

**КАЛИЦИВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ,
РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И
ДЫХАНИЯ У КОШЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Calicivirus infection. Characterization of the pathogen, dissemination and its role in pathology of
organs of digestion and respiration in cats (Literature review)**

П.Г. Горбенко, аспирант, **О.Г. Петрова**, доктор ветеринарных наук, профессор Уральский
государственный аграрный университет
(Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42)

Аннотация

Калицивирусная инфекция (FCV) является важным и широко распространенным возбудителем кошек. Он принадлежит к семейству Caliciviridae, который включает в себя другие значительные патогены человека и животных. РНК-содержащий вирус с высокой частотой ошибок полимеразы дает FCV высокую пластичность генома и позволяет вирусу быстро реагировать на давление окружающей среды. Это делает вирус очень адаптируемым и имеет важные последствия для клинической картины и ее контроля. Будучи генетически разнообразным, FCV ассоциируется с рядом клинических синдромов от неадекватных инфекций до относительно мягких заболеваний полости рта и верхних дыхательных путей. Вирус калицивироза распространен среди семейства кошачьих. Заболевание регистрируется в приютах для домашних животных. Наличие клинической картины заболевания не всегда важно для диагностики, так как имеется бессимптомное течение заболевания. Совсем недавно возникли вирулентные формы вируса, связанные с системной инфекцией, которая часто является фатальной. Часть инфицированных FCV кошек, которые восстанавливаются после острого заболевания, остаются вирусоносителями. Считается, что у таких кошек вирусная эволюция помогает вирусу уклониться от иммунного ответа хозяина. Долгосрочных носителей меньшинство в популяции кошачьих, но они могут иметь решающее значение для эпидемиологии вируса. Значительный прогресс был достигнут в понимании биологии и патогенеза этого важного вируса кошачьих. Задачи на будущее обязательно будут сосредоточены на том, как контролировать распространение этого вируса, особенно в отношении новых вирулентных штаммов.

Ключевые слова: кошки, вирус, калицивирусная инфекция кошек, инфекция, патоген, возбудитель, калицивироз, распространение, вирулентность.

Keywords: cats, virus, calicivirus infection cats infection cats, the pathogen, FCV, distribution, virulence.

Annotation

Calicivirus infection (FCV) is an important and widespread pathogen of cats. It belongs to the family Caliciviridae which includes other significant pathogens of humans and animals. RNA-containing virus with high polymerase error rate gives FCV high genome plasticity and allows the virus to react quickly to the pressure of the environment. This makes the virus highly adaptable and has important implications for the clinical picture and its control. Being genetically diverse, FCV is associated with several clinical syndromes from inadequate infections to relatively mild diseases of the oral cavity and upper respiratory tract. Virus kalitsiviroza distributed of the cat family. The disease is registered in shelters for Pets. The presence of the clinical picture of the disease is not always important for diagnosis, as there is asymptomatic course of the disease. More recently, virulent forms of the virus have emerged associated with a systemic infection that is often fatal. Part of FCV infected cats that recover from the acute disease remain virus carriers. It is believed that these cats viral evolution helps the virus to evade the immune response of the host. Long-term carriers are a minority in the cat population, but they can be crucial to the epidemiology of the virus. Significant progress has been made in understanding the biology and pathogenesis of this important feline virus.

Challenges for the future will necessarily focus on how to control the spread of the virus, especially with respect to new virulent strains.

Вирус калицивироза (FCV) является одним из наиболее часто встречающихся патогенов, вызывающих поражение верхних дыхательных путей и оральные болезни у кошек. Возбудитель принадлежит к семейству *Caliciviridae*, которое включает в себя другие значительные патогены человека и животных. У людей калицивирусы являются основной причиной острого гастроэнтерита, тогда как у животных регистрируются респираторные заболевания, конъюнктивит, стоматит и геморрагическое заболевание. Свое название семейство получило благодаря своеобразному строению субъединиц капсида (с итал. *calici* – чаша, кубок). В настоящее время в этом семействе существует семь видов, разделенных между 5 родами – *Norovirus*, *Sapovirus*, *Lagovirus*, *Vesivirus* и *Nebovirus*. *Vesivirus* – *Возбудитель калицивирусной инфекции кошек (FCV)*.

Вирус, представляющий семейство *Caliciviridae*, сравнительно небольшого размера диаметром 33 нм. Геном с одноцепочечной, положительно переплетенной РНК. Имеет полиаденилированный основной структурный капсидный белок (САР) – к 3'-концу, связанный с закодированным неструктурным белком (NSP) на 5'-конце. Длина 7.7 Кб. Геном организован в трех открытых рамках считывания (ORF). ORF 1 кодирует неструктурные белки, ORF 2 кодирует основной и самый большой капсидный белок (вирусный белок – VP1), а ORF 3 кодирует наименьший структурный белок (VP2). ORF 2 делится на шесть областей (от А до F) на основе генетической изменчивости. Области В, D и F сохраняются, тогда как С и Е являются переменными. Область Е подразделяется на гипервариабельные области. Гены, кодирующие иммунодоминантные эпитопы, присутствуют в области Е, индуцируя нейтрализующие антитела в хозяине. Эти гены играют ключевую роль в иммунном уклонении во время персистирующей инфекции.

Вирусная оболочка отсутствует. Капсид, образованный вирусным VP1-белком, имеет гексагональную форму и икосаэдрическую симметрию (Т=3), состоящую из 32 субъединиц. Субъединицы имеют чашеобразную форму внешних поверхностей. Белок VP2 уникальный для калицивируса и необходим для продуктивной репликации. Эксперименты по удалению всей последовательности ORF3 были смертельным для вируса. Переменные области гена капсида (VP1) FCV имеют один из самых высоких показателей молекулярной эволюции.

Функции капсида заключаются в распознавании и упаковке генома, выборе подходящих клеток хозяина и взаимодействие с их рецепторами, проникновение через мембраны клеток и перемещение генома вируса в цитоплазму клетки. Устойчивость капсида определяет его способность к относительно длительному сохранению вируса в окружающей среде.

Общей чертой вирусов РНК является пластичность генома, которая вызвана высокой скоростью мутации во время репликации из-за низкой эффективности или даже отсутствия корректуры и пост-репликативной репаративной активности вирусной РНК-полимеразы, а также событий рекомбинации. Эти характеристики приводят к высокой генетической изменчивости, особенно в иммунодоминантных областях гена капсида, и позволяют вирусам уклоняться от иммунного ответа хозяина.

FCV также подвергается генетическим мутациям во время репликации. Благодаря высокой пластичности генома, вирус быстро реагирует на различные экологические изменения, и, соответственно быстро адаптируется к условиям окружающей среды, а это в свою очередь имеет большое значение для многообразия клинического проявления заболевания у животных. Генетическое разнообразие ставит под угрозу эффективность вакцин. Результатом этого генетического разнообразия является появление вирулентного системного заболевания связанного с калицивирусом кошек (далее FCV-VS).

Рецепторы поверхности клетки-хозяина необходимы для прикрепления, связывания, ввода и заражения неинвазированными вирусами. Связывание рецептора может индуцировать конформационные изменения в вирусном капсиде и / или рецепторе, которые связывают связывание с последующими событиями в жизненном цикле вируса. Вирус-рецепторные взаимодействия также влияют на распространение вируса и патогенность.

Взаимодействие между кошачьим калицивирусом (FCV) и его рецепторной молекулой адьювантной адгезии А (fJAM-A) на клетках-хозяевах необходимо для инфицирования и вызывает необратимые инактивирующие конформационные изменения в капсиде некоторых вирусных штаммов.

Впервые вирус был выделен в Новой Зеландии в 1957 году из желудочно-кишечного тракта кошки.

FCV имеет выраженную тропность к эпителиальной ткани ротовой полости, а так же респираторного тракта. Вирус способен вызывать заболевание калицивироз самостоятельно без присутствия бактерий и быть причиной вторичных инфекций. В это же время секундарная инфекция способствует более тяжелому течению калицивироза. Передача вируса осуществляется, как правило, воздушно-капельным путем, а также при непосредственном контакте здорового животного с больным или с предметами ухода или руки персонала.

Калицивирусная болезнь кошек широко распространена в мире. Члены семейства Felidae являются единственными хозяевами, восприимчивыми к инфекции FCV.

Распространенность FCV напрямую связана с количеством кошек, присутствующих в питомнике, и выше в больших группах, например, в колониях и приютах, где она может достигать от 25 до 40%. Кроме того, распространенность FCV может варьироваться от 50 до 90% в больших группах; однако в небольших группах показатель распространенности обычно составляет 10%. Заболевание зарегистрировано в США, Канаде, Испании, Швеции, Швейцарии, Австрии, Англии, Франции, Германии, Греции, Португалии, Китае, Австралии, Иране, Бразилии. Уровень инфекционности довольно высок независимо от географического положения. Причиной этого служит несколько факторов. Во-первых, основным фактором риска для передачи FCV являются места массовых скоплений кошек, которые способствуют распространению вируса. Прямая передача вируса с появлением новых инфицированных животных или непрямая передача через людей. Во-вторых, животные переболевшие калицивирозом часто остаются вирусоносителями. А так же имеются бессимптомные формы заболевания. Иногда котята могут инфицироваться от матерей и оставаться вирусоносителями даже при наличии колостральных антител. В-третьих, вакцинация не является совершенным методом профилактики FCV. Калицивирусная инфекция связана с высокой заболеваемостью до 50% и смертностью.

В Бразилии серология показала наличие антител против FCV в 21,6% из 21 образцов сыворотки, проанализированных с 1998 по 2004 год, собранных у: пум, леопардов и ягуаров. Антитела против FCV были также обнаружены в 56,7% из 97 образцов сыворотки от домашних кошек, испытанных в г. Пелотас (Бразилия). В 2013 году при исследовании 630 образцов сыворотки антитела против FCV были обнаружены в 39,2%, полученных из городов, соседствующих с PompeuFabraUniversity, UniversidadeFederaldeSantaMaria и UniversidadeFederaldoRioGrandedoSul.

Испанские ученые в 2016 году изучали распространенность вирусных заболеваний среди кошек с признаками заболеваний верхних дыхательных путей (URTD), конъюнктивитом и / или гингивостоматитом (GS). Исследовательская популяция состояла из 358 кошек, в том числе 98 контрольных кошек. Среди 260 больных кошек 127 кошек были представлены URTD, у 149 кошек был конъюнктивит, 154 кошки страдали от GS; многие кошки представляли более одного клинического состояния. Показатель распространенности FHV-1, FCV, C felis и M felis составил соответственно 28,3%, 48,0%, 20,5% и 46,5% у кошек с URTD; 24,2%, 43,6%, 19,5% и 38,3% у кошек с конъюнктивитом; и 15,6%, 58,4%, 9,1% и 37,7% у кошек с ОО. Распространенность в контрольной группе составила 6,1%, 15,3%, 2,0% и 20,4% соответственно. Коинфекции были распространены среди всех групп кошек. Факторы риска были определены для всех групп. FHV-1, FCV и C felis были связаны с URTD и конъюнктивитом. FCV был сильно связан с GS. M felis присутствовал в большом проценте населения во всех группах, но его роль в этих клинических условиях остается неопределенной. Вакцинация защищала от URTD и GS, но не от конъюнктивита.

Исследования, проведенные в Иране, показали, что из 80 исследованных кошек были положительными для FCV 2 кошки (2,5%). Животные были выбраны случайным образом без явных признаков UR TD.

В 2002 году в Японии были исследованы 66 домашних кошек с признаками конъюнктивита и заболеванием верхних дыхательных путей (UR TD). Положительными к FCV были 14 кошек (21,2%).

В исследованиях, проведенных в северо-восточном Китае в период с 2012 по 2015 год, было собрано 1584 образца сыворотки у 974 домашних кошек и 610 у бродячих кошек. Образцы были протестированы на антитела к FCV с использованием коммерчески доступного набора ELISA. Результаты выявили общую сероположительность 37,56% (595/1584), серопревалентность у домашних кошек 32,85% (320/974) и серопревалентность у бродячих кошек 45,08% (275/610).

В приюте для животных в прибрежной западной части Канады в 2013 были исследованы 250 кошки. FCV был обнаружен в 1% случаев.

