

Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон — клиника, лечение, профилактика (обзор литературы)

Вечорко В. И.¹, Аверков О. В.¹, Зимин А. А.^{1, 2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15» Департамента здравоохранения Москвы. Москва; ²ФГБНУ «Научный центр неврологии». Москва, Россия

Несмотря на снижение уровня заболеваемости, на сегодняшний день проблема новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019) в глобальном масштабе остается актуальной. Среди вариантов вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) на сегодняшний день штамм Омикрон является доминирующим. Отличительными свойствами нового штамма являются более короткий инкубационный период (1-5 сут.), высокая контагиозность, относительно легкое течение заболевания, что связано с наибольшим среди всех вариантов вируса SARS-CoV-2 числом мутаций в геноме. Для нового штамма характерны симптомы поражения верхних дыхательных путей: насморк, выраженная боль в горле, чихание, реже — кашель, головная боль, слабость. Пероральные противовирусные препараты Паксловид и Молнупиравир эффективны для лечения при легкой и среднетяжелой формах COVID-19, в т.ч. на амбулаