis of feline infectious peritonitis? *Journal of Comparative Pathology, 166*, 69–86. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.11.001

192. Malbon, A. J., Russo, G., Burgener, C., Barker, E. N., Meli, M. L., Tasker, S., & Kipar, A. (2020). The effect of natural feline coronavirus infection on the host immune response: A whole-transcriptome analysis of the mesenteric lymph nodes in cats with and without feline infectious peritonitis. *Pathogens, 9*(7), Article 524. https://doi.org/10.3390/pathogens9070524

193. Martinez, A., Lavergne, E., Brauge, C., Laveran, E., Bertagnoli, S., Boucraut-Baralon, C., & Bessière, P. (2025). Feline coronavirus-associated uveitis: The eye as a gateway to systemic spread and feline infectious peritonitis? *Veterinary Microbiology, 301*, Article 110355. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2024.110355

194. Masti, R., Marin, A., Magna, L., Bertolini, F. M., & Furlanello, T. (2026). LC-MS/MS therapeutic drug monitoring of GS-441524 in serum and various compounded formulations to improve the treatment of feline infectious peritonitis. *Animals, 16*(12), Article 1851. https://doi.org/10.3390/ani16121851

195. Mazurek, Ł., Winiarczyk, S., Adaszek, Ł., Michalak, K., & Pietras-Ożga, D. (2026). Pericardial effusion as a manifestation of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Research*. Advance online publication. https://doi.org/10.2478/jvetres-2026-0039

196. McKay, L. A., Meachem, M., Snead, E., Brannen, T., Mutlow, N., Ruelle, L., Davies, J. L., & van der Meer, F. (2020). Prevalence and mutation analysis of the spike protein in feline enteric coronavirus and feline infectious peritonitis detected in household and shelter cats in western Canada. *Canadian Journal of Veterinary Research, 84*, 18–23.

197. 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*, Article 105661. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105661

198. Megat Mazhar Khair, M. H., Selvarajah, G. T., Omar, A. R., & Mustaffa-Kamal, F. (2022). Expression of Toll-like receptors 3, 7, 9 and cytokines in feline infectious peritonitis virus-infected CRFK cells and feline peripheral monocytes. *Journal of Veterinary Science, 23*(2), Article e27. https://doi.org/10.4142/jvs.21225

199. Mehrbod, P., Harun, M. S. R., Shuid, A. N., & Omar, A. R. (2015). Transcriptome analysis of feline infectious peritonitis virus infection. In H. J. Maier, E. Bickerton, & P. Britton (Eds.), *Coronaviruses: Methods and protocols* (pp. 241–250). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_20

200. Meli, M. L., Spiri, A. M., Zwicklbauer, K., Krentz, D., Felten, S., Bergmann, M., Dorsch, R., Matiasek, K., Alberer, M., Kolberg, L., von Both, U., Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2022). Fecal feline coronavirus RNA shedding and spike gene mutations in cats with feline infectious peritonitis treated with GS-441524. *Viruses, 14*(5), Article 1069. https://doi.org/10.3390/v14051069

201. Melnyk, V., Martyniuk, O., Bodnar, A., & Bodnar, M. (2022). Epizootological features of coronavirus infection in cats. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 13*(1), 52–60. https://doi.org/10.31548/ujvs.13(1).2022.52-60

202. Melnyk, V., Mickiewicz, M., Martyniuk, O., Bodnar, A., & Bodnar, M. (2022). Morphological and biochemical changes in blood parameters in cats with infectious peritonitis. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 13*(3), 42–49. https://doi.org/10.31548/ujvs.13(3).2022.42-49

203. Mesquita, L. P., Hora, A. S., de Siqueira, A., Salvagni, F. A., Brandão, P. E., & Maiorka, P. C. (2016). Glial response in the central nervous system of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 18*(12), 1023–1030. https://doi.org/10.1177/1098612x15615906

204. Mitrev, Y. (2024). Response to 'Unlicensed antiviral products used for the at-home treatment of feline infectious peritonitis contain GS-441524 at significantly different amounts than advertised' by Kent et al. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 262*(6), 753–754. https://doi.org/10.2460/javma.262.6.753

205. Mohammed, R. N., Ako, R. M. S., Abdulrahman, H. A., Gharib, R. H., Sabir, L. M., Osman, K., & Kamil, P. (2026). Albumin/globulin ratio as a valuable marker for monitoring remdesivir therapy in feline infectious peritonitis. *Open Veterinary Journal, 16*(1), 189–200. https://doi.org/10.5455/ovj.2026.v16.i1.18

206. Mon Hla, H., Hunprasit, V., Siripoonsup, J., Rungsipipat, A., & Radtanakatikanon, A. (2022). Diagnostic utility of LDH measurement for determining the etiology of modified transudate pleural effusion in cats. *Frontiers in Veterinary Science, 9*, Article 1044192. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1044192

207. 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. https://doi.org/10.5455/javar.2024.k742

208. Mulligan, A. J., & Browning, M. E. (2024). Quality assessment and characterization of unregulated antiviral drugs for feline infectious peritonitis:

Implications for treatment, safety, and efficacy. *American Journal of Veterinary Research, 85*(3). https://doi.org/10.2460/ajvr.23.10.0221

209. Murphy, B. G., Castillo, D., Neely, N. E., Kol, A., Brostoff, T., Grant, C. K., & Reagan, K. L. (2024). Serologic, virologic and pathologic features of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis enrolled in antiviral clinical trials. *Viruses, 16*(3), Article 462. https://doi.org/10.3390/v16030462

210. Murphy, B. G., Perron, M., Murakami, E., Bauer, K., Park, Y., Eckstrand, C., Liepnieks, M., & Pedersen, N. C. (2018). The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Veterinary Microbiology, 219*, 226–233. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.04.026

211. Myrrha, L. W., Silva, F. M. F., Vidigal, P. M. P., Resende, M., Bressan, G. C., Fietto, J. L. R., Santos, M. R., Silva, L. M. N., Assao, V. S., Silva-Jú Nior, A., & de Almeida, M. R. (2019). Feline coronavirus isolates from a part of Brazil: Insights into molecular epidemiology and phylogeny inferred from the 7b gene. *Journal of Veterinary Medical Science, 81*(10), 1455–1460. https://doi.org/10.1292/jvms.19-0090

212. Nekouei, O., St-Hilaire, S., Hui, P. C., Chan, K., Chan, I. S., Ngan, S. Y. L., Chan, Y., Chung, K. P., Hong, S., Chan, H. M., Or, H. L. I., Chan, F. Y., Yim, H. T., & Barrs, V. R. (2022). Potential therapeutic effects of GS-441524 and GC376 in cats with feline infectious peritonitis. *Veterinary Evidence, 7*(1). https://doi.org/10.18849/ve.v7i1.522

213. Niu, S., Tian, Y., Nguyen, L., Bai, C., Hou, X., Wang, D., Niu, Z., Liu, Z., Ren, J., Li, W., Wang, Q., Tian, W.-X., Sun, J., & Gao, G. F. (2026). Structure and receptor recognition of type-II feline infectious peritonitis virus spike glycoprotein. *The EMBO Journal, 45*(15), 5537–5555. https://doi.org/10.1038/s44318-026-00849-2

214. O'Brien, A., Mettelman, R. C., Volk, A., André, N. M., Whittaker, G. R., & Baker, S. C. (2018). Characterizing replication kinetics and plaque production of

type I feline infectious peritonitis virus in three feline cell lines. *Virology, 525*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.08.022

215. O'Connor, A. M., Sargeant, J. M., Dohoo, I. R., Erb, H. N., Cevallos, M., Egger, M., Ersbøll, A. K., Martin, S. W., Nielsen, L. R., Pearl, D. L., Pfeiffer, D. U., Sanchez, J., Torrence, M. E., Vigre, H., Waldner, C., & Ward, M. P. (2016). Explanation and elaboration document for the STROBE-Vet statement: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology – Veterinary extension. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 30*(6), 1896–1928. https://doi.org/10.1111/jvim.14592

216. Olarte-Castillo, X. A., Goodman, L. B., & Whittaker, G. R. (2024). Molecular detection using hybridization capture and next-generation sequencing reveals cross-species transmission of feline coronavirus type-1 between a domestic cat and a captive wild felid. *Microbiology Spectrum, 12*(10), Article e00061-24. https://doi.org/10.1128/spectrum.00061-24

217. Olarte-Castillo, X. A., Schlecht, A. B., Sams, K. L., Goodman, L. B., & Whittaker, G. R. (2026). Identification of within-host deletions in domain 0 of the spike gene of pathogenic feline coronavirus type 2 from the USA. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(4), Article 1098612X261433664. https://doi.org/10.1177/1098612x261433664

218. Olsen, M., Cook, S. E., Huang, V., Pedersen, N., & Murphy, B. G. (2020). Perspectives: Potential therapeutic options for SARS-CoV-2 patients based on feline infectious peritonitis strategies: Central nervous system invasion and drug coverage. *International Journal of Antimicrobial Agents, 55*(6), Article 105964. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105964

219. Osumi, T., Mitsui, I., Leutenegger, C. M., Okabe, R., Ide, K., & Nishifuji, K. (2018). First identification of a single amino acid change in the spike protein region of feline coronavirus detected from a coronavirus-associated cutaneous nodule in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, 4*(2), Article 2055116918801385. https://doi.org/10.1177/2055116918801385

220. Ouyang, H., Liu, J., Yin, Y., Cao, S., Yan, R., Ren, Y., Zhou, D., Li, Q., Li, J., Liao, X., Ji, W., Du, B., Si, Y., & Hu, C. (2022). Epidemiology and comparative analyses of the S gene on feline coronavirus in Central China. *Pathogens, 11*(4), Article 460. https://doi.org/10.3390/pathogens11040460

221. Paltrinieri, S., Rossi, G., & Giordano, A. (2014). Relationship between rate of infection and markers of inflammation/immunity in Holy Birman cats with feline coronavirus. *Research in Veterinary Science, 97*(2), 263–270. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.08.009

222. Park, Y., Kim, C., Park, Y.-I., Lee, S., So, J., Park, R., & Park, J. (2024). Compound C inhibits the replication of feline coronavirus. *Heliyon, 10*(6), Article e27641. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27641

223. Pedersen, N. C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 11*(4), 225–258. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.09.008

224. Pedersen, N. C. (2014a). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal, 201*(2), 133–141. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.016

225. Pedersen, N. C. (2014b). An update on feline infectious peritonitis: Virology and immunopathogenesis. *The Veterinary Journal, 201*(2), 123–132. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.017

226. Pedersen, N. C., Liu, H., Durden, M., & Lyons, L. A. (2016). Natural resistance to experimental feline infectious peritonitis virus infection is decreased rather than increased by positive genetic selection. *Veterinary Immunology and Immunopathology, 171*, 17–20. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.01.002

227. Pedersen, N. C., Liu, H., Gandolfi, B., & Lyons, L. A. (2014). The influence of age and genetics on natural resistance to experimentally induced feline infectious peritonitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology, 162*(1–2), 33–40. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.09.001

228. Petrie, A., & Watson, P. (2013). *Statistics for veterinary and animal science* (3rd ed.). Wiley-Blackwell.

229. Phillips, J. E., Hilt, D. A., & Jackwood, M. W. (2013). Comparative sequence analysis of full-length genome of FIPV at different tissue passage levels. *Virus Genes, 47*(3), 490–497. https://doi.org/10.1007/s11262-013-0972-5

230. Phyu, E. M., Charoenkul, K., Nasamran, C., Chamsai, E., Thaw, Y. N., Phyu, H. W., Soe, H. W., Chaiyawong, S., & Amonsin, A. (2025). Whole genome characterization of feline coronaviruses in Thailand: Evidence of genetic recombination and mutation M1058L in pathotype switch. *Frontiers in Veterinary Science, 12*, Article 1451967. https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1451967

231. Pisco, V., & Gomes, S. A. (2026). Feline neurological disease in a veterinary referral hospital in the UK: Clinical diagnosis, neuroanatomical localisation and VITAMIN D-based aetiological distribution. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(1), Article 1098612X251394770. https://doi.org/10.1177/1098612x251394770

232. Poetri, O. N., Nadila, R., Hidayat, R., Jesifa, L. J., Alfin, Z. W. K., Handharyani, E., Mayasari, N. L. P. I., Rahmi, V. A., & Rizaldi, D. A. (2026). Molecular characterization and phylogenetic analysis reveal a distinct genotype I FCoV sub-lineage in Tangerang, West Java, Indonesia. *Pakistan Veterinary Journal, 46*(4), 1047–1050. https://doi.org/10.29261/pakvetj/2026.077

233. Popovici, I., Le Poder, S., Rîmbu, C.-M., & Horhogea, C.-E. (2024). Phylogenetic analysis of alphacoronaviruses based on 3c and M gene sequences isolated from cats with FIP in Romania. *Microorganisms, 12*(8), Article 1557. https://doi.org/10.3390/microorganisms12081557

234. Porter, E., Tasker, S., Day, M. J., Harley, R., Kipar, A., Siddell, S. G., & Helps, C. R. (2014). Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Veterinary Research, 45*(1), Article 49. https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-49

235. Reagan, K. L., Brostoff, T., Pires, J., Rose, A., Castillo, D., & Murphy, B. G. (2024). Open label clinical trial of orally administered molnupiravir as a first-line treatment for naturally occurring effusive feline infectious peritonitis. *Journal*

of Veterinary Internal Medicine, 38(6), 3087–3094. https://doi.org/10.1111/jvim.17187

236. Renner, K. A., Kimble, B., Cattin, R., Munday, J. S., & Coggins, S. (2026). Comparing the pharmacokinetics of GS-441524 after intravenous and oral administration of remdesivir in New Zealand cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(1), Article 1098612X251403461. https://doi.org/10.1177/1098612x251403461

237. Riemer, F., Kuehner, K. A., Ritz, S., Sauter-Louis, C., & Hartmann, K. (2016). Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis – A retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010). *Journal of Feline Medicine and Surgery, 18*(4), 348–356. https://doi.org/10.1177/1098612x15586209

238. 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. https://doi.org/10.1177/1040638718755833

239. Ritz, S., Egberink, H., & Hartmann, K. (2007). Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 21*(6), 1193–1197. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01937.x

240. Romanelli, P., Bertazzolo, W., Prisciandaro, A., Leone, A., Bonfanti, U., & Paltrinieri, S. (2024). Measurement of feline alpha-1 acid glycoprotein in serum and effusion using an ELISA method: Analytical validation and diagnostic role for feline infectious peritonitis. *Pathogens, 13*(4), Article 289. https://doi.org/10.3390/pathogens13040289

241. Romanelli, P., Paltrinieri, S., Bonfanti, U., Castaman, M. G., Monza, E., & Bertazzolo, W. (2022). Utility of the ratio between lactate dehydrogenase (LDH) activity and total nucleated cell counts in effusions (LDH/TNCC ratio) for the diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP). *Animals, 12*(17), Article 2262. https://doi.org/10.3390/ani12172262

242. Rossi, G. (2023). Acute phase proteins in cats: Diagnostic and prognostic role, future directions, and analytical challenges. *Veterinary Clinical Pathology, 52*(S1), 37–49. https://doi.org/10.1111/vcp.13238

243. 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), Article 1209. https://doi.org/10.3390/pathogens11101209

244. Safi, N., Haghani, A., Ng, S. W., Selvarajah, G. T., Mustaffa-Kamal, F., & Omar, A. R. (2017). Expression profiles of immune mediators in feline coronavirus-infected cells and clinical samples of feline coronavirus-positive cats. *BMC Veterinary Research, 13*(1), Article 92. https://doi.org/10.1186/s12917-017-1019-2

245. Sangl, L., Matiasek, K., Felten, S., Gründl, S., Bergmann, M., Balzer, H.-J., Pantchev, N., Leutenegger, C. M., & Hartmann, K. (2019). Detection of feline coronavirus mutations in paraffin-embedded tissues in cats with feline infectious peritonitis and controls. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 21*(2), 133–142. https://doi.org/10.1177/1098612x18762883

246. 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*, Article 1422408. https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1422408

247. Sasvari, H., Sherry, L., Logan, N., Dunbar, D., Tyson, G. B., Tait-Burkard, C., Weir, W., Willett, B. J., & Hosie, M. J. (2026). Serological response to feline coronavirus in the UK domestic cat population. *Journal of General Virology, 107*(5), Article 002270. https://doi.org/10.1099/jgv.0.002270

248. Schlachet, A., Moillen, E., Schuller, S., & Carranza Valencia, A. (2026). Unlicensed antiviral treatment with GS-441524: How are clinicians approaching feline infectious peritonitis in primary care practices? *Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 168*(1), 1–10. https://doi.org/10.17236/sat00470

249. Schmied, K., Ehmann, R., Kristen-Burmann, C., Ebert, N., Barut, G. T., Almeida, L., Kelly, J. N., Thomann, L., Stalder, H., Lang, R., Tekes, G., & Thiel, V. (2024). An RNA replicon system to investigate promising inhibitors of feline coronavirus. *Journal of Virology, 98*(2), Article e01216-23. https://doi.org/10.1128/jvi.01216-23

250. Shah, A. U., Esparza, B., Illanes, O., & Hemida, M. G. (2025). Comparative genome sequencing analysis of some novel feline infectious peritonitis viruses isolated from some feral cats in Long Island. *Viruses, 17*(2), Article 209. https://doi.org/10.3390/v17020209

251. Sharif, S., Arshad, S. S., Hair-Bejo, M., Omar, A. R., Zeenathul, N. A., Fong, L. S., Rahman, N.-A., Arshad, H., Shamsudin, S., & Isa, M.-K. A. (2010). Descriptive distribution and phylogenetic analysis of feline infectious peritonitis virus isolates of Malaysia. *Acta Veterinaria Scandinavica, 52*(1), Article 1. https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-1

252. Sharun, K., Tiwari, R., & Dhama, K. (2021). Protease inhibitor GC376 for COVID-19: Lessons learned from feline infectious peritonitis. *Annals of Medicine and Surgery, 61*, 122–125. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.12.030

253. Shi, K., He, M., Shi, Y., Long, F., Shi, Y., Yin, Y., Pan, Y., Li, Z., & Feng, S. (2024). Genetic and phylogenetic analysis of feline coronavirus in Guangxi Province of China from 2021 to 2024. *Veterinary Sciences, 11*(10), Article 455. https://doi.org/10.3390/vetsci11100455

254. Simons, F. A., Vennema, H., Rofina, J. E., Pol, J. M., Horzinek, M. C., Rottier, P. J. M., & Egberink, H. F. (2005). A mRNA PCR for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Virological Methods, 124*(1–2), 111–116. https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.11.012

255. Solikhah, T. I., Agustin, Q. A. D., Damaratri, R. A., Siwi, D. A. F., Rafi'uttaqi, G. N., Hartadi, V. A., & Solikhah, G. P. (2024). A review of feline infectious peritonitis virus infection. *Veterinary World, 17*(11), 2417–2432. https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.2417-2432

256. Soma, T. (2016). Feline coronavirus RT-PCR assays for feline infectious peritonitis diagnosis. In L. Wang (Ed.), *Animal coronaviruses* (pp. 161–170). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3414-0_15

257. Soma, T., Saito, N., Kawaguchi, M., & Sasai, K. (2018). Feline coronavirus antibody titer in cerebrospinal fluid from cats with neurological signs. *Journal of Veterinary Medical Science, 80*(1), 59–62. https://doi.org/10.1292/jvms.17-0399

258. Stranieri, A., Giordano, A., Paltrinieri, S., Giudice, C., Cannito, V., & Lauzi, S. (2018). Comparison of the performance of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 30*(3), 459–463. https://doi.org/10.1177/1040638718756460

259. Stranieri, A., Lauzi, S., & Paltrinieri, S. (2024). Clinicopathological and molecular analysis of aqueous humor for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Sciences, 11*(5), Article 207. https://doi.org/10.3390/vetsci11050207

260. Stranieri, A., Probo, M., Pisu, M. C., Fioletti, A., Meazzi, S., Gelain, M. E., Bonsembiante, F., Lauzi, S., & Paltrinieri, S. (2020). Preliminary investigation on feline coronavirus presence in the reproductive tract of the tom cat as a potential route of viral transmission. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 22*(2), 178–185. https://doi.org/10.1177/1098612x19837114

261. Stranieri, A., Scavone, D., Paltrinieri, S., Giordano, A., Bonsembiante, F., Ferro, S., Gelain, M. E., Meazzi, S., & Lauzi, S. (2020). Concordance between histology, immunohistochemistry, and RT-PCR in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Pathogens, 9*(10), Article 852. https://doi.org/10.3390/pathogens9100852

262. Surakitkoson, T., Channgam, P., Sakcamduang, W., Soonthornsit, J., & Osathanon, R. (2026). Sustained clinical remission and long-term safety of molnupiravir as first-line therapy for effusive feline infectious peritonitis: A 40-week retrospective study. *Veterinary and Animal Science, 33*, Article 100805. https://doi.org/10.1016/j.vas.2026.100805

263. Takano, T., Akiyama, M., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2019). Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Veterinary Research, 50*(1), Article 5. https://doi.org/10.1186/s13567-019-0625-3

264. Takano, T., Kamiyoshi, T., Shiozumi, C., Satake, C., & Doki, T. (2026). Early blood RNA clearance and protein fraction profiles predict treatment outcomes in cats with effusive feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 28*(1), Article 1098612X251405343. https://doi.org/10.1177/1098612x251405343

265. Takano, T., Satoh, K., & Doki, T. (2021). Possible antiviral activity of 5-aminolevulinic acid in feline infectious peritonitis virus (feline coronavirus) infection. *Frontiers in Veterinary Science, 8*, Article 647189. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.647189

266. Takano, T., Satomi, Y., Oyama, Y., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2016). Differential effect of cholesterol on type I and II feline coronavirus infection. *Archives of Virology, 161*(1), 125–133. https://doi.org/10.1007/s00705-015-2655-0

267. Takano, T., Yamada, S., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2019). Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: Antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *Journal of Veterinary Medical Science, 81*(6), 911–915. https://doi.org/10.1292/jvms.18-0702

268. Tanaka, Y., Sasaki, T., Matsuda, R., Uematsu, Y., & Yamaguchi, T. (2015). Molecular epidemiological study of feline coronavirus strains in Japan using RT-PCR targeting nsp14 gene. *BMC Veterinary Research, 11*(1), Article 57. https://doi.org/10.1186/s12917-015-0372-2

269. Tanaka, Y., Tanabe, E., Nonaka, Y., Uemura, M., Tajima, T., & Ochiai, K. (2022). Ionophore antibiotics inhibit type II feline coronavirus proliferation in vitro. *Viruses, 14*(8), Article 1734. https://doi.org/10.3390/v14081734

270. Tasker, S. (2018). Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 20*(3), 228–243. https://doi.org/10.1177/1098612x18758592

271. Tasker, S., Addie, D. D., Egberink, H., Hofmann-Lehmann, R., Hosie, M. J., Truyen, U., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Frymus, T., Lloret, A., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Thiry, E., Möstl, K., & Hartmann, K. (2023). Feline infectious peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases guidelines. *Viruses, 15*(9), Article 1847. https://doi.org/10.3390/v15091847

272. Tasker, S., Spiri, A. M., Hartmann, K., Addie, D. D., Belák, S., Bergmann, M., Egberink, H., Frymus, T., Hofmann-Lehmann, R., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Thiry, E., Truyen, U., Boucraut-Baralon, C., Möstl, K., & Hosie, M. J. (2026). Update on treatment of feline infectious peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) guidelines. *Viruses, 18*(4), Article 452. https://doi.org/10.3390/v18040452

273. Taylor, S. S., Coggins, S., Barker, E. N., Gunn-Moore, D., Jeevaratnam, K., Norris, J. M., Hughes, D., Stacey, E., MacFarlane, L., O'Brien, C., Korman, R., McLauchlan, G., Salord Torres, X., Taylor, A., Bongers, J., Espada Castro, L., Foreman, M., McMurrough, J., Thomas, B., . . . Tasker, S. (2023). Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020–2022). *Journal of Feline Medicine and Surgery, 25*(9), Article 1098612X231194460. https://doi.org/10.1177/1098612X231194460

274. 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. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.02.007

275. Tekes, G., Spies, D., Bank-Wolf, B., Thiel, V., & Thiel, H.-J. (2012). A reverse genetics approach to study feline infectious peritonitis. *Journal of Virology, 86*(12), 6994–6998. https://doi.org/10.1128/jvi.00023-12

276. Tekes, G., & Thiel, H.-J. (2016). Feline coronaviruses: Pathogenesis of feline infectious peritonitis. In J. Ziebuhr (Ed.), *Coronaviruses* (Vol. 96, pp. 193–218). Academic Press. https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.002

277. Thaw, Y. N., Charoenkul, K., Nasamran, C., Chamsai, E., Jairak, W., Phyu, E. M., Phyu, H. W., Chaiyawong, S., Pakpinyo, S., & Amonsin, A. (2025). Whole-genome characterization and molecular epidemiology of feline coronavirus (FeCoV) circulating in domestic cats in Thailand: First report of FeCoV-II whole genomes. *Veterinary World, 18*(12), 3888–3901. https://doi.org/10.14202/vetworld.2025.3888-3901

278. Thayer, V., Gogolski, S., Felten, S., Hartmann, K., Kennedy, M., & Olah, G. A. (2022). 2022 AAFP/EveryCat feline infectious peritonitis diagnosis guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 24*(9), 905–933. https://doi.org/10.1177/1098612x221118761

279. Thiel, V., Thiel, H.-J., & Tekes, G. (2014). Tackling feline infectious peritonitis via reverse genetics. *Bioengineered, 5*(6), 396–400. https://doi.org/10.4161/bioe.32133

280. Tieor, V. S., & Tsarenko, T. M. (2026). Molecular genetic analysis of the S gene of Ukrainian feline coronavirus isolates. *Regulatory Mechanisms in Biosystems, 17*(8), Article e26135. https://doi.org/10.15421/0226135

281. Tkachyvskyi, S. P., Galatiuk, O. Y., Romanishina, T. O., & Lakhman, A. R. (2026). Diagnostic algorithm for feline infectious peritonitis: Integrating clinical manifestations, imaging findings, and immunopathological interpretation. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 9*(3), 107–116. https://doi.org/10.32718/ujvas9-3.15

282. Tortorici, M. A., Choi, A., Gibson, C. A., Lee, J., Brown, J. T., Stewart, C., Joshi, A., Harari, S., Willoughby, I., Treichel, C., Leaf, E. M., Bloom, J. D., King, N. P., Tait-Burkard, C., Whittaker, G. R., & Veesler, D. (2025). Loss of FCoV-23 spike domain 0 enhances fusogenicity and entry kinetics. *Nature, 645*(8079), 235–243. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09155-z

283. Totton, S. C., Fonseca Martinez, B. A., & O'Connor, A. M. (2025). What to call your medical records-based study. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 263*(12), 1578–1581. https://doi.org/10.2460/javma.25.06.0425

284. Tršar, L., Štrljič, M., Svete, A. N., Koprivec, S. A., Tozon, N. A., Žel, M. K., & Pavlin, D. (2025). Evaluation of selected inflammatory markers in cats with feline infectious peritonitis before and after therapy. *BMC Veterinary Research, 21*(1), Article 330. https://doi.org/10.1186/s12917-025-04731-x

285. Usta, M., Karaman, M., İlhan, F., & Özen, H. (2026). Differential expression of cell death-associated markers may reflect distinct renal lesion patterns in effusive and non-effusive feline infectious peritonitis. *BMC Veterinary Research, 22*(1), Article 440. https://doi.org/10.1186/s12917-026-05596-4

286. Valenciano, A. C., & Cowell, R. L. (2020). *Cowell and Tyler's diagnostic cytology and hematology of the dog and cat* (5th ed.). Mosby. https://doi.org/10.1016/C2016-0-02017-X

287. Vanden Buijs, L., Van Cleemput, J., Abatih, E., & Nauwynck, H. (2026). Successful eradication of feline coronavirus in breeding catteries paves the way to prevent feline infectious peritonitis. *Viruses, 18*(6), Article 614. https://doi.org/10.3390/v18060614

288. Van der Walt, M., Jones, S. E., Levy, J. K., Hart, E., Negash, R., Novicoff, W. M., Jacque, N., & Evans, S. J. M. (2026). Clinical features and outcomes of treatment for effusive feline infectious peritonitis with GS-441524 in seventeen retrovirus-positive cats. *Pathogens, 15*(3), Article 337. https://doi.org/10.3390/pathogens15030337

289. Vasinioti, V. I., Lucente, M. S., Catella, C., Buonavoglia, C., Decaro, N., Pratelli, A., & Capozza, P. (2026). Feline infectious peritonitis: A challenging diagnostic and therapeutic labyrinth. *Animals, 16*(1), Article 128. https://doi.org/10.3390/ani16010128

290. Wang, H., Hirabayashi, M., Chambers, J. K., Uchida, K., & Nakayama, H. (2018). Immunohistochemical studies on meningoencephalitis in feline infectious peritonitis (FIP). *Journal of Veterinary Medical Science, 80*(12), 1813–1817. https://doi.org/10.1292/jvms.18-0406

291. Wang, Y., Liu, Y., Wang, J., Zhang, M., Deng, X., Song, J., Zhu, J., Yu, L., Li, G., & Liu, G. (2024). An adenovirus-vectored vaccine based on the N protein

of feline coronavirus elicit robust protective immune responses. *Antiviral Research, 223*, Article 105825. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2024.105825

292. Wang, Y.-T., Su, B.-L., Hsieh, L.-E., & Chueh, L.-L. (2013). An outbreak of feline infectious peritonitis in a Taiwanese shelter: Epidemiologic and molecular evidence for horizontal transmission of a novel type II feline coronavirus. *Veterinary Research, 44*(1), Article 57. https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-57

293. Wegg, M. L., Jeanes, E. C., Pollard, D., Fleming, L., & Dawson, C. (2021). A multicenter retrospective study into endogenous causes of uveitis in cats in the United Kingdom: Ninety two cases. *Veterinary Ophthalmology, 24*(6), 591–598. https://doi.org/10.1111/vop.12898

294. Worthing, K. A., Wigney, D. I., Dhand, N. K., Fawcett, A., McDonagh, P., Malik, R., & Norris, J. M. (2012). Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 14*(6), 405–412. https://doi.org/10.1177/1098612x12441875

295. Xia, H., Li, X., Zhao, W., Jia, S., Zhang, X., Irwin, D. M., & Zhang, S. (2020). Adaptive evolution of feline coronavirus genes based on selection analysis. *BioMed Research International, 2020*(1), Article 9089768. https://doi.org/10.1155/2020/9089768

296. Xiao, R., Chen, Y., Huang, Y., Tao, C., Jin, X., Gu, Y., Yuan, W., Song, W., Wang, Z., Li, H., & Jia, H. (2026). Development and validation of a triplex RT-qPCR assay for rapid clinical diagnosis and serotyping of feline infectious peritonitis virus. *International Journal of Molecular Sciences, 27*(5), Article 2204. https://doi.org/10.3390/ijms27052204

297. Yang, C.-W., Peng, T.-T., Hsu, H.-Y., Lee, Y.-Z., Wu, S.-H., Lin, W.-H., Ke, Y.-Y., Hsu, T.-A., Yeh, T.-K., Huang, W.-Z., Lin, J.-H., Sytwu, H.-K., Chen, C.-T., & Lee, S.-J. (2020). Repurposing old drugs as antiviral agents for coronaviruses. *Biomedical Journal, 43*(4), 368–374. https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.003

298. Yang, T.-J., Chang, Y.-C., Ko, T.-P., Draczkowski, P., Chien, Y.-C., Chang, Y.-C., Wu, K.-P., Khoo, K.-H., Chang, H.-W., & Hsu, S.-T. D. (2020). Cryo-

EM analysis of a feline coronavirus spike protein reveals a unique structure and camouflaging glycans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 117*(3), 1438–1446. https://doi.org/10.1073/pnas.1908898117

299. Yapıcı, O., Dık, I., Bulut, O., Yavru, S., Kale, M., Sımsek, A., Gulbahce, R., & Aslım, H. P. (2026). The first comprehensive phylogenetic characterization of feline coronavirus types I and II in Türkiye. *Pakistan Veterinary Journal, 46*(1), 196–205. https://doi.org/10.29261/pakvetj/2026.004

300. Yen, S.-J., & Chen, H.-W. (2021). Feline coronaviruses identified in feline effusions in suspected cases of feline infectious peritonitis. *Microorganisms, 9*(9), Article 1801. https://doi.org/10.3390/microorganisms9091801

301. Yin, Y., Li, T., Wang, C., Liu, X., Ouyang, H., Ji, W., Liu, J., Liao, X., Li, J., & Hu, C. (2021). A retrospective study of clinical and laboratory features and treatment on cats highly suspected of feline infectious peritonitis in Wuhan, China. *Scientific Reports, 11*(1), Article 5208. https://doi.org/10.1038/s41598-021-84754-0

302. Yousuf, J., Bhat, R. A., Dar, S. H., Shafi, A., Irshad, S., Yatoo, M. I., Parrah, J. U., Muhee, A., & Mir, A. Q. (2022). A review on the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Applied Veterinary Research, 1*(1), Article e2022005. https://doi.org/10.31893/avr.2022005

303. Yu, J., Kimble, B., Norris, J. M., & Govendir, M. (2020). Pharmacokinetic profile of oral administration of mefloquine to clinically normal cats: A preliminary in-vivo study of a potential treatment for feline infectious peritonitis (FIP). *Animals, 10*(6), Article 1000. https://doi.org/10.3390/ani10061000

304. Yuki, M., Aoyama, R., Nakagawa, M., Hirano, T., Naitoh, E., & Kainuma, D. (2020). A clinical investigation on serum amyloid A concentration in client-owned healthy and diseased cats in a primary care animal hospital. *Veterinary Sciences, 7*(2), Article 45. https://doi.org/10.3390/vetsci7020045

305. Zhou, Q., Li, Y., Huang, J., Fu, N., Song, X., Sha, X., & Zhang, B. (2021). Prevalence and molecular characteristics of feline coronavirus in southwest

China from 2017 to 2020. *Journal of General Virology, 102*(9), Article 001654. https://doi.org/10.1099/jgv.0.001654

306. Zhu, J., Deng, S., Mou, D., Zhang, G., Fu, Y., Huang, W., Zhang, Y., & Lyu, Y. (2024). Analysis of spike and accessory 3c genes mutations of less virulent and FIP-associated feline coronaviruses in Beijing, China. *Virology, 589*, Article 109919. https://doi.org/10.1016/j.virol.2023.109919

307. Ziółkowska, N., Paździor-Czapula, K., Lewczuk, B., Mikulska-Skupień, E. B., Przybylska-Gornowicz, B., Kwiecińska, K., & Ziółkowski, H. (2017). Feline infectious peritonitis: Immunohistochemical features of ocular inflammation and the distribution of viral antigens in structures of the eye. *Veterinary Pathology, 54*(6), 933–944. https://doi.org/10.1177/0300985817728557

308. Zuzzi-Krebitz, A.-M., Buchta, K., Bergmann, M., Krentz, D., Zwicklbauer, K., Dorsch, R., Wess, G., Fischer, A., Matiasek, K., Hönl, A., Fiedler, S., Kolberg, L., Hofmann-Lehmann, R., Meli, M. L., Spiri, A. M., Helfer-Hungerbuehler, A. K., Felten, S., Zablotski, Y., Alberer, M., . . . Hartmann, K. (2024). Short treatment of 42 days with oral GS-441524 results in equal efficacy as the recommended 84-day treatment in cats suffering from feline infectious peritonitis with effusion – A prospective randomized controlled study. *Viruses, 16*(7), Article 1144. https://doi.org/10.3390/v16071144

ДОДАТКИ

Додаток А

Таблиця А.*1*

Зведені дані про матеріали і методи використані в роботі

Вид матеріалу, походження та період	Кількість матеріалу	Характер дослідження та методи
І Етап. Епізоотологічне дослідження.		
Звітність і облік лабораторії «БАЛЬД» (м.Київ), результати лабораторних досліджень. Перша серія (01.2019–06.2023 р.).	6377 експертиз лабораторних досліджень: 5442 визначень IgG до FCoV у крові, 206 визначень IgG у випітній рідині, 729 ПЛР-досліджень фекалій.	**Ретроспективний аналіз лабораторної звітності**. Визначення частки позитивних результатів залежно від методу та виду матеріалу. Аналіз поширеності коронавірусу у клінічній популяції котів.
Звітність і облік лабораторії «БАЛЬД» (м.Київ), результати лабораторних досліджень. Друга серія. (01.2023–12.2024) р.	3294 експертизи лабораторних досліджень, різні лабораторні тести та діагностичні комплекси за призначенням.	**Ретроспективний аналіз лабораторної звітності** структури призначень лабораторних тестів і результатів досліджень на коронавірус котів.
Сироватка крові клінічно здорових безпритульних котів і котів із притулків у п’яти містах України (08.2023–08.2024).	234 проби сироватки: Суми - 45, Миколаїв - 48, Умань - 48, Чернігів - 45, Полтава -48.	**Лабораторні дослідження виконані власноруч**. Визначення антитіл до FCoV методом ІФА та порівняння відсотку серопозитивності між містами.
Анкети власників домашніх котів, обстежених у клініці «Звіринець» (м.Київ). (01.2023–01.2025 р.).	29 анкет щодо анамнезу та умов утримання 29 домашніх котів.	**Дослідження виконані власноруч**. Анкетування щодо походження, умов утримання, анамнезу та можливих чинників інфікування коронавірусом.
Сироватка крові та фекалії домашніх котів, клініка «Звіринець» (м.Київ).	23 коти; 31 ІХА-дослідження: 11 тестів на антитіла та 20 на антиген коронавіруса котів, у 8 котів виконано обидва тести.	**Дослідження виконані власноруч**. Дослідження методом ІХА антитіла до FCoV у сироватці та антиген у фекаліях; зіставлення з анкетними даними.
ІІ Етап. Клініко-лабораторне і диференційно-діагностичне дослідження.		
Історії хвороби котів з інфекційним перитонітом у електронній формі, клініка «Зоолюкс» (м.Київ) (01.2020–12.2024 рр.).	85 клінічних випадків: 22 з ексудативним і 63 з неексудативним перебігом; SAA досліджено у підгрупі з 26 котів.	**Ретроспективний аналіз відомостей** про клініко-лабораторні показники хворих котів на момент встановлення діагнозу та результатів діагностичної візуалізації.
Історії хвороби котів з абдомінальним випотом різної етіології у електронній	135 клінічних випадків, серед яких 13 випадків з підтвердженим діагнозом	**Ретроспективний аналіз історій хвороби.** Визначення етіологічної структури абдомінального

формі, клініка «Зоолюкс» (м.Київ) (01.2020–12.2025 рр.).	ІПК.	випоту та його диференційно-діагностичного значення.
Результати дослідження випоту котів з ексудативним ІПК, клініка «Зоолюкс» (м.Київ) (01.2020–12.2024 рр.).	22 клінічних випадки із записами про дослідження випоту, підгрупа у складі вибірки з 85 клінічних випадків.	**Ретроспективний аналіз відомостей** про фізико-хімічні характеристики випоту, загального білка, співвідношення А/Г та результатів проби Рівальта.
Записи про аналіз цитологічних препаратів випоту з ретроспективної серії «Зоолюкс», (м.Київ) (01.2020–12.2024 рр.).	15 випадків, для яких були доступні записи про аналіз цитологічних препаратів, підгрупа з 22 клінічних випадків із записами про дослідження випітної рідини.	**Ретроспективний аналіз відомостей** про диференційний підрахунок клітин у випітній рідині та оцінка їх морфології.
Випітна рідина і трупи котів із клініки «Звіринополіс» (м.Київ), дослідження на кафедрі Анатомії та гістології домашніх тварин ім. П.О. Ковальського та на кафедрі ветсанекспертизи, гігієни продуктів тваринництва та патологічної анатомії імені Й.С. Загаєвського БНАУ (м Біла Церква) (01-12.2024 р.).	7 зразків випітної рідини: 4 прижиттєві дослідження випітної рідини та 3 посмертні; в одному посмертному випадку додатково гістологічно дослідили зразки печінки та лімфатичних вузлів. Розтин 3 трупів котів загиблих з діагнозом ІПК.	**Дослідження виконані за безпосередньої участі авторки дисертації.** Цитологія випітної рідини, патологоанатомічне та гістологічне дослідження для диференційної діагностики інфекційного перитоніту котів.
Опитування практикуючих лікарів ветеринарної медицини щодо діагностики і лікування інфекційного перитоніту (04–05.2026 р.).	41 анкета у електронному та паперовому вигляді	**Дослідження виконані власноруч.** Проведення й аналіз результатів опитування щодо використання та доступності методів діагностики ІПК. Результати використано для обґрунтування адаптованої діагностичної схеми.
ІІІ Етап. Молекулярно-генетична характеристика збудника.		
Випітна рідина від котів, що проходили лікування у клініці «Звіринополіс» (м.Київ), Лабораторні ПЛР-дослідження проведені у БНАУ(м Біла Церква) (01–05.2026 р.).	22 проби випітної рідини: 11 від котів із підозрою на ІПК та 11 з іншими первинними діагнозами. У 12 ПЛР-позитивних пробах на РНК FCoVдодатково досліджено субгеномну мРНК та проведено генотипування за S-геном.	**Дослідження виконані власноруч**. У ПЛР було проведено ідентифікація консервативної ділянки РНК коронавірусу котів 3′-UTR, виявлення субгеномної мРНК М-гена та ідентифікація з одночасним генотипування за S-геном на І і ІІ Типи вірусу.

Амплікони S-гена, отримані з серії молекулярно-генетичних досліджень з 22 проб випітної рідини клініки «Звіринополіс» (м.Київ). Компанія “EXPLOGEN” (м. Львів) (01-06.2026 р.)	2 амплікони від двох котів, відібрані з 12 позитивних зразків. Для філогенетичного порівняння використано 23 референтні послідовності з бази GenBank.	**Дослідження виконані власноруч**. Підготовка ампліконів та замовлення секвенування у ТОВ «EXPLOGEN», опрацювання отриманих нуклеотидних послідовностей, порівняльний і філогенетичний аналіз та депонування нуклеотидних послідовностей у GenBank.
IV Етап. Оцінювання клінічної ефективності нуклеозидного аналогу GS-441524 у терапії ІПК.		
Історії хвороби котів, які отримували лікування препаратами нуклеозидного аналогу GS-441524, клініка «Зоолюкс» (м.Київ) (2020–2024 рр.)	Серія з 88 клінічних випадків: 50 з ексудативним і 36 з неексудативним і 2 з неврологічним перебігом.	**Ретроспективний аналіз даних** про клінічну ефективність лікування, дозування, тривалість курсу, лабораторну динаміку, ремісії, рецидиви і прояв небажаних явищ.
V Етап. Оцінювання клінічної ефективності молнупіравіру та послідовної терапії (GS-441524 та молнупіравір) у терапії ІПК.		
Клінічні дані з навчальної ветеринарної лікарні Ondokuz Mayis University, (м. Самсун, Туреччина) про ефективність молнупіравіру (01.2023–12.2024 р.).	Серія з 60 клінічних випадків: 25 котів контрольної групи без противірусної терапії та 35 котів, які отримували молнупіравір.	**Ретроспективний аналіз даних** про виживаність і лабораторну динаміку, лабораторні показники на момент встановлення діагнозу використані також на Етапі ІІ.
Історії хвороби і результати власник клінічних спостережень за динамікою перебігу інфекційного перитоніту котів, клініка «Звіринополіс» (м.Київ) (01.2025–06.2026 р.)	Клінічні спостереження за 36 клінічними випадками: 24 коти отримували монотерапію молнупіравіром, 12 котів отримували нуклеозидний аналог GS-441524 з подальшим переходом на молнупіравір.	**Дослідження виконані власноруч.** Клінічні спостереження та ведення пацієнтів. Порівняння показників виживаності, досягнення ремісії, швидкості клінічної відповіді, лабораторної динаміки та небажаних явищ.
VI Етап. Узагальнення та практичне обґрунтування адаптованої схеми діагностики та розрахунок витрат на терапію.		
Результати попередніх етапів, анкетування лікарів, аналізу клініко-лабораторних показників та дані про вартість лікування за різними схемами противірусної терапії (01.2025-06.2026 р.).	Методом аналізу і синтезу раніше наведених даних обґрунтована адаптована до вітчизняних умов діагностична схема для ІПК та проведено економічне порівняння 3 схем лікування.	**Дослідження виконані власноруч**. Інтеграція результатів епізоотологічних, клінічних та лабораторних досліджень виконаних власноруч та результатів ретроспективного дослідження даних з історій хвороб тварин, адаптація прижиттєвої діагностики та розрахунок прямих витрат власників на лікування хворих котів у порівняльному аспекті різних схем лікування.

Додаток Б

Ідентифікатори депонування та первинні нуклеотидні послідовності ізоляту коронавірусу котів (перший зразок) у базі даних GenBank

Feline coronavirus isolate FCoV_Cat_Kyiv_1 spike glycoprotein (S) gene, partial cds

GenBank: PZ810242.1

FASTA Graphics Item in clipboard

Go to:

```
LOCUS       PZ810242                348 bp    RNA     linear   VRL 19-AUG-2026
DEFINITION  Feline coronavirus isolate FCoV_Cat_Kyiv_1 spike glycoprotein (S)
            gene, partial cds.
ACCESSION   PZ810242
VERSION     PZ810242.1
KEYWORDS    .
SOURCE      Feline coronavirus
  ORGANISM  Feline coronavirus
            Viruses; Riboviria; Orthornavirae; Pisuviricota; Pisoniviricetes;
            Nidovirales; Cornidovirineae; Coronaviridae; Orthocoronavirinae;
            Alphacoronavirus; Tegacovirus; Alphacoronavirus suis.
REFERENCE   1  (bases 1 to 348)
  AUTHORS   Tsarenko,T. and Tieor,V.
  TITLE     Direct Submission
  JOURNAL   Submitted (07-AUG-2026) Fakulty of Veterinary Medicine, Bila
            Tserkva National Agrarian University, Soborna pl. Bila Tserkva,
            Ukraine, 8/1, Bila Tserkva, Kyiv reg. 09100, Ukraine
COMMENT     ##Assembly-Data-START##
            Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing
            ##Assembly-Data-END##
FEATURES             Location/Qualifiers
     source          1..348
                     /organism="Feline coronavirus"
                     /mol_type="genomic RNA"
                     /serotype="I"
                     /isolate="FCoV_Cat_Kyiv_1"
                     /isolation_source="abdominal effusion"
                     /host="Felis catus"
                     /db_xref="taxon:12663"
                     /geo_loc_name="Ukraine: Kyiv"
                     /collection_date="Jan-2026"
     gene            <1..>348
                     /gene="S"
     CDS             <1..>348
                     /gene="S"
                     /codon_start=1
                     /product="spike glycoprotein"
                     /protein_id="YGH29218.1"
                     /translation="QMSDFVQITSCEVTFLNTTYTTFQEIVIDYIDINKTIADMLEQY
                     NPNFTTPDLNFQLEIFNQTKLNLTAEIDQLKQRADNLTNIAHELQQYIDNLNKTLVDL
                     EWLNRIETYVKWPW"
ORIGIN
        1 cagatgagtg atttcgttca aattacgagt tgtgaagtga cttttctgaa cactacatat
       61 acgacgtttc aagagattgt gattgattat attgacatta acaagactat cgccgatatg
      121 cttgaacaat ataatcctaa tttcacgacg cctgacttaa atttccagct ggaaatcttt
      181 aatcagacaa agttaaacct cactgcagaa atagaccaat taaaacagag agcagacaac
      241 ctcactaaca ttgcacatga attacagcag tacattgaca atcttaataa gactcttgtt
      301 gacctcgaat ggctcaacag gattgaaact tatgtaaaat ggccttgg
//
```

Додаток В

Ідентифікатори депонування та первинні нуклеотидні послідовності ізоляту коронавірусу котів (другий зразок) у базі даних GenBank

Feline coronavirus isolate FCoV_Cat_Kyiv_2 spike glycoprotein (S) gene, partial cds

GenBank: PZ810243.1

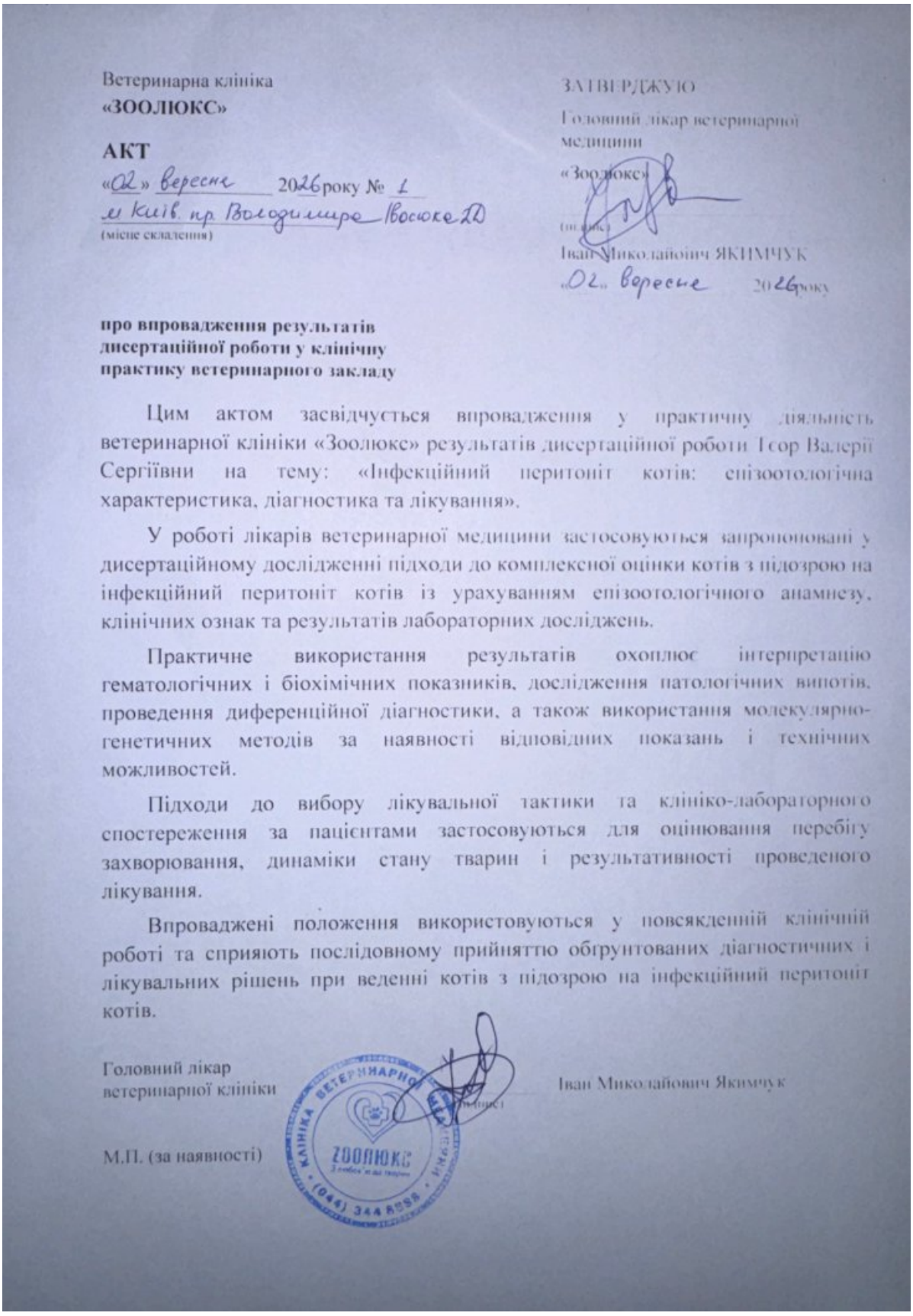
FASTA Graphics

Go to:

```
LOCUS       PZ810243                349 bp    RNA     linear   VRL 19-AUG-2026
DEFINITION  Feline coronavirus isolate FCoV_Cat_Kyiv_2 spike glycoprotein (S)
            gene, partial cds.
ACCESSION   PZ810243
VERSION     PZ810243.1
KEYWORDS    .
SOURCE      Feline coronavirus
  ORGANISM  Feline coronavirus
            Viruses; Riboviria; Orthornavirae; Pisuviricota; Pisoniviricetes;
            Nidovirales; Cornidovirineae; Coronaviridae; Orthocoronavirinae;
            Alphacoronavirus; Tegacovirus; Alphacoronavirus suis.
REFERENCE   1  (bases 1 to 349)
  AUTHORS   Tsarenko,T. and Tieor,V.
  TITLE     Direct Submission
  JOURNAL   Submitted (07-AUG-2026) Fakulty of Veterinary Medicine, Bila
            Tserkva National Agrarian University, Soborna pl. Bila Tserkva,
            Ukraine, 8/1, Bila Tserkva, Kyiv reg. 09100, Ukraine
COMMENT     ##Assembly-Data-START##
            Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing
            ##Assembly-Data-END##
FEATURES             Location/Qualifiers
     source          1..349
                     /organism="Feline coronavirus"
                     /mol_type="genomic RNA"
                     /serotype="I"
                     /isolate="FCoV_Cat_Kyiv_2"
                     /isolation_source="abdominal effusion"
                     /host="Felis catus"
                     /db_xref="taxon:12663"
                     /geo_loc_name="Ukraine: Kyiv"
                     /collection_date="Jan-2026"
     gene            <1..>349
                     /gene="S"
     CDS             <1..>349
                     /gene="S"
                     /codon_start=3
                     /product="spike glycoprotein"
                     /protein_id="YGH29219.1"
                     /translation="HPRNPQMSDFVQITSCEVTFLNTTYTTFQEIVIDYIDINKTIAD
                     MLEQYNHNYTMTDLQLEIFNQTKLNLTAEIDQLEQRADNLTDIAHELQQYIDNLNKTL
                     VDLKWLNRIETYV"
ORIGIN
        1 ttcatcctag aaaccctcag atgagtgatt ttgttcaaat tacgagctgt gaagtgactt
       61 ttctgaacac tacatatacg acatttcagg agattgtgat tgattatatt gacattaaca
      121 agactatcgc tgatatgctt gaacaatata atcataatta cacaatgact gatctacagc
      181 tggaaatctt taatcagaca aaattaaacc tcactgcaga aatagaccaa ttagaacaaa
      241 gagctgacaa ccttactgat attgcacatg aattacagca gtacattgac aatcttaata
      301 aaactcttgt tgaccttaag tggctcaata gaatcgaaac ttatgtaaa
//
```

Додаток Г

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження у клінічну практику ветеринарної клініки «Зоолюкс» (м. Київ)



Ветеринарна клініка
«ЗООЛЮКС»

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар ветеринарної медицини
«Зоолюкс»
(підпис)
Іван Миколайович ЯКИМЧУК
«02» вересня 2026 року

АКТ
«02» вересня 2026 року № 1
м. Київ, пр. Володимира Івасюка 22
(місце складення)

про впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну практику ветеринарного закладу

Цим актом засвідчується впровадження у практичну діяльність ветеринарної клініки «Зоолюкс» результатів дисертаційної роботи Ігор Валерії Сергіївни на тему: «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».

У роботі лікарів ветеринарної медицини застосовуються запропоновані у дисертаційному дослідженні підходи до комплексної оцінки котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів із урахуванням епізоотологічного анамнезу, клінічних ознак та результатів лабораторних досліджень.

Практичне використання результатів охоплює інтерпретацію гематологічних і біохімічних показників, дослідження патологічних випотів, проведення диференційної діагностики, а також використання молекулярно-генетичних методів за наявності відповідних показань і технічних можливостей.

Підходи до вибору лікувальної тактики та клініко-лабораторного спостереження за пацієнтами застосовуються для оцінювання перебігу захворювання, динаміки стану тварин і результативності проведеного лікування.

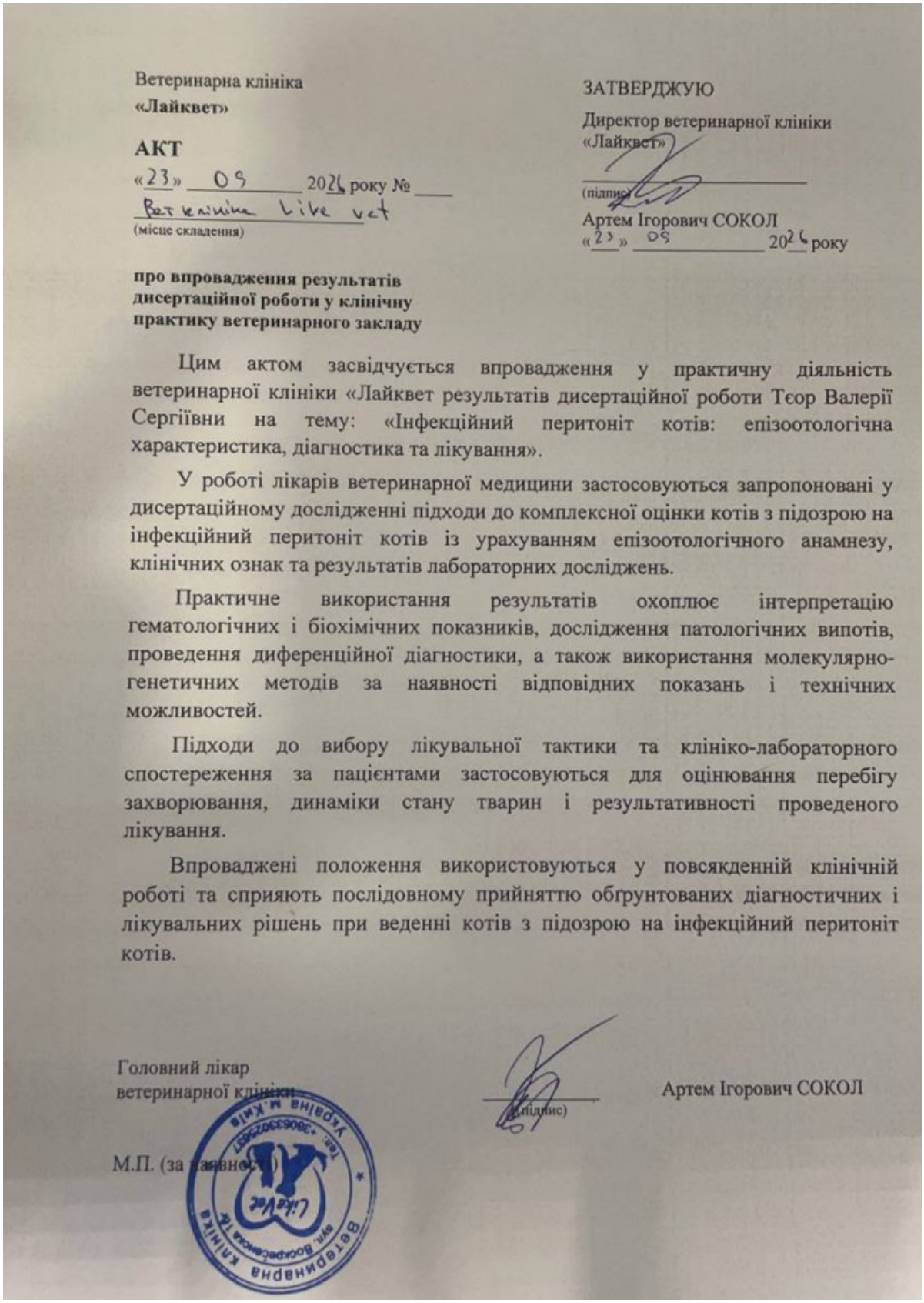
Впроваджені положення використовуються у повсякденній клінічній роботі та сприяють послідовному прийняттю обґрунтованих діагностичних і лікувальних рішень при веденні котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів.

Головний лікар
ветеринарної клініки (підпис) Іван Миколайович Якимчук

М.П. (за наявності)

Додаток Д

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження у клінічну практику ветеринарної клініки «Лайквет» (м. Київ)



Ветеринарна клініка
«Лайквет»

АКТ

«23» 09 2026 року № ___
Вет клініка Live vet
(місце складення)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ветеринарної клініки
«Лайквет»
_____
(підпис)
Артем Ігорович СОКОЛ
«23» 09 2026 року

про впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну практику ветеринарного закладу

Цим актом засвідчується впровадження у практичну діяльність ветеринарної клініки «Лайквет результатів дисертаційної роботи Тєор Валерії Сергіївни на тему: «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».

У роботі лікарів ветеринарної медицини застосовуються запропоновані у дисертаційному дослідженні підходи до комплексної оцінки котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів із урахуванням епізоотологічного анамнезу, клінічних ознак та результатів лабораторних досліджень.

Практичне використання результатів охоплює інтерпретацію гематологічних і біохімічних показників, дослідження патологічних випотів, проведення диференційної діагностики, а також використання молекулярно-генетичних методів за наявності відповідних показань і технічних можливостей.

Підходи до вибору лікувальної тактики та клініко-лабораторного спостереження за пацієнтами застосовуються для оцінювання перебігу захворювання, динаміки стану тварин і результативності проведеного лікування.

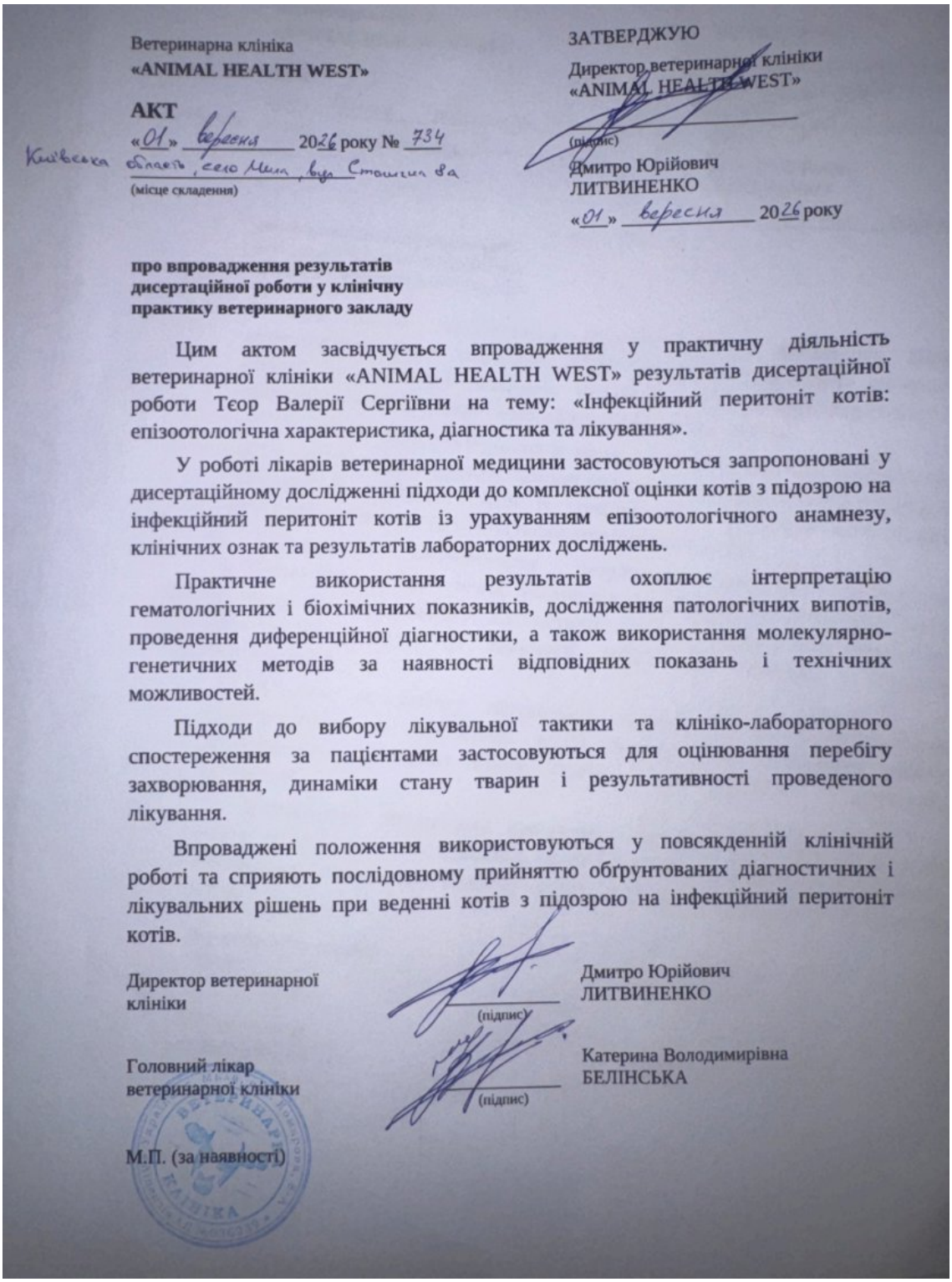
Впроваджені положення використовуються у повсякденній клінічній роботі та сприяють послідовному прийняттю обґрунтованих діагностичних і лікувальних рішень при веденні котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів.

Головний лікар
ветеринарної клініки _____ Артем Ігорович СОКОЛ
(підпис)

М.П. (за наявності)

Додаток Е

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження у клінічну практику ветеринарної клініки «Animal Health West» (с. Мила Київської області)



Ветеринарна клініка
«ANIMAL HEALTH WEST»

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ветеринарної клініки
«ANIMAL HEALTH WEST»
(підпис)
Дмитро Юрійович
ЛИТВИНЕНКО
«01» вересня 2026 року

АКТ
«01» вересня 2026 року № 734
Київська область, село Мила, вул. Станція 8а
(місце складення)

про впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну практику ветеринарного закладу

Цим актом засвідчується впровадження у практичну діяльність ветеринарної клініки «ANIMAL HEALTH WEST» результатів дисертаційної роботи Тєор Валерії Сергіївни на тему: «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».

У роботі лікарів ветеринарної медицини застосовуються запропоновані у дисертаційному дослідженні підходи до комплексної оцінки котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів із урахуванням епізоотологічного анамнезу, клінічних ознак та результатів лабораторних досліджень.

Практичне використання результатів охоплює інтерпретацію гематологічних і біохімічних показників, дослідження патологічних випотів, проведення диференційної діагностики, а також використання молекулярно-генетичних методів за наявності відповідних показань і технічних можливостей.

Підходи до вибору лікувальної тактики та клініко-лабораторного спостереження за пацієнтами застосовуються для оцінювання перебігу захворювання, динаміки стану тварин і результативності проведеного лікування.

Впроваджені положення використовуються у повсякденній клінічній роботі та сприяють послідовному прийняттю обґрунтованих діагностичних і лікувальних рішень при веденні котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів.

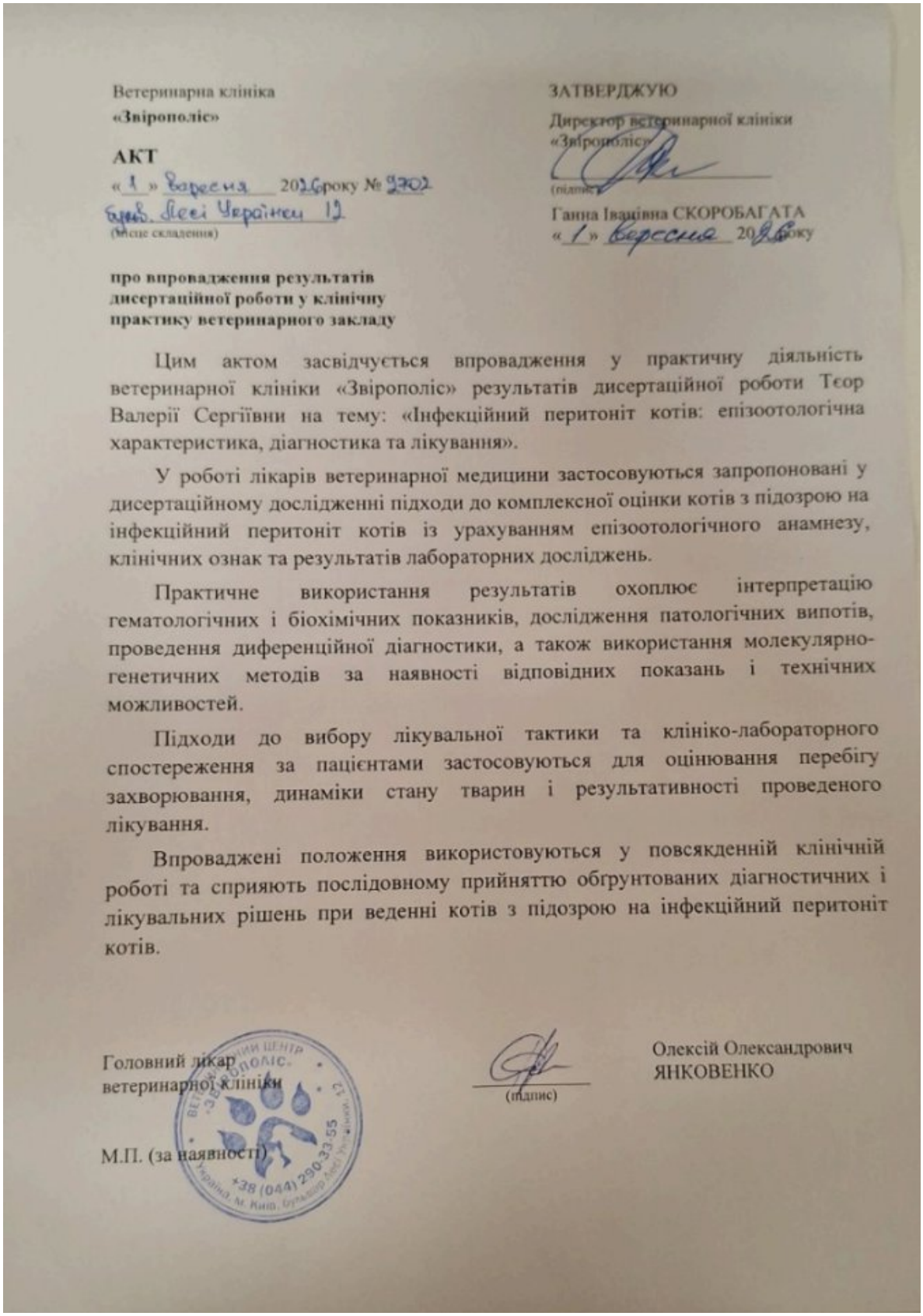
Директор ветеринарної клініки — (підпис) — Дмитро Юрійович ЛИТВИНЕНКО

Головний лікар ветеринарної клініки — (підпис) — Катерина Володимирівна БЕЛІНСЬКА

М.П. (за наявності)

Додаток Ж

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження у клінічну практику ветеринарної клініки «Звіриполіс» (м. Київ)



Ветеринарна клініка
«Звіриполіс»

АКТ
«1» вересня 2026 року № 3702
бульв. Лесі Українки 12
(місце складення)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ветеринарної клініки
«Звіриполіс»
(підпис)
Ганна Іванівна СКОРОБАГАТА
«1» вересня 2026 року

про впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну практику ветеринарного закладу

Цим актом засвідчується впровадження у практичну діяльність ветеринарної клініки «Звіриполіс» результатів дисертаційної роботи Теор Валерії Сергіївни на тему: «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».

У роботі лікарів ветеринарної медицини застосовуються запропоновані у дисертаційному дослідженні підходи до комплексної оцінки котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів із урахуванням епізоотологічного анамнезу, клінічних ознак та результатів лабораторних досліджень.

Практичне використання результатів охоплює інтерпретацію гематологічних і біохімічних показників, дослідження патологічних випотів, проведення диференційної діагностики, а також використання молекулярно-генетичних методів за наявності відповідних показань і технічних можливостей.

Підходи до вибору лікувальної тактики та клініко-лабораторного спостереження за пацієнтами застосовуються для оцінювання перебігу захворювання, динаміки стану тварин і результативності проведеного лікування.

Впроваджені положення використовуються у повсякденній клінічній роботі та сприяють послідовному прийняттю обгрунтованих діагностичних і лікувальних рішень при веденні котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів.

Головний лікар
ветеринарної клініки
(підпис)
Олексій Олександрович
ЯНКОВЕНКО

М.П. (за наявності)

Додаток И

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження у клінічну практику ветеринарної клініки «Ветмакс» (м. Київ)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директором ветеринарної клініки
«ВетМакс»
Шіяненко Кристіна Ігорівна
_____
«1» Вересня 2026 року

А К Т
про використання результатів дисертаційного дослідження у діагностично-лікувальній роботі ветеринарного закладу

Цей акт підтверджує, що у ветеринарній клініці «Ветмакс» використовуються результати дисертаційного дослідження Тєор Валерії Сергіївни «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».

Результати дослідження інтегровані в алгоритм ведення котів із клінічною підозрою на інфекційний перитоніт: від первинної оцінки анамнестичних та епізоотологічних даних до формування комплексу діагностичних досліджень і подальшого клінічного спостереження.

Під час діагностичної роботи враховуються сукупність клінічних проявів, зміни загальноклінічних та біохімічних показників крові, характеристики патологічних випотів і результати додаткових лабораторних та молекулярно-генетичних досліджень, якщо їх проведення є доцільним і доступним.

При визначенні лікувальної тактики використовуються положення щодо комплексного ведення пацієнта та динамічного контролю його стану із повторною оцінкою клінічних і лабораторних показників у процесі лікування.

Фактичне застосування зазначених підходів у роботі ветеринарного закладу підтверджує практичне впровадження результатів дисертаційної роботи у діагностику та лікування інфекційного перитоніту котів.

Головний лікар / відповідальна особа _____ Шіяненко К.І.
(підпис)

М.П. (за наявності)

Додаток К

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження у клінічну практику ветеринарної клініки «СОВА» (м. Київ)

Ветеринарна клініка «СОВА»

АКТ

«06» Вересня 2026 року № ____

SovaZoo Vet

(місце складення)

практику ветеринарного закладу

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ветеринарної клініки

«Сова»

(підпис)

Ганна Миколаївна СОВА

«06» Вересня 2026 року

про впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну

Цим актом засвідчується впровадження у практичну діяльність ветеринарної клініки «СОВА» результатів дисертаційної роботи Тєор Валерії Сергіївни на тему: «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».

У роботі лікарів ветеринарної медицини застосовуються запропоновані у дисертаційному дослідженні підходи до комплексної оцінки котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів із урахуванням епізоотологічного анамнезу, клінічних ознак та результатів лабораторних досліджень.

Практичне використання результатів охоплює інтерпретацію гематологічних і біохімічних показників, дослідження патологічних випотів, проведення диференційної діагностики, а також використання молекулярногенетичних методів за наявності відповідних показань і технічних можливостей.

Підходи до вибору лікувальної тактики та клініко-лабораторного спостереження за пацієнтами застосовуються для оцінювання перебігу захворювання, динаміки стану тварин і результативності проведеного лікування.

Впроваджені положення використовуються у повсякденній клінічній роботі та сприяють послідовному прийняттю обґрунтованих діагностичних і лікувальних рішень при веденні котів з підозрою на інфекційний перитоніт котів.

Директор ветеринарної клініки _____ Ганна Миколаївна Сова

(підпис)

Головний лікар ветеринарної клініки _____ Марія Миколаївна Осадча

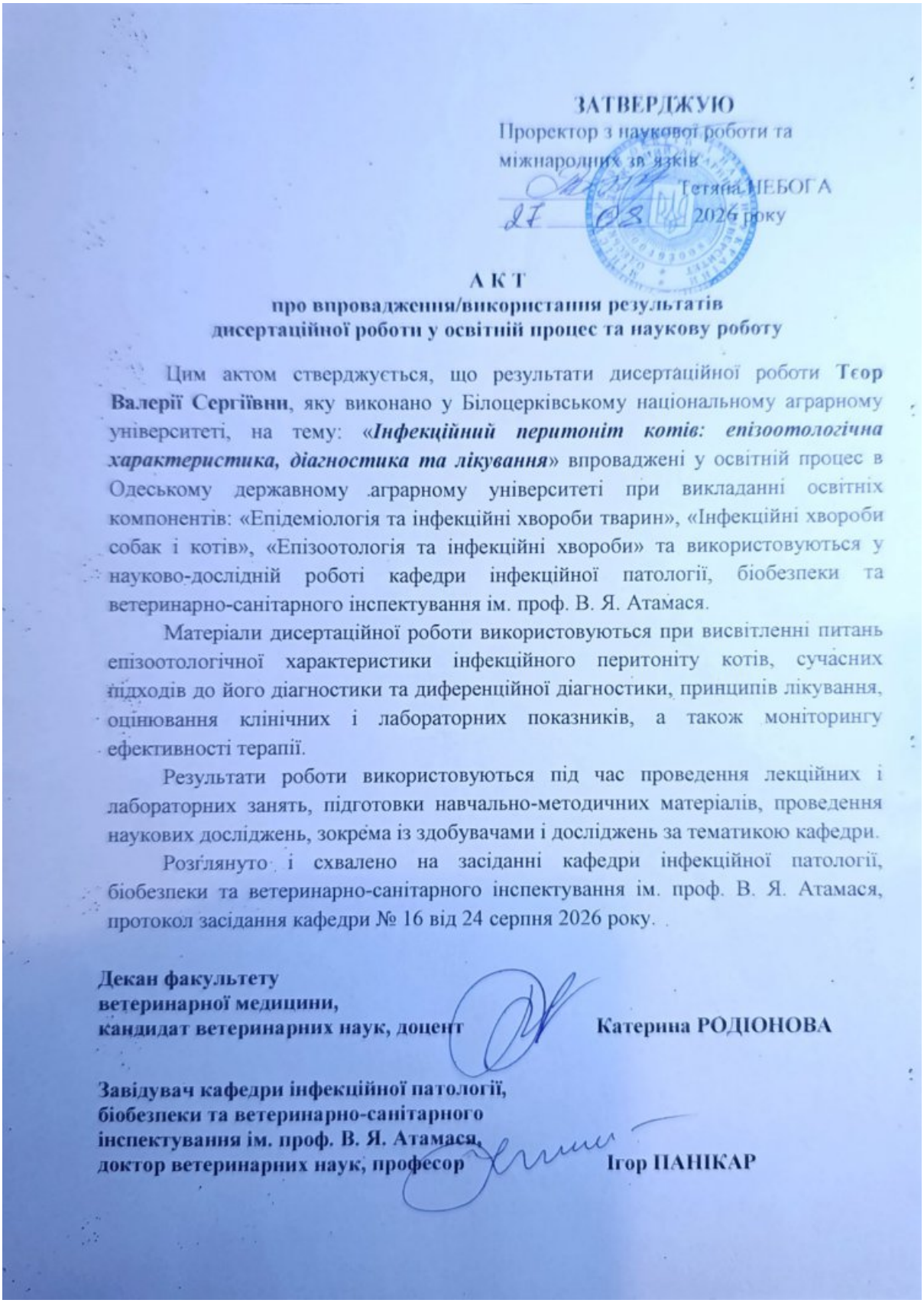
(підпис)

М.П. (за наявності)

Ветеринарний кабінет «SOVA ZOOVET» Ідентифікаційний код 3535018934 Україна, с. Хотів, вул. Партизанська 1А

Додаток Л

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження навчальний процес на факультеті ветеринарної медицини ОДАУ (м. Одеса)



ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи та
міжнародних зв'язків
Тетяна ЛЕБОГА
27 08 2026 року

А К Т
про впровадження/використання результатів
дисертаційної роботи у освітній процес та наукову роботу

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи **Тєор Валерії Сергіївни**, яку виконано у Білоцерківському національному аграрному університеті, на тему: «***Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування***» впроваджені у освітній процес в Одеському державному аграрному університеті при викладанні освітніх компонентів: «Епідеміологія та інфекційні хвороби тварин», «Інфекційні хвороби собак і котів», «Епізоотологія та інфекційні хвороби» та використовуються у науково-дослідній роботі кафедри інфекційної патології, біобезпеки та ветеринарно-санітарного інспектування ім. проф. В. Я. Атамася.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються при висвітленні питань епізоотологічної характеристики інфекційного перитоніту котів, сучасних підходів до його діагностики та диференційної діагностики, принципів лікування, оцінювання клінічних і лабораторних показників, а також моніторингу ефективності терапії.

Результати роботи використовуються під час проведення лекційних і лабораторних занять, підготовки навчально-методичних матеріалів, проведення наукових досліджень, зокрема із здобувачами і досліджень за тематикою кафедри.

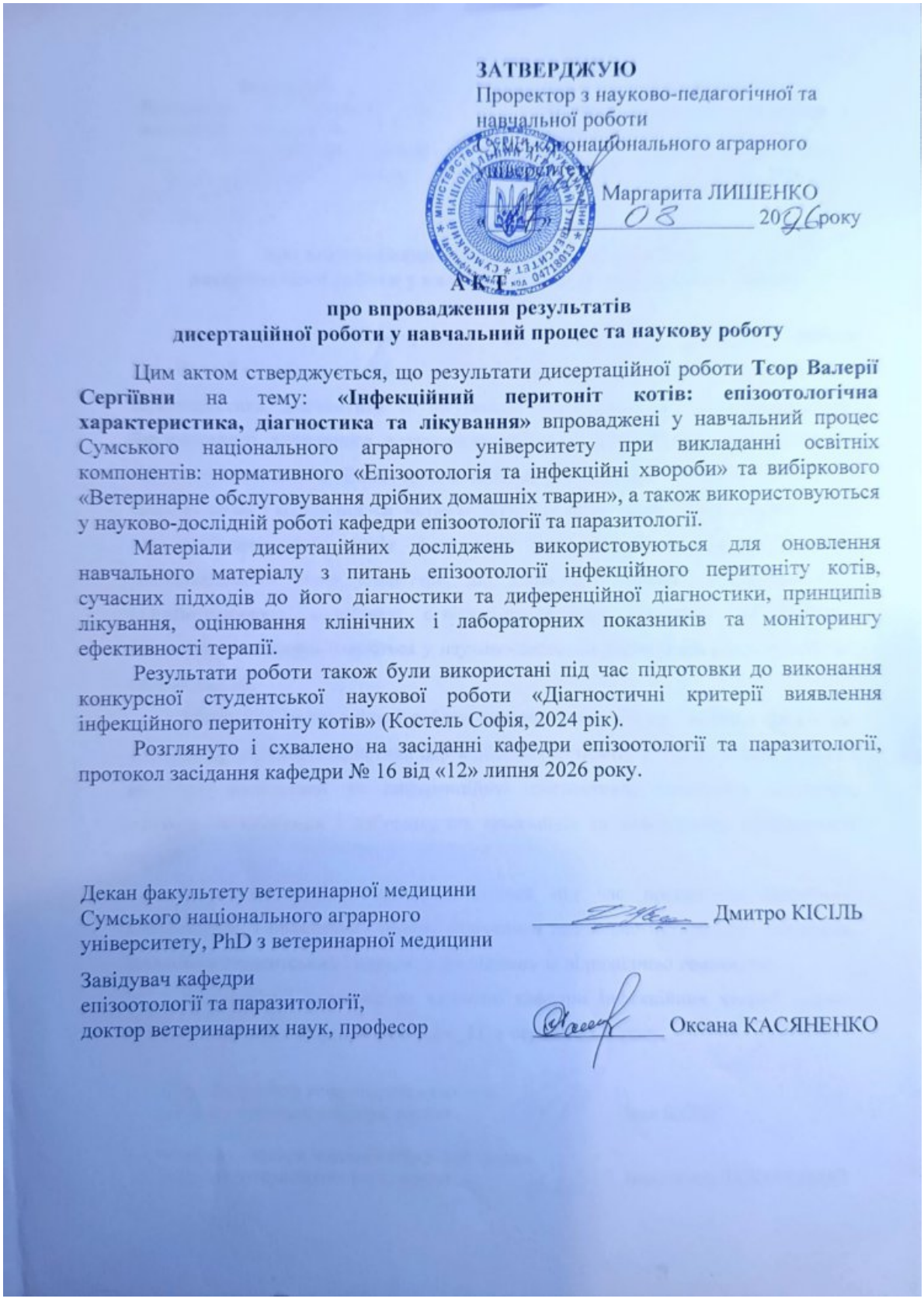
Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри інфекційної патології, біобезпеки та ветеринарно-санітарного інспектування ім. проф. В. Я. Атамася, протокол засідання кафедри № 16 від 24 серпня 2026 року.

Декан факультету
ветеринарної медицини,
кандидат ветеринарних наук, доцент **Катерина РОДІОНОВА**

Завідувач кафедри інфекційної патології,
біобезпеки та ветеринарно-санітарного
інспектування ім. проф. В. Я. Атамася,
доктор ветеринарних наук, професор **Ігор ПАНІКАР**

Додаток М

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження навчальний процес на факультеті ветеринарної медицини СНАУ (м. Суми)



ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної та навчальної роботи
Сумського національного аграрного університету
Маргарита ЛИШЕНКО
«07» 08 2026 року

АКТ
про впровадження результатів дисертаційної роботи у навчальний процес та наукову роботу

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи **Тєор Валерії Сергіївни** на тему: **«Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування»** впроваджені у навчальний процес Сумського національного аграрного університету при викладанні освітніх компонентів: нормативного «Епізоотологія та інфекційні хвороби» та вибіркового «Ветеринарне обслуговування дрібних домашніх тварин», а також використовуються у науково-дослідній роботі кафедри епізоотології та паразитології.

Матеріали дисертаційних досліджень використовуються для оновлення навчального матеріалу з питань епізоотології інфекційного перитоніту котів, сучасних підходів до його діагностики та диференційної діагностики, принципів лікування, оцінювання клінічних і лабораторних показників та моніторингу ефективності терапії.

Результати роботи також були використані під час підготовки до виконання конкурсної студентської наукової роботи «Діагностичні критерії виявлення інфекційного перитоніту котів» (Костель Софія, 2024 рік).

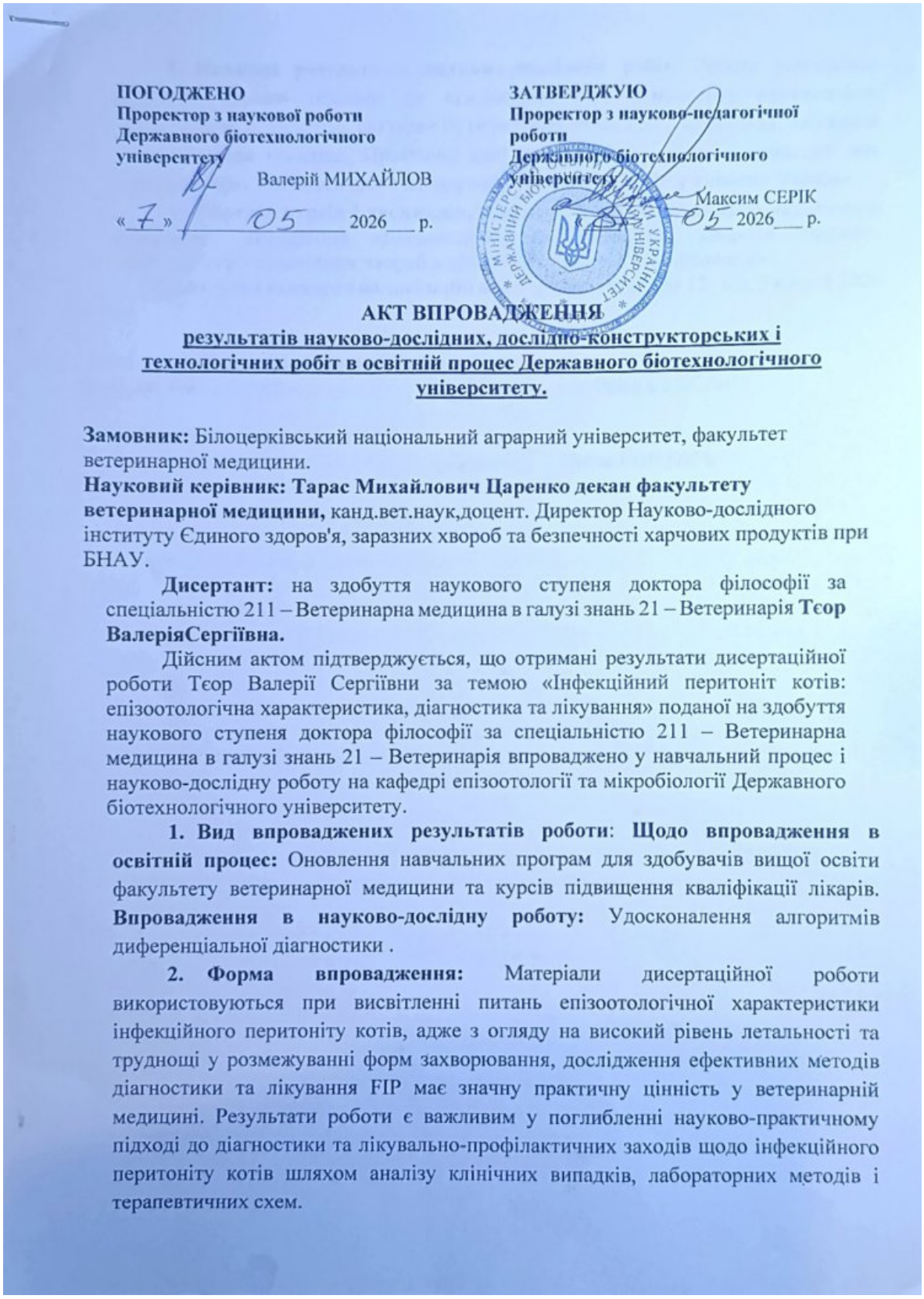
Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри епізоотології та паразитології, протокол засідання кафедри № 16 від «12» липня 2026 року.

Декан факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету, PhD з ветеринарної медицини — Дмитро КІСІЛЬ

Завідувач кафедри епізоотології та паразитології, доктор ветеринарних наук, професор — Оксана КАСЯНЕНКО

Додаток Н

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження навчальний процес на факультеті ветеринарної медицини ДБУ (м. Харків)



ПОГОДЖЕНО
Проректор з наукової роботи Державного біотехнологічного університету
Валерій МИХАЙЛОВ
«7» 05 2026 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи Державного біотехнологічного університету
Максим СЕРІК
«8» 05 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідних, дослідно-конструкторських і технологічних робіт в освітній процес Державного біотехнологічного університету.

Замовник: Білоцерківський національний аграрний університет, факультет ветеринарної медицини.
Науковий керівник: Тарас Михайлович Царенко декан факультету ветеринарної медицини, канд.вет.наук,доцент. Директор Науково-дослідного інституту Єдиного здоров'я, заразних хвороб та безпечності харчових продуктів при БНАУ.

Дисертант: на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина в галузі знань 21 – Ветеринарія **Тєор ВалеріяСергіївна.**

Дійсним актом підтверджується, що отримані результати дисертаційної роботи Тєор Валерії Сергіївни за темою «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування» поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина в галузі знань 21 – Ветеринарія впроваджено у навчальний процес і науково-дослідну роботу на кафедрі епізоотології та мікробіології Державного біотехнологічного університету.

1. Вид впроваджених результатів роботи: Щодо впровадження в освітній процес: Оновлення навчальних програм для здобувачів вищої освіти факультету ветеринарної медицини та курсів підвищення кваліфікації лікарів. **Впровадження в науково-дослідну роботу:** Удосконалення алгоритмів диференціальної діагностики .

2. Форма впровадження: Матеріали дисертаційної роботи використовуються при висвітленні питань епізоотологічної характеристики інфекційного перитоніту котів, адже з огляду на високий рівень летальності та труднощі у розмежуванні форм захворювання, дослідження ефективних методів діагностики та лікування FIP має значну практичну цінність у ветеринарній медицині. Результати роботи є важливим у поглибленні науково-практичному підході до діагностики та лікувально-профілактичних заходів щодо інфекційного перитоніту котів шляхом аналізу клінічних випадків, лабораторних методів і терапевтичних схем.

3. Новизна результатів науково-дослідних робіт: Робота узагальнює актуальні наукові підходи до діагностики FIP, демонструє ефективність використання препаратів, що може бути рекомендовано до ширшого застосування у ветеринарній практиці. Практичні дані роботи можуть бути використані для вдосконалення діагностичного алгоритму при підозрі на FIP у клініках України.

4. Перелік курсів і дисциплін, у рамках яких впроваджено результати дисертації: дисципліна «Епізоотологія та інфекційні хвороби тварин», «Діагностика інфекційних хвороб мясоїдних», «Видова епізоотологія» .

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри: протокол № 12 від 5 квітня 2026 року.

Завідувач кафедри епізоотології та мікробіології
канд.вет.наук,доцент Раїса СЕВЕРИН

Відповідальна за впровадження,
канд. вет. наук, доцент Алла ГОНТАРЬ

Додаток П

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження навчальний процес на факультеті ветеринарної медицини НУБіП (м. Київ)

Погоджено
Проректор з науково-педагогічної роботи та цифрової трансформації д. пед. н., професор

_____ Олена ГЛАЗУНОВА
«31» 08 2026 р.

Затверджую
Проректор з наукової роботи та інноваційної діяльності, д. с.-г. н., професор

_____ Оксана ГОЛІХА
«31» 08 2026 р.

А К Т
про впровадження / використання результатів дисертаційної роботи у освітній процес та наукову роботу

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи здобувачки третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти кафедри епізоотології та інфекційних хвороб Білоцерківського національного аграрного університету Тєор Валерії Сергіївни на тему «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування», що представлена на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», використовуються у навчальному процесі за програмою підготовки здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти з дисципліни «Епізоотологія та інфекційні хвороби», а також у наукових дослідженнях кафедри ветеринарної епідеміології та охорони здоров'я тварин Національного університету біоресурсів і природокористування України.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються при висвітленні питань епізоотологічної характеристики інфекційного перитоніту котів, сучасних підходів до його діагностики та диференційної діагностики, принципів лікування, оцінювання клінічних і лабораторних показників та моніторингу ефективності терапії.

Результати роботи використовуються під час проведення лекційних, лабораторних і практичних занять, підготовки навчально-методичних матеріалів, виконання студентських і наукових досліджень за відповідною тематикою.

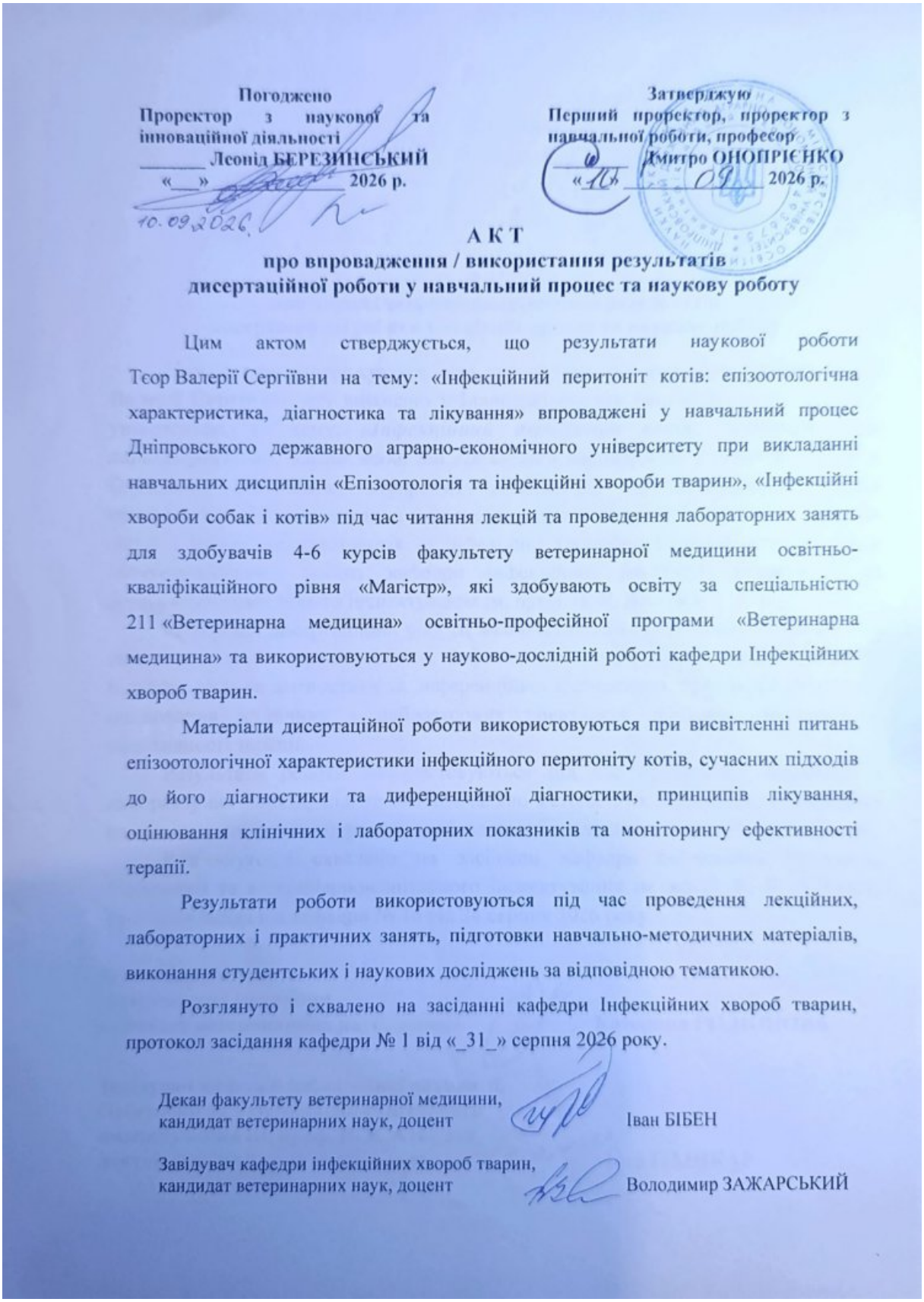
Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри ветеринарної епідеміології та охорони здоров'я тварин № 8 від 27 серпня 2026 року.

Декан факультету ветеринарної медицини, к.вет.н., доцент _____ Олександр ВАЛЬЧУК

Завідувач кафедри ветеринарної епідеміології та охорони здоров'я тварин, к.вет.н., доцент _____ Володимир МЕЛЬНИК

Додаток Р

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження навчальний процес на факультеті ветеринарної медицини ДДАЕУ (м. Дніпро)



Погоджено
Проректор з наукової та інноваційної діяльності
_____ Леонід БЕРЕЗИНСЬКИЙ
«__» _____ 2026 р.
10.09.2026

Затверджую
Перший проректор, проректор з навчальної роботи, професор
_____ Дмитро ОНОПРІЄНКО
«10» 09 2026 р.

АКТ
про впровадження / використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес та наукову роботу

Цим актом стверджується, що результати наукової роботи Тєор Валерії Сергіївни на тему: «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування» впроваджені у навчальний процес Дніпровського державного аграрно-економічного університету при викладанні навчальних дисциплін «Епізоотологія та інфекційні хвороби тварин», «Інфекційні хвороби собак і котів» під час читання лекцій та проведення лабораторних занять для здобувачів 4-6 курсів факультету ветеринарної медицини освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр», які здобувають освіту за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» освітньо-професійної програми «Ветеринарна медицина» та використовуються у науково-дослідній роботі кафедри Інфекційних хвороб тварин.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються при висвітленні питань епізоотологічної характеристики інфекційного перитоніту котів, сучасних підходів до його діагностики та диференційної діагностики, принципів лікування, оцінювання клінічних і лабораторних показників та моніторингу ефективності терапії.

Результати роботи використовуються під час проведення лекційних, лабораторних і практичних занять, підготовки навчально-методичних матеріалів, виконання студентських і наукових досліджень за відповідною тематикою.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри Інфекційних хвороб тварин, протокол засідання кафедри № 1 від «_31_» серпня 2026 року.

Декан факультету ветеринарної медицини, кандидат ветеринарних наук, доцент — Іван БІБЕН

Завідувач кафедри інфекційних хвороб тварин, кандидат ветеринарних наук, доцент — Володимир ЗАЖАРСЬКИЙ

Додаток С

Акт біоетичної експертизи плану виконання наукових досліджень аспірантки БНАУ Тєор (Боярчук) В.С.

Висновок № 1/15

Етичного комітету у БНАУ з питань поводження з тваринами у наукових дослідженнях та освітньому процесі

Заявка № 1/15 від 5 грудня 2022 р. щодо експертизи матеріалів по плануванню дисертаційної роботи на тему: «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики інфекційного перитоніту котів».

Для проведення необхідних наукових досліджень буде використано спонтанно інфікованих котів різних вікових, статевих та породних груп, які проходять лікування у клініках ветеринарної медицини з діагнозом "інфекційний перитоніт котів" та будуть ретроспективно проаналізовані дані з історій хвороб таких пацієнтів. Дослідження будуть проводитися на базі Навчально-наукової виробничої міжкафедральної ветеринарної клініки коней, жуйних, свиней, дрібних та екзотичних тварин БНАУ, а також ветеринарних клінік міста Біла Церква і міста Київ. Всі маніпуляції з тваринами передбачені виключно в межах призначених ветеринарними лікарями клінік діагностичних та лікувальних маніпуляцій.

Заявка подана на розгляд аспіранткою кафедри епізоотології та інфекційних хвороб Боярчук В.С. (науковий керівник канд. вет. наук, доцент Царенко Т.М.) розглянута Етичним комітетом на засіданні 23 грудня 2022 р., протокол № 7.

Рішення Етичного комітету:

Схвалити проведення дослідження.

Голова **О.М. Варченко**

Секретар **А.О. Пахомова**

23 грудня 2022 р.

Додаток Т

Акт біоетичної експертизи результатів наукових досліджень аспірантки БНАУ Тєор В.С.

Висновок № 1/23
Етичного комітету у БНАУ з питань поводження з тваринами
у наукових дослідженнях та освітньому процесі

Заявка № 1/23 від 17 серпня 2026 р. щодо експертизи результатів завершеного наукового дослідження в межах виконання дисертаційної роботи на тему «Інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина», поданої аспіранткою кафедри епізоотології та інфекційних хвороб Тєор Валерією Сергіївною розглянута Етичним комітетом на засіданні від 25 серпня 2026 р., Протокол № 23.

Рішення Етичного комітету:
Виконана робота відповідає вимогам етичного поводження з тваринами під час наукових досліджень.

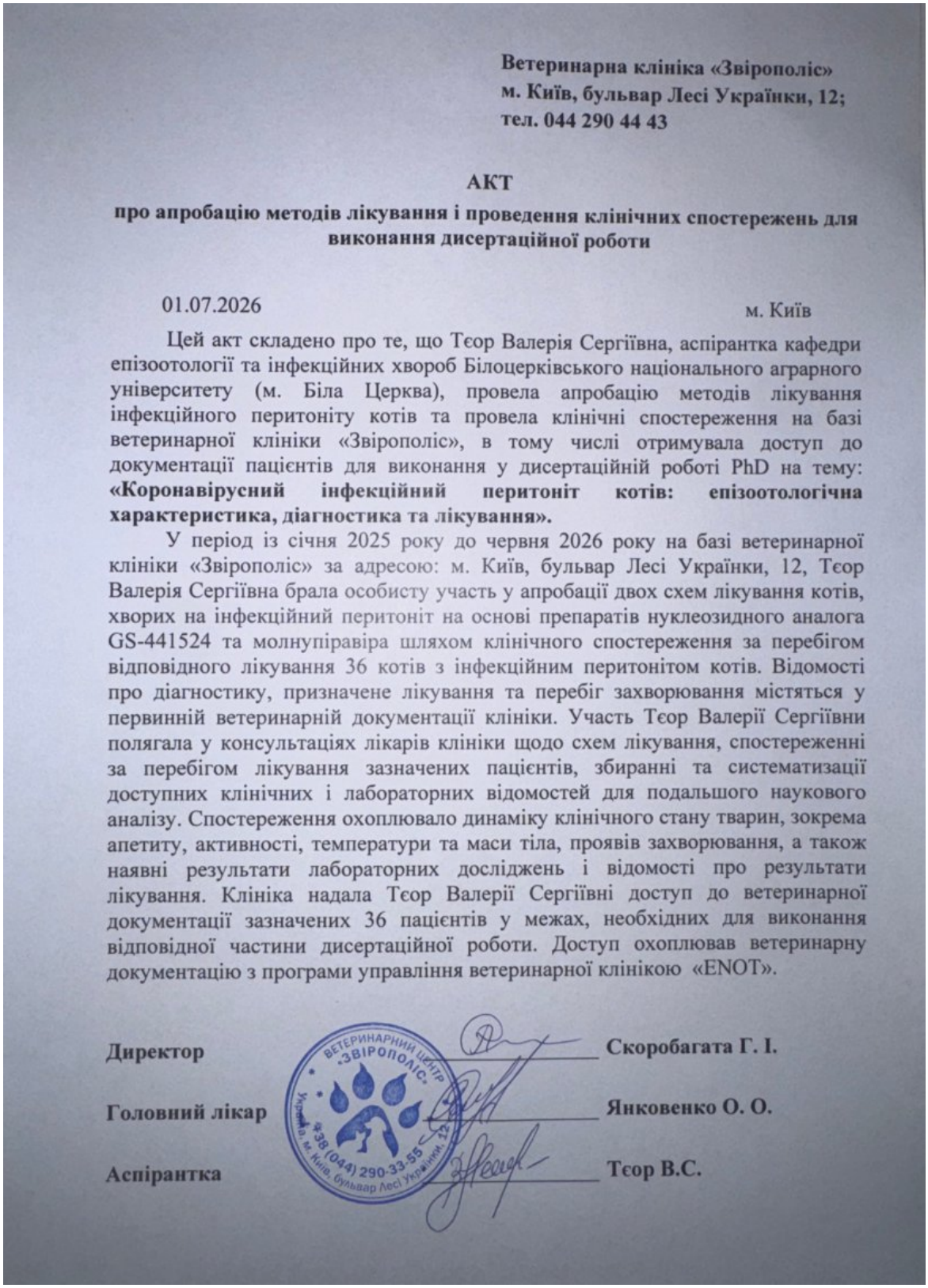
Голова **О.М. Варченко**

Секретар **А.О. Пахомова**

25 серпня 2026 р.

Додаток У

Акт про виконання досліджень аспіранткою Тєор В.С. на база ветеринарної клініки «Звірополіс» (м. Київ)



Ветеринарна клініка «Звірополіс»
м. Київ, бульвар Лесі Українки, 12;
тел. 044 290 44 43

АКТ

про апробацію методів лікування і проведення клінічних спостережень для виконання дисертаційної роботи

01.07.2026 м. Київ

Цей акт складено про те, що Тєор Валерія Сергіївна, аспірантка кафедри епізоотології та інфекційних хвороб Білоцерківського національного аграрного університету (м. Біла Церква), провела апробацію методів лікування інфекційного перитоніту котів та провела клінічні спостереження на базі ветеринарної клініки «Звірополіс», в тому числі отримувала доступ до документації пацієнтів для виконання у дисертаційній роботі PhD на тему: **«Коронавірусний інфекційний перитоніт котів: епізоотологічна характеристика, діагностика та лікування».**

У період із січня 2025 року до червня 2026 року на базі ветеринарної клініки «Звірополіс» за адресою: м. Київ, бульвар Лесі Українки, 12, Тєор Валерія Сергіївна брала особисту участь у апробації двох схем лікування котів, хворих на інфекційний перитоніт на основі препаратів нуклеозидного аналога GS-441524 та молнупіравіра шляхом клінічного спостереження за перебігом відповідного лікування 36 котів з інфекційним перитонітом котів. Відомості про діагностику, призначене лікування та перебіг захворювання містяться у первинній ветеринарній документації клініки. Участь Тєор Валерії Сергіївни полягала у консультаціях лікарів клініки щодо схем лікування, спостереженні за перебігом лікування зазначених пацієнтів, збиранні та систематизації доступних клінічних і лабораторних відомостей для подальшого наукового аналізу. Спостереження охоплювало динаміку клінічного стану тварин, зокрема апетиту, активності, температури та маси тіла, проявів захворювання, а також наявні результати лабораторних досліджень і відомості про результати лікування. Клініка надала Тєор Валерії Сергіївні доступ до ветеринарної документації зазначених 36 пацієнтів у межах, необхідних для виконання відповідної частини дисертаційної роботи. Доступ охоплював ветеринарну документацію з програми управління ветеринарної клінікою «ENOT».

Директор _____ **Скоробагата Г. І.**

Головний лікар _____ **Янковенко О. О.**

Аспірантка _____ **Тєор В.С.**

ВЕТЕРИНАРНИЙ ЦЕНТР «ЗВІРОПОЛІС» +38 (044) 290-33-55 Україна, м. Київ, бульвар Лесі Українки, 12

Додаток Ф

Список

наукових праць аспірантки кафедри епізоотології та інфекційних хвороб
Тєор Валерії Сергіївни

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Тєор В.С.**, Утеченко М.В., Бевз О.С., Царенко Т.М. Цитологічні та патологоанатомічні методи у диференційній діагностиці ексудативної форми інфекційного перитоніту котів. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2025. № 1. С. 132–151. DOI: 10.33245/2310-4902-2025-196-1-132-151.
2. **Тєор В.С.** Епізоотологічний аналіз поширеності коронавірусу котів в Україні. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2025. № 2. С. 99–107. DOI: 10.33245/2310-4902-2025-200-2-99-107.
3. **Тєор В.С.** Ретроспективне клінічне дослідження ефективності препарату GS-441524 для лікування інфекційного перитоніту котів. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина. 2025. Вип. 3(70). С. 108–115. DOI: 10.32782/bsnau.vet.2025.3.16.
4. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Клініко-лабораторне обґрунтування комплексної діагностики інфекційного перитоніту котів. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2026. № 1. С. 51–64. DOI: 10.33245/2310-4902-2026-204-1-51-64.

Статті в наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та/або Web of Science Core Collection:

1. **Tieor V.S.**, Tsarenko T.M. Molecular genetic analysis of the S gene of Ukrainian feline coronavirus isolates. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2026. 17(8). e26135. DOI: 10.15421/0226135.

Матеріали і тези наукових конференцій та інші наукові видання, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. **Боярчук В.С.,** Царенко Т.М. Особливості діагностики і лікування інфекційного перитоніту котів // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції магістрантів та молодих вчених «Наукові пошуки молоді у XXI столітті». Актуальні проблеми ветеринарної медицини. 17 листопада 2022 року, БНАУ: Біла Церква. С. 131-132.
2. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Комплексний підхід до діагностики інфекційного перитоніту котів. Актуальні питання ветеринарної медицини: реалії та перспективи: збірник тез доповідей Міжнар. наук.-практ. конф. науковців, викладачів та аспірантів, 22 травня 2024 р.; Держ. біотехнологічний ун-т. Харків, 2024. С. 135-137
3. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Сучасні уявлення про збудник інфекційного перитоніту котів. Збірник матеріалів IV Міжнародної науково-практичної інтернет конференції «Сучасні проблеми з біобезпеки та біозахисту». Полтава . 2024. С. 60-63
4. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Перспективи використання препарату Molnupiravir для лікування інфекційного перитоніту котів. Матеріали V щорічної міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні епідемічні виклики в концепції «Єдине Здоров'я». Тернопіль. 2024. С. 40–41.
5. **Тєор В.С.**, Царенко Т.М. Діагностична візуалізація за інфекційного перитоніту котів. Тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції: Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Сучасний розвиток ветеринарної медицини. 3 жовтня 2024 р., БНАУ. Біла Церква. С 76-78