

КАК УДАЛОСЬ ОБУЗДАТЬ ДЕЛЬТА-ВАРИАНТ SARS-COV-2 В ЯПОНИИ. ЗАМЕНИТ ЛИ ЕЕ ОМИКРОН?

ТИХОНОВ Д.Г.

УДК 616.98(520)

<http://doi.org/10.33384/26587270.2021.06.02.01r>

Дельта-вариант SARS-Cov-2 (B.1.617) появился в штате Махараштра Индии к концу 2020 г. [1]. В настоящее время родословные этого варианта образуют 146 сублиний. ВОЗ 11 мая 2021 г. вариант B.1.167.2 SARS-Cov-2 объявил заслуживающим беспокойства (Variant of Concern, VOC) [2]. В соответствии с классификацией Nexstrain [3] Дельта-вариант имеет три филогенетических клада: 21.A, 21.I, 21.J. В настоящее время преобладающим в мире кладом стал 21J, отличительной особенностью которого является наличие мутации A394V в неструктурном белке nsp14. Вероятно, наличие этой мутации в кладе 21J позволило стать преобладающей линией Дельта-варианта SARS-Cov-2 по всему миру (см. рис. 1).

Пятая волна пандемии коронавируса в Японии резка пошла на убыль, и в настоящее время наблюдается небольшая заболеваемость (см. рис. 2) при единичных случаях смертности, в то время как в других странах наблюдается всплеск заболеваемо-

сти. «Японский феномен» вызвал живой интерес среди исследователей. Похожие явления резкого спада заболеваемости Covid-19 были отмечены и в других странах: Израиле, Новой Зеландии, Индии, Индонезии и др. В части стран это было вызвано массовой вакцинацией, но Дельта-вариант SARS-Cov-2 вызвал всплеск после стремительного падения заболеваемости в странах с высоким уровнем вакцинированного населения. Было установлено, что Дельта-вариант вируса приобрел способность уклонения от вакцинного иммунитета, благодаря мутациям в области S белка L452R и T478K [5].

Группа исследователей считает, что применение ивермектина может способствовать снижению заболеваемости Covid-19 и избыточной смертности [6]. 18 ноября 2021 г. в газете «Japan Times» была опубликована статья журналиста Osamu Tsukimori о гипотезе профессора Японского национального института генетики Ituro Inoue. Он считает, что Дель-

та-вариант SARS-Cov-2 накопил в Японии слишком много мутаций в неструктурном белке nsp14, в результате чего, вероятно, «самоликвидировался» [7]. Следует отметить, что в Японии преобладающей сублинией Дельта-варианта была AY.29 (см. рис. 2 а, б), которая имела мутацию V932A в области nsp3 белка, характерную только для региона [8]. Родословные сублинии вируса AY.29 стали преобладающими в Японии июне 2021 г. [8]. Известно, что nsp3 SARS-Cov-2 противодействует врожденному иммунитету хозяина, способствуя выживанию вируса [9]. Вероятно, мутация V932A японской сублинии Дельта-варианта коронавируса и массовая вакцинация населения способствовали резкому снижению заболеваемости (см. табл. 2 с, д). Следует отметить, что штамм AY.29, кроме Японии, нигде не получил широкого распространения.

Обузданию Дельта-варианта коронавируса в Японии посвящен ряд публикаций в реферируемых журналах. По данным Sayeed U.B. с соавт. [12], Imamura T. с соавт. [13], в этом сыграли роль:

1. Объявление премьер-министром Синдзо Абе чрезвычайного положения общенационального масштаба без локдауна, но с закрытием школ с 14 апреля по 25 мая 2021 г.