В 2016 году в Европе было проведено масштабное исследование распространения FCV. Образцы были собраны из пяти стран: Франции (пять участков в районе Парижа), Великобритании (два участка: Бангор (Северная Ирландия) и Нортгемптон), Португалия (два участка: МемМартинс и Лиссабон), Греция (один сайт: Салоники) и Германии (три участка: Липпштадт, Берлин и Ахим). В общей сложности 426 образцов были собраны с 13 участков в пяти странах. Для 17 образцов вирусный статус нельзя было оценить из-за бактериального разрастания. Для остальных 409 FCV были выделены из 91 (22,2%). У здоровых 16,2% и 34,2%, у больных (по крайней мере, один клинический знак) оказались положительны к FCV.

Вспышки FCV регистрируются круглый год. Обострения инфекции учащаются с появлением новых животных в приюте.

Кроме домашних и племенных кошек это заболевание угрожает диким кошкам, так как этот вирус был изолирован от тигров, львов и других животных. Так, например, FCV TIG-1 был изолирован от кала Сибирского тигра, собранного в 2014 году в провинции Хэйлунцзян, Китай. Сложные эксперименты у кошек показали, что TIG-1 является вирулентным FCV со 100% заболеваемостью и летальностью. Кроме того, гистопатологические результаты показали, что вирулентный штамм TIG-1 непосредственно приводил к тяжелому повреждению легочной ткани и косвенно приводил к повреждению кишечника.

FCV идентифицирован как возбудитель инфекции верхних дыхательных путей и язвенных поражений в полости рта. Тем не менее, он также может быть обнаружен у кошек без клинических признаков. После заражения FCV у большинства кошек развиваются острые респираторные заболевания и оральные изъязвления. На кончике и боковых поверхностях языка образуются мелкие везикулы, далее пузырьки вскрываются и вызывают некроз эпителия с образованием эрозий и язв.

Совсем недавно было проведено исследование по установлению взаимосвязи между тяжестью поражений ротовой полости у кошек, страдающих хроническим гингивостоматитом (FCGS) и калицивирусной нагрузкой. В эксперименте участвовало 104 кошки. Наличие языковых язв значительно коррелировало с нагрузкой FCV ($P = 0,0325$). Кошки с высокой нагрузкой FCV имели больший риск к образованию лингвальных язв. Каудальный стоматит и оценка альвеолярного стоматита не были связаны с нагрузкой FCV ($P = 0,5150$ и $P = 0,1719$ соответственно). Никакой прямой причинно-следственной связи между FCV и FCGS не было установлено, но различные эксперименты поддерживают его участие. Острый каудальный стоматит был экспериментально индуцирован у стерильных кошек с инокуляцией штаммов FCV, отобранных из орофаринкса кошек, страдающих хроническим стоматитом.

Реже встречаются более системные признаки, включая синдром острого артрита, хромота и геморрагическая лихорадка. Большинство кошек с тяжелым оральным воспалительным синдромом, называемым комплексом стоматита лимфоплазматического гингивита (LGSC), также являются положительными для FCV.

Имеются данные о вирулентной системной калицивирусной инфекции (VS-FCV), при этом показатели смертности варьируются от 33% до 60%. Такому тяжелому течению болезни подвержены взрослые кошки. В дополнение к изъязвлениям носа и ротовой полости появляются характерные для VS-FCV признаки – лихорадка, анорексия, подкожные отеки (особенно в области конечностей и морды), иктерус, алопеции, коросты и изъязвления в области носогубного зеркальца, ушей и конечностей. Случаи были описаны в США и Европе и также наблюдались в Швейцарии в последние годы.

В США был идентифицирован штамм FCV (FCV-Каос). Признаки включали отек и язвы в области морды и лап. Смертность составляла 40%, а взрослые чаще, чем котята, имели тяжелое заболевание. У 11 (20%) кошек были только умеренные или отсутствовали клинические признаки. Многие затронутые кошки были вакцинированы против FCV. Выделение вируса было зарегистрировано не менее 16 недель после клинического выздоровления. Штаммы, вызывающие такие вспышки, генетически отличались друг от друга, но вызывали подобные признаки заболевания и были устойчивы к вакцинации.

Генетические детерминанты вирулентности для FCV неизвестны. Ранее было обнаружено, что вирулентные изоляты FCV имеют более быструю кинетику роста *in vitro*, чем менее вирулентные изоляты. Различия в вирусном росте *in vitro* могут коррелировать с различиями в вирулентности.

Вероятно, важными детерминантами патогенности являются степень и продолжительность виремии. Установлено, что штаммы вируса, вызывающие системную инфекцию, могут распространяться через клетки крови.

У кошек с VS-FCV вирусный антиген выделяют из паренхиматозных и эндотелиальных клеток и клеток эпителия ротовой полости и респираторного тракта. При классическом течении заболевания выделение антигена происходит только из эпителия ротовой полости и респираторного тракта.

Список литературы:

1. Bader Alhatlani. Functionsofthe 5' and 3' endsofcalicivirusgenomes / Bader Alhatlani, Ian Goodfellow // *Virus Research*. – 2015 – P. 134-143.
2. Detection of protective antibody titers against feline panleukopenia virus, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus in shelter cats using a point-of-care ELISA/ Brian DG, Lauren KG, Julie KL, et al// *J Feline Med Surg*. – 2012 – P. 912-920.
3. Histologic and molecular correlation in shelter cats with acute upper respiratory infection/ Burns R. E., Wagner D. C., Leutenegger C. M., Pesavento P. A. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49. – P. 2454 – 2460.
4. Coyne K.P. Evolutionary mechanisms of persistence and diversification of a calicivirus within endemically infected natural host populations/ Coyne K. P., Gaskell R. M., Dawson S., Porter C. J. & Radford A. D // *Journal of Virology* – 2009 – 1961.–1971.
5. Coyne K. P. Large-scale spatial and temporal genetic diversity of feline calicivirus./ Coyne K. P., Christley R. M., Pybus O. G., Dawson S., Gaskell R. M. & Radford A. D. // *Journal of Virology*. – 2012 – 356-367.
6. Association of Bartonella species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats/ K. L. Dowers, J. R. Hawley, M. M. Brewer et al // *J Feline Med Surg*. – 2010. – 314.-321.
7. Characterization of a rhesus monkey calicivirus representing a new genus of Caliciviridae/ T. Farkas, K. Sestak, C. Wei, X. Jiang // *J Virol*. – 2013 – P. 5408 – 5416.
8. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats./ P. R. Hennet, G. A. Camy, D. M. McGahie, M. V. Albouy // *J Feline Med Surg*. – 2011 – P. 577-587.
9. Hurley K. E. An outbreak of virulent systemic feline calicivirus disease / K. E. Hurley et al. // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 2013. – P. 241-249.
10. Molecular characterization of a feline calicivirus isolated from tiger and its pathogenesis in cats / JinTian, Dafei Liu, Yongxiang Liu, et al. // *Veterinary Microbiology*. – 2016 – P. 110-117.
11. European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus./ J. Hou, F, Sánchez-Vizcaíno, D. McGahie, et al. // *Vet Rec*. 2016 – P. 114–115.

12. Descriptive epidemiology of upper respiratory disease and associated risk factors in cats in an animal shelter in coastal western Canada. / Nadine Gourkow, James H. Lawson, Sara C. Hamon, and Clive J.C. Phillips // *Can Vet J.* – 2013 – P. 132.–138.
13. Occurrence of *Chlamydia felis*, feline herpesvirus 1 and calicivirus in domestic cats of Iran. / Nadi Maazi, Shahram Jamshidi, Payman Kayhani, and Hassan Momtaz // *Iran J Microbiol.* - 2016 – P. 312.–315.
14. Prikhodko V. G. Genetic characterization of feline calicivirus strains associated with varying disease manifestations during an outbreak season in Missouri. / Prikhodko V. G., Sandoval-Jaime C., Abente E. J. et al. // *Virus Genes* – 2014 – P. 96.–110.
15. Feline calicivirus infection / Radford A. D., Addie D., Belak S., et al. // *Journal of Feline Medicine & Surgery* – 2009 – P. 556–564.
16. Ramani S. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development / Ramani S., Atmar R. L. & Estes M. K. // *Current Opinion in Gastroenterology.* – 2014. – P. 25–33.
17. Genetic and phylogenetic analysis of feline calicivirus isolates in China / Sun Y, Deng M, Peng Z, et al. // *Vet J.* – 2017. – P. 24-31.