

Вирус Мадариага

Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев, С. В. Борисевич*

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«48 Центральный научно-исследовательский институт»
Министерства обороны Российской Федерации,
ул. Октябрьская, д. 11, Сергиев Посад-6, Московская область,
141306, Российская Федерация

В последнее время происходит расширение ареала распространения заболевания, вызванного вирусом Мадариага. С учетом географического расположения эндемичных по заболеванию регионов, входящих в сферу туристического бизнеса, а также установленной возможности завозных случаев, нельзя исключить появления данного заболевания на территории России. Целью работы является анализ свойств вируса Мадариага (род *Alphavirus*, комплекс вируса восточного энцефаломиелита лошадей) и некоторых эпидемиологических и эпизоотологических характеристик вызываемого им заболевания, характеризующегося диффузным воспалением головного и спинного мозга. По совокупности экологических и молекулярно-генетических характеристик вирус Мадариага классифицирован в качестве отдельного вируса, входящего в комплекс вируса восточного энцефаломиелита лошадей. Доказано, что данный возбудитель может вызывать эпизоотические вспышки у лошадей, инфицировать другие виды млекопитающих (крысы, летучие мыши), а также, возможно, птиц и рептилий. Показано, что резервуаром возбудителя является короткохвостая тростниковая мышь *Zygodontomys brevicauda*. Описаны случаи заболеваний людей, установлен вероятный способ инфицирования человека — трансмиссивный, через укус инфицированных комаров. Комары родов *Culex*, *Aedes*, *Psorophora* являются векторами передачи возбудителя. Проведенные в Панаме серологические исследования выявили наличие антител к вирусу Мадариага у 2–5% обследованных, что свидетельствует о протекании, наряду с клинически выраженной, бессимптомной формы инфекции. Филогенетический анализ штаммов, выделенных от зараженных людей, показал, что штаммы относятся к III линии подтипа вируса восточного энцефаломиелита лошадей, распространенной в Центральной и Южной Америке. Приведены результаты оценки возможных факторов риска инфицирования вирусом Мадариага в эндемичных районах с помощью информационного критерия Акаике. Группы риска в эндемичных районах составляют работники сельскохозяйственных ферм и рыбаки. Результаты исследований указывают на расширение ареала распространения возбудителя, при этом наибольшую эпидемиологическую опасность представляют штаммы, относящиеся к генетической линии III вируса восточного энцефаломиелита лошадей.

Ключевые слова: вирус Мадариага; восточный энцефаломиелит лошадей; резервуар инфекции; векторы передачи инфекции

Для цитирования: Сизикова ТЕ, Лебедев ВН, Борисевич СВ. Вирус Мадариага. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(2):103–106. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-103-106>

Контактное лицо: Борисевич Сергей Владимирович; 48cnii@mil.ru

Madariaga Virus

T. E. Sizikova, V. N. Lebedev, S. V. Borisevich*

48 Central Scientific Research Institute,
11 Oktyabr'skaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Oblast
141306, Russian Federation

The area affected by the disease caused by Madariaga virus has been expanding recently. Given the geographic location of the endemic regions that overlap with tourist destinations, as well as the confirmed possibility of importing the disease, we cannot rule out the risk of appearance of this disease in Russia. The aim of the study was to analyse the properties of Madariaga virus (*Alphavirus* genus, eastern equine encephalomyelitis virus complex) and some epidemiological and epizootological characteristics of the virus-associated disease which manifests itself in diffuse inflammation of brain and spinal cord. Based on both ecological and molecular genetic characteristics of Madariaga virus, it is classified as an individual virus which is part of the eastern equine encephalomyelitis virus complex. There is evidence that this pathogen can cause epizootic outbreaks in horses, infect other types of mammals (rats, bats), as well as, potentially, birds and reptiles. The reservoir of infection is the short-tailed cane mouse (*Zygodontomys brevicauda*). Human cases have also been described, and the potential route of infection was identified as transmission via mosquito bites. Vectors of pathogen transmission are mosquitoes of the *Culex*, *Aedes*, and *Psorophora* genera. Serological studies carried out in Panama revealed the presence of antibodies to Madariaga virus in 2–5% of the examined patients, which indicates the existence of asymptomatic infection along with clinically apparent infection. Phylogenetic analysis of strains isolated from infected people showed that the strains belong to lineage III of the eastern equine encephalomyelitis virus subtype common in Central and South America. The paper summarises the results of assessment of potential risk factors

of Madariaga virus infection in endemic regions that was performed using the Akaike information criterion. Risk groups in endemic regions are represented by farm workers and fishermen. The results of the studies show that the area affected by the disease is expanding, and the strains that belong to genetic lineage III of the eastern equine encephalomyelitis virus pose the greatest epidemic risk.

Key words: Madariaga virus; eastern equine encephalomyelitis; reservoir of infection; vectors of infection transmission

For citation: Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Madariaga virus. *BIОpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIОpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):103–106. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-103-106>

Corresponding author: Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru

Вирус восточного энцефаломиелита лошадей (ВсЭЛ) относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*. Экологическая группа арбовирусов образует одноименный антигенный комплекс, включающий в себя два различающихся между собой антигенных подтипа: более вирулентный для человека — североамериканский (уровень летальности среди заболевших достигает 50%) и менее вирулентный — южноамериканский [1].

Вызываемое вирусом ВсЭЛ одноименное заболевание — острая природно-очаговая трансмиссивная инфекция, характеризующаяся диффузным воспалением головного и спинного мозга, протекающая с высокой лихорадкой и выраженными многоочаговыми неврологическими симптомами [2].

Представители южноамериканского подтипа вируса ВсЭЛ в настоящее время рассматриваются в качестве штаммов нового отдельного возбудителя, получившего название вирус Мадариага. Согласно предложенной классификации североамериканский подтип вируса ВсЭЛ образует одну генетическую линию комплекса ВсЭЛ (линия I), которая включает штаммы из Северной Америки [3]. Следовательно, комплекс вируса ВсЭЛ включает два отдельных возбудителя — вирус ВсЭЛ и вирус Мадариага.

Цель работы — анализ свойств вируса Мадариага (род *Alphavirus*, комплекс вируса восточного энцефаломиелита лошадей) и некоторых эпидемиологических и эпизоотологических характеристик вызываемого им заболевания.

Южноамериканский подтип вируса ВсЭЛ, представителем которого является вирус Мадариага, разделен на линии II, III и IV. Данный возбудитель был выделен от животных и человека в странах Южной и Центральной Америки, но не встречался (до недавнего времени) в странах бассейна Карибского моря [1].

Вирус Мадариага вызывает эпизоотические вспышки у лошадей и может инфицировать различные виды млекопитающих, включая крыс и летучих мышей, а также, возможно, птиц и рептилий [3–5]. Резервуаром возбудителя являются короткохвостые тростниковые мыши (*Zygodontomys brevicauda*). Доля серопозитивных животных составляет 8,7% [5].

В 2010 г. зарегистрировано ограниченное количество (13 случаев) заболеваний человека, причем все случаи с симптомами энцефалита выявлены во время вспышки в Дарьене (Панама) [3–5]. Характерной особенностью данной вспышки явилось то, что в ходе нее зарегистрирована одновременная циркуляция вирусов венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ) и Мадариага. Всего было выявлено 100 случаев заболевания с подозрением на инфицирование указанными вирусами, 19 человек были госпитализированы.

Результаты исследования, ранее проведенного в Перу, показали, что, несмотря на многократные зарегистрированные случаи выделения вируса Мадариага от лошадей, не было выявлено ни одного случая выделения возбудителя от человека [6]. Доля серопозитивных лиц была низкая [7]. При исследовании вспышки заболевания лошадей, вызванного виру-

сом Мадариага в Панаме в 1973 г., установлено, что ни один из 1700 обследованных лиц, проживавших в районе, где произошла эпизоотия, не был серопозитивным по отношению к вирусу Мадариага [8]. Однако во время эпидемической вспышки, вызванной вирусом Мадариага в Панаме в 2010 г., уже были зарегистрированы несколько случаев выделения возбудителя от зараженных людей. В большинстве случаев у них были отмечены признаки энцефалита [1]. Проведенные в это время в Панаме серологические исследования выявили наличие антител к вирусу Мадариага у 2–5% обследованных, что свидетельствует о протекании, наряду с клинически выраженной формой заболевания, бессимптомной инфекции [3–5]. Филогенетический анализ установил, что штаммы вируса Мадариага, выделенные во время вспышки 2010 г. в Панаме, были сходны с таковыми, выделенными там же от лошадей в 1984 и 1986 гг., и поэтому не могут рассматриваться как недавно завезенные штаммы [5].

Помимо проб, отобранных от людей, было проведено тестирование образцов крови мелких млекопитающих, собранных в 42 географических районах Панамы [5]. Пробы были исследованы на наличие вируснейтрализующих антител (ВНА) к вирусу Мадариага. Кроме этого, тестированию были подвергнуты образцы сывороток крови местных птиц. Уровень вирусемии определяли с помощью метода обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР РВ). Специфические антитела к вирусу Мадариага определяли с помощью иммуоферментного анализа и в реакции нейтрализации.

Была исследована кровь 32 летучих мышей, относящихся к 16 различным видам, 556 грызунов (12 видов) и 20 опоссумов (4 вида). Наибольшая доля серопозитивных животных (8,3%) выявлена среди короткохвостых тростниковых мышей (*Zygodontomys brevicauda*), у одной крысы была выявлена вирусемия [4, 5]. Из 159 исследованных образцов сывороток крови птиц различных видов вирус Мадариага, как и возбудитель ВЭЛ, выявлен не был. Среди исследованных 770 образцов сывороток крови человека 4,8% были серопозитивны по отношению к вирусу Мадариага и 31,5% по отношению к вирусу ВЭЛ. Антитела к вирусу Мадариага в основном были выявлены среди работников сельскохозяйственных ферм и рыбаков.

Векторами передачи возбудителя являются комары родов *Culex*, *Aedes* и *Psorophora*. Комары *Culex pedrofi* являются основным вектором передачи возбудителя в бассейне Амазонки, комары *Culex taeniopus* — в Панаме. Комары *Psorophora albigena* и особенно *Psorophora ferox* являются весьма активными по отношению к человеку [1].

Комары *Culex pedrofi* ранее не были выявлены в Гаити, однако там присутствуют другие виды комаров данного рода (*Culex atratus*, *Culex carcinophilus*, *Culex erraticus*, *Culex pilosus*), а также комары *Psorophora ferox*. Предполагается, что указанные виды комаров являлись основными векторами передачи вируса Мадариага во время эпидемической вспышки в 2015 г. в Гаити [1].

A. Y. Vittor с соавт. [5] оценили возможные факторы риска инфицирования вирусом Мадариага для населения эндемич-

Таблица 1. Факторы риска инфицирования вирусом Мадариага для населения эндемичных регионов [5]
Table 1. Risk factors of Madariaga virus infection in the population of endemic regions [5]

Фактор риска Risk factor	Характеристика показателя Factor characteristics	Количество обследованных Number of examined people	Доля серопозитивных лиц, % Proportion of seropositive people, %	P
Контакт с лошадьми Contacting horses	0–19 ч в нед. [*] 0–19 h a week [*]	775	4,4	0,041
	более 20 ч в нед. more than 20 h a week	19	21,1	
Посещение ферм Farming	нет [*] no [*]	372	1,9	0,013
	да yes	396	7,5	
Рыбная ловля Fishing	0–9 ч в нед. [*] 0–9 h a week [*]	775	4,5	0,027
	более 10 ч в нед. more than 10 h a week	10	20,0	
Наличие кустарника в радиусе 10 м от места проживания Shrubs within a ten-meter radius from the place of residence	нет [*] no [*]	542	1,3	0,003
	да yes	228	6,3	

Примечание. P — значимость различий для групп определенного фактора риска.

*Вариант сравнения.

Note. P—significance of differences for particular risk factor groups.

*Variant of comparison.

ных регионов. Оценка возможности инфицирования вирусом Мадариага проведена с помощью информационного критерия Акаике (an information criterion, AIC) [5]. Данные, представленные в таблице 1, определяют вероятные группы риска в эндемичных регионах.

Различия по тяжести заболевания, отмеченные при анализе вспышки в Панаме в 2010 г. и случаев заболевания в Гаити в 2015–2016 гг. [1], можно объяснить либо реальными различиями по патогенности для человека соответствующих штаммов, либо неодинаковой восприимчивостью населения Панамы и Гаити (возможно, за счет различного этнического состава).

Филогенетический анализ штаммов, выделенных от зараженных людей в Гаити, выявил, что штаммы относятся к III линии подтипа вируса ВсЭЛ, которая представляет изоляты из Центральной и Южной Америки. Время появления наиболее позднего общего предка для этой сублинии — 1939 г. (I_{95} : 1931–1948 гг.). В пределах данной линии новые изоляты из гаитянского кластера близки к изолятам, выделенным в Панаме. Время появления наиболее позднего общего предка для гаитянского кластера вируса Мадариага — декабрь 2013 г. (I_{95} : октябрь 2012 — январь 2015 г.), что соответствует времени интродукции вируса на территорию Гаити (вероятно, из Панамы). Оцениваемая скорость эволюции составляет $1,2 \times 10^{-4}$ нуклеотидных замен в год, что согласуется с данными, ранее полученными для вируса Мадариага [3].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о широком распространении вируса Мадариага на территории Гаити [6]. Результаты секвенирования геномной РНК возбудителя показали, что все выделенные изоляты принадлежат к одному и тому же кластеру, циркулировавшему в Панаме с октября 2012 по январь 2015 г. Полученные результаты свидетельствуют о проникновении вируса Мадариага из Панамы в Гаити, а также указывают на потенциальную возможность дальнейшего распространения возбудителя в страны Карибского бассейна или Северную Америку [9]. В 2007 г. в Европе

был зарегистрирован первый случай завозного ВсЭЛ, закончившийся гибелью заболевшего¹.

Таким образом, вирус Мадариага является эндемичным для регионов, привлекательных в плане туристического бизнеса. Нельзя исключить (по аналогии с лихорадкой Зика) появления завозных случаев этого заболевания в России. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют штаммы, относящиеся к генетической линии III подтипа вируса ВсЭЛ, распространенной в Центральной и Южной Америке.

Вклад авторов. *Т. Е. Сизикова* — анализ и обобщение данных литературы по эпидемиологическим и эпизоотологическим характеристикам заболевания, вызванного вирусом Мадариага, оформление рукописи; *В. Н. Лебедев* — анализ и обобщение данных литературы по таксономии вируса Мадариага как нового представителя комплекса ВсЭЛ; *С. В. Борисевич* — разработка дизайна исследования, редактирование и переработка рукописи.

Authors' contributions. *Tatyana E. Sizikova*—analysis and summarising of literature data on epidemiological and epizootological characteristics of the disease caused by Madariaga virus, formatting of the paper; *Vitaly N. Lebedev*—analysis and summarising of literature data on taxonomic characteristics of Madariaga virus as a new member of the eastern equine encephalomyelitis virus complex; *Sergey V. Borisevich*—elaboration of the study design, editing and revision of the paper.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. С. В. Борисевич является членом редакционного совета журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Sergey V. Borisevich is a member of the Editorial Council of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

¹ Man in coma after mosquito bite. BBC News; 2007. http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/scotland/edinburgh_and_east/7033203.stm

Литература/References

1. Lednicky JA, White SK, Mavian CN, El Badry MA, Telisma T, Salemi M, et al. Emergence of Madariaga virus as cause of acute febrile illness of children, Haiti, 2015–2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(1):e0006972. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006972>
2. Федоров ЮВ, Соляник РГ. *Биологические свойства и изменчивость вирусов лошадиных энцефаломиелитов*. Томск: Изд-во Томского университета; 1977. [Fedorov YuV, Solyanik RG. *Biological properties and variability of equine encephalomyelitis viruses*. Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta; 1977 (In Russ.)]
3. Arrigo NC, Adams AP, Weaver SC. Evolutionary patterns of eastern equine encephalitis virus in North versus South America suggest ecological differences and taxonomic revision. *J Virol*. 2010;84(2):1014–25. <https://doi.org/10.1128/JVI.01586-09>
4. Carrera JP, Forrester N, Wang E, Vittor AY, Haddow AD, López-Vergès S, et al. Eastern equine encephalitis in Latin America. *N Engl J Med*. 2013;369(8):732–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212628>
5. Vittor AY, Armien B, Gonzalez P, Carrera JP, Dominguez C, Valderrama A, et al. Epidemiology of emergent Madariaga encephalitis in a region with endemic Venezuelan equine encephalitis: initial host studies and human cross-sectional study in Darien, Panama. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(4):1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004554>
6. Turell MJ, O'Guinn ML, Dohm D, Zyzak M, Watts D, Fernandez R, et al. Susceptibility of Peruvian mosquitoes to Eastern equine encephalitis virus. *J Med Entomol*. 2008;45(4):720–5. [https://doi.org/10.1603/0022-2585\(2008\)45\[720:sopmte\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1603/0022-2585(2008)45[720:sopmte]2.0.co;2)
7. Aguilar PV, Robich RM, Turell MJ, O'Guinn ML, Klein TA, Huaman A, et al. Endemic Eastern equine encephalitis in the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(2):293–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.76.293>
8. Dietz WH Jr, Galindo P, Johnson KM. Eastern equine encephalomyelitis in Panama: the epidemiology of the 1973 epizootic. *Am J Trop Med Hyg*. 1980;29(1):133–40. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1980.29.133>
9. Blohm GM, Lednicky JA, White SK, Mavian CN, Márquez MC, González-García KP, et al. Madariaga virus: identification of a lineage III strain in Venezuelan child with acute undifferentiated febrile illness, in the setting of possible equine epizootic. *Clin Infect Dis*. 2018;67(4):619–21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy224>

Об авторах / Authors

Сизикова Татьяна Евгеньевна, канд. биол. наук. *Tatyana E. Sizikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Лебедев Виталий Николаевич, д-р биол. наук, проф. *Vitaly N. Lebedev*, Dr. Sci. (Biol.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН. *Sergey V. Borisevich*, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corr. Member of RAS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Поступила 15.05.2020

После доработки 01.06.2020

Принята к публикации 27.05.2020

Received 15 May 2020

Revised 1 June 2020

Accepted 27 May 2020