2. Внедрение ретроспективного кластерного подхода к обнаружению источников первичного очага инфекции и контактов с це-

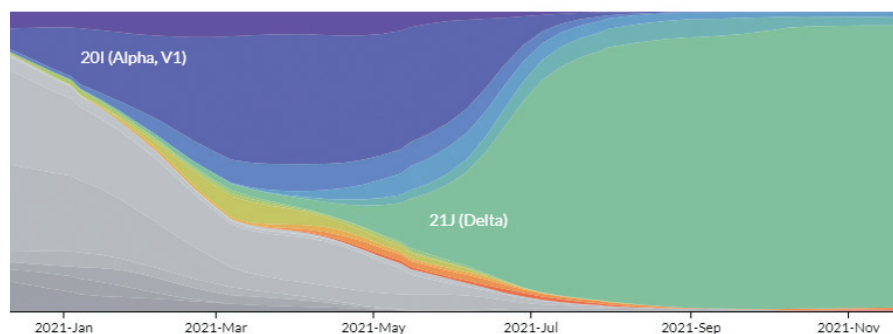


Рис. 1. Изменение кладов SARS-Cov-2 в глобальном масштабе в %. Частота клада 21J по состоянию на 27.11.2021 г. 94% [4]

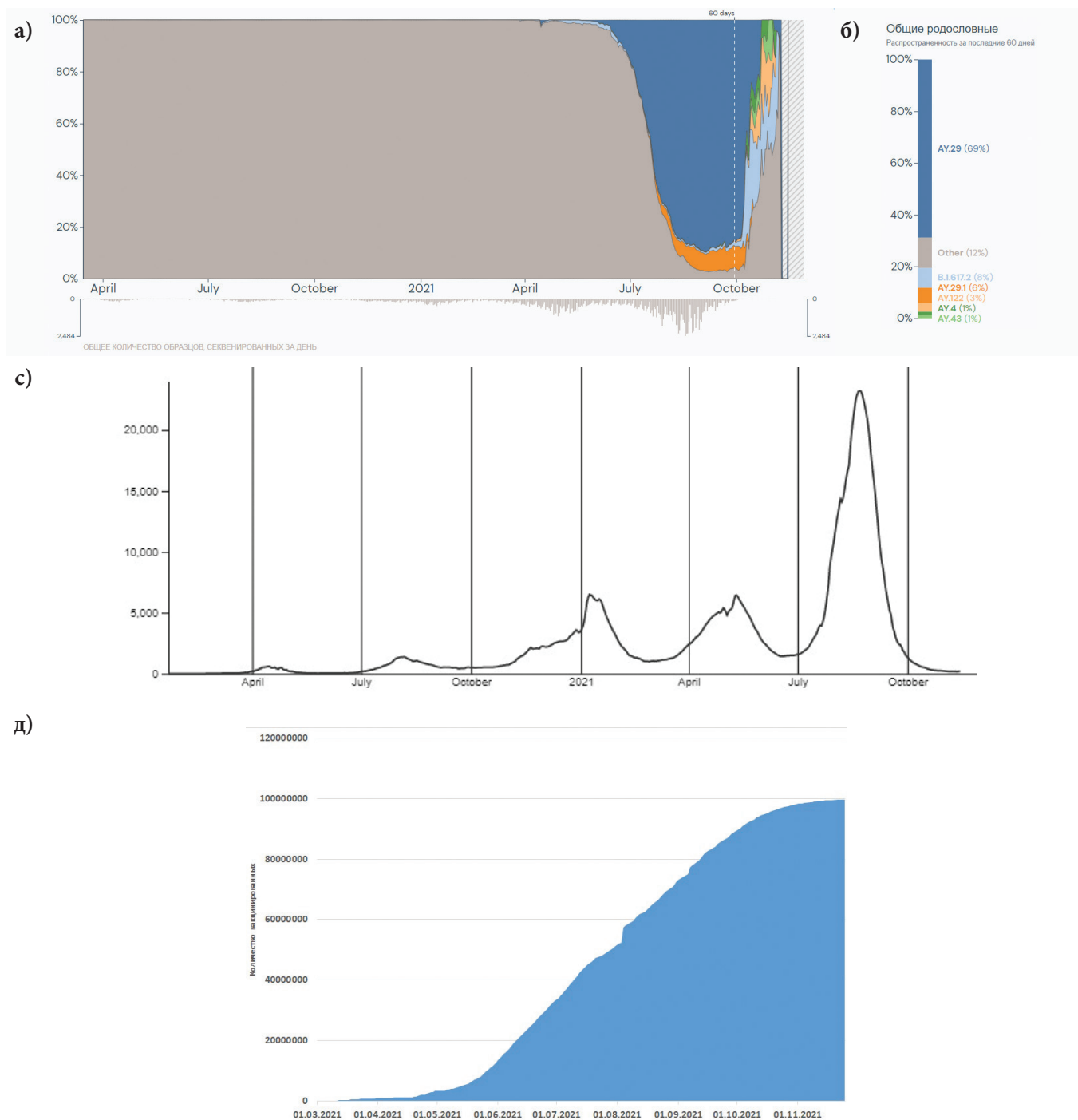


Рис. 2. Динамика частоты (а), соотношение линий родословных различных вариантов SARS-Cov-2 (б) и ежедневная заболеваемость Covid-19 в Японии (с) [10], количество вакцинированного населения Японии (д) (график построен нами на основе данных [11]). В пик пятой волны было вакцинировано свыше 50% населения, а к 25.11.2021 г. – 99,65 млн человек (79,1%) [11]

люю раннего принятия противоэпидемических мер (в отличие от южнокорейского подхода выявления очагов инфекции методом массового тестирования), созда-

ние группы кластерного реагирования с 536 консультативными центрами по всей стране.

3. Программа информирования населения с тремя С. Прави-

тельство Японии поощряло дистанционную работу, кроме того, было рекомендовано населению избегать поездок, воздержаться от посещения мест, обозначаемых

тремь С: закрытые пространства (closed spaces), места скопления людей (crowded places) и места тесного контакта (close-contact). Позднее рекомендовано отказаться от пения и громких разговоров (3С+).

4. Высококачественная и доступная всем система здравоохранения. С целью снижения контактов с больными на национальном уровне были скоординированы привлечение гостиниц для изоляции контактных лиц и легко больных, а для ухода за больными широко использовались больничные роботы.

5. Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии было выпущено приложение «СОСОА» для сотовых телефонов по отслеживанию контактов и инфицированных Covid-19. Приложение распознает приближение до 1 м и контакт не менее 15 минут с Covid-19 положительным пациентом, содержит инструкции и дает рекомендации, как поступить при различных ситуациях.

6. Здоровый образ жизни и традиции японского населения.

7. Высокий охват массовой вакцинацией.

Резкое снижение пятой волны заболеваемости Covid-19 в Японии, несомненно, объясняется комплексом факторов, сочетание которых привело к такому резкому спаду заболеваемости Covid-19. Нельзя исключить, что сублиния AY.29 Дельта-варианта вируса накопила слишком много мутаций в исправляющем ошибки неструктурном белке nsp14, и это снизило его потенциал вирулентности. Нельзя исключить определенную роль и ивермектина в снижении заболеваемости. В связи с этим следует отметить, что начиная с 7-го издания «Кон-

цепции лекарственного лечения Covid-19» Японского общества инфекционных болезней от 1 февраля 2021 г. в разделе «Другие противовирусные препараты против Covid-19» ивермектин перечислен как противовирусный препарат, который может использоваться для лечения Covid-19 [14]. Каков объем назначения ивермектина на догоспитальном этапе в Японии и как он повлиял на эпидемический процесс коронавирусной инфекции, остается неизвестным. Несомненно одно, что в переломе пятой волны эпидемии в стране играл роль комплекс факторов, в совокупности суммарный эффект которого пре-

взошел все ожидания. Будет ли в Японии следующая волна? В стране задействована эффективная система карантинного контроля в аэропортах. Во время Олимпийских игр в страну было занесено множество штаммов коронавируса, и ни один из них не получил широкого распространения среди населения [12].

Во всем мире вызывает опасение обнаруженный в начале ноября новый вариант B.1.1.529 (Омикрон) SARS-Cov-2. ВОЗ объявил его заслуживающим беспокойства 26 ноября 2021 г. (VOC) [15]. По состоянию на 30.11.21 база данных GISAID содержит 182 генома варианта Омикрон из

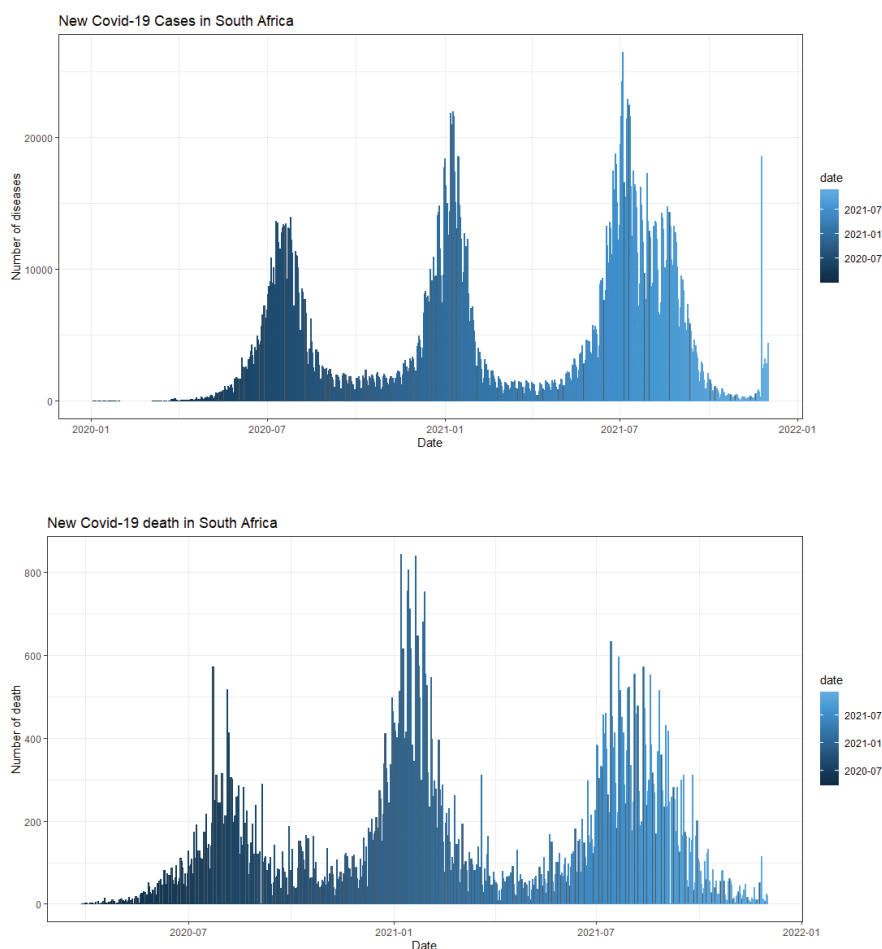


Рис. 3. Ежедневная заболеваемость и смертность от Covid-19 в ЮАР по состоянию на 1 декабря 2021 г. (данные ВОЗ [20])

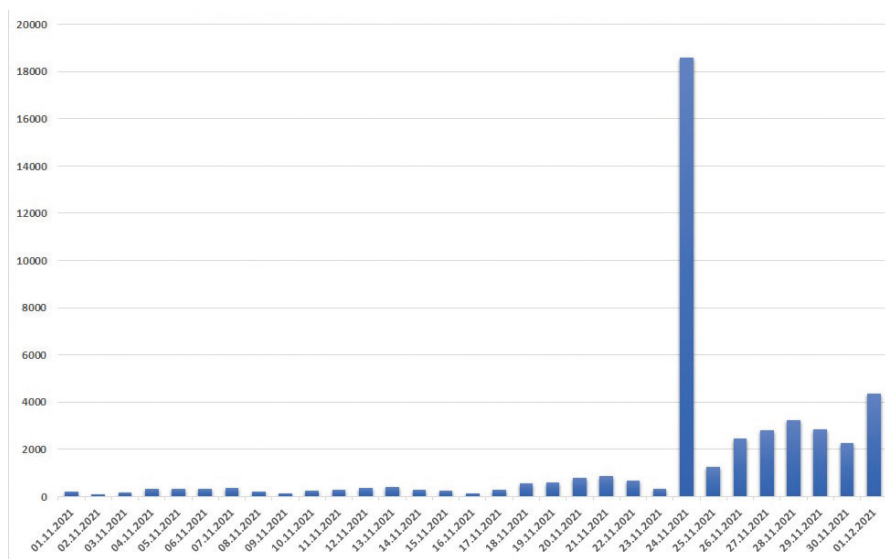


Рис. 4. Ежедневная заболеваемость COVID-19 в ЮАР за последний месяц (по данным ВОЗ [20])

14 стран. Самая ранняя дата взятия положительного образца – 9.11.2021 г. в Южной Африке [16]. Нами проведен анализ мутаций 177 геномов, полученных из базы данных GISAID с использованием веб-приложения «Covonarr» [17]. Согласно результатам исследования, один образец в среднем содержит 62 мутации, а всего во всех образцах обнаружено 224 разные мутации.

На сайте <https://covariants.org/> опубликованы мутации варианта Омикрон SARS-Cov-2. Согласно этим данным, новый вариант коронавируса в области спайкового белка имеет 35 не синонимичных мутаций, при этом всего 3 общие мутации с Дельта-вариантом вируса [18]. Наличие столь большого количества мутаций, несомненно, должно менять клиническую картину заболевания и целевых органов поражения. 28 ноября 2021 г. ВОЗ опубликовала Заявление, где отметила, что вплоть до настоящего времени нет ясности, является ли новый вариант SARS-Cov-2 более трансмиссивным, чем другие варианты,

включая Дельту, нет ясности и в определении тяжести его клинических проявлений. По предварительным данным, Омикрон может повысить повторные заражения переболевших Covid-19 [19]. В Заявлении от 26.11.2021 г. Техническая консультативная группа по эволюции вируса SARS-Cov-2 предположила наличие эволюционного преимущества нового варианта Омикрон по сравнению с другими вариантами, но вплоть до настоящего времени не обнаружены новые данные.

Мониторинг заболеваемости и смертности от Covid-19 населения ЮАР показывает умеренную тенденцию роста заболеваемости при отсутствии четкой картины роста смертности (см. рис. 3 и 4). Омикрон имеет мутацию (I42V) в области неструктурного белка nsp14, которая, по нашим данным, встречается в 93,2% из 177 анализируемых случаев. В составе Nsp14 кодируется 3'-5' экзонуклеаза, которая исправляет ошибки репликации и удаляет неправильно прикрепленные нуклеотиды. Установлено, что вирусы, лиш-

ные экзорибонуклеазной активности, подвержены летальным мутациям [21], а коронавирусы с дефицитом способности исправлять ошибки в процессе репликации либо нежизнеспособны, либо теряют способность адаптироваться, или вирулентность [22]. В связи с этим накопление мутации вируса в неструктурном белке nsp14 сможет нарушить его равновесие.

Таким образом, следует отметить, что обуздание Дельта-варианта SARS-Cov-2 в Японии, вероятно, запустило процесс угасания Дельта-варианта вируса и пандемии. Заменит ли Дельту Омикрон, вплоть до настоящего времени неизвестно. При испанке массовая смертность заболевших прекратилась через два года, но при вспышке испанки в Якутии в 1925 г. в некоторых наслегах умерло до 2% населения [23]. Если Омикрон заменит Дельту, то, вероятно, Covid-19 может превратиться в сезонную инфекцию, если большинство населения в мире будет вакцинировано или перенесет инфекцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferreira I.A.T.M. и др. SARS-CoV-2 B.1.617 Mutations L452R and E484Q Are Not Synergistic for Antibody Evasion // *J. Infect. Dis.* 2021. Т. 224. С. 989–994.
2. Mullen Julia L. и др. Hughes, and the Center for Viral Systems Biology outbreak.info. Available online: <https://outbreak.info/> (2020) [Электронный ресурс] // outbreak.info. 2020. URL: <https://outbreak.info/> (дата обращения: 25.11.2021).
3. Hadfield J. и др. NextStrain: Real-time tracking of pathogen evolution // *Bioinformatics.* 2018. Т. 34, № 23. С. 4121–4123.
4. Roemer C., Neher R. SARS-CoV-2 phylogeny [Электронный ресурс] // *Frequencies (colored by Clade)*. 2021.
5. McCallum M. и др. Molecular basis of immune evasion by the delta and kappa SARS-CoV-2 variants. // *bioRxiv Prepr. Serv. Biol.* 2021. Т. 8506. С. 1–14.
6. Chamie-Quintero J., Hibberd J., Scheim D. Sharp Reductions in COVID-19 Case Fatalities and Excess Deaths in Peru in Close Time Conjunction, State-By-State, with Ivermectin Treatments // *SSRN Electron. J.* 2021. № Ivm. С. 1–15.
7. Tsukimori O. What's behind the rapid disappearance of the delta variant in Japan? It could be self-extinction. // *The Japan Times.* Tokyo, 2021.
8. Abe T., Arita M. Genomic Surveillance in Japan of AY.29. A New Sub-lineage of SARS-CoV-2 Delta Variant with C5239T and T5514C Mutations // *medRxiv.* 2021.
9. Lei J., Kusov Y.Y., Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein // *Antiviral Res.* 2018. Т. 149. С. 58–74.
10. Latif A.A. и др. Japan Variant Report. outbreak.info [Электронный ресурс] // Hughes, and the Center for Viral Systems Biology. 2021. URL: <https://outbreak.info/location-reports?loc=JPN> (дата обращения: 28.11.2021).
11. Ritchie H. и др. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Электронный ресурс] // *Our World in Data.* 2020. URL: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=JPN> (дата обращения: 28.11.2021).
12. Sayeed U.B., Hossain A. How Japan managed to curb the pandemic early on: Lessons learned from the first eight months of COVID-19 // *J. Glob. Health.* 2020. Т. 10, № 2. С. 1–8.
13. Imamura T., Saito T., Oshitani H. Roles of Public Health Centers and Cluster-Based Approach for COVID-19 Response in Japan // *Heal. Secur.* 2021. Т. 19, № 2. С. 229–231.
14. 日本感染症学会. Covid-19 に対する薬物治療の考え方 第7版 (2021年2月1日) // 日本感染症学会. 2021. С. 1–16.
15. ВОЗ. Классификация варианта «омикрон» (B.1.1.529) как варианта вируса SARS-CoV-2, вызывающего обеспокоенность // *Заявление.* 2021.
16. Elbe S., Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health // *Glob. Challenges.* 2017. Т. 1, № 1. С. 33–46.
17. Mercatelli D. и др. Coronapp: A web application to annotate and monitor SARS-CoV-2 mutations // *J. Med. Virol.* 2021. Т. 93, № 5. С. 3238–3245.
18. Emma B. Hodcroft. CoVariants: SARS-CoV-2 Mutations and Variants of Interest [Электронный ресурс] // *CoVariants.* 2021. URL: <https://covariants.org/> (дата обращения: 02.12.2021).
19. WHO. Statements. 28.11.2021 [Электронный ресурс] // WHO. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/statements/28-11-2021-update-on-omicron> (дата обращения: 02.12.2021).
20. WHO. WHO COVID-19 Dashboard [Электронный ресурс] // Geneva: World Health Organization. 2020. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 02.12.2021).
21. Smith E.C. и др. Coronaviruses Lacking Exoribonuclease Activity Are Susceptible to Lethal Mutagenesis: Evidence for Proofreading and Potential Therapeutics // *PLoS Pathog.* 2013. Т. 9, № 8.
22. Graepel K.W. и др. Proofreading-deficient coronaviruses adapt for increased fitness over long-term passage without reversion of exoribonuclease-inactivating mutations // *MBio.* 2017. Т. 8, № 6. С. 1–16.
23. Тихонов Д. Арктическая медицина. Якутск: ЯНЦ СО РАН, 2010. 317 с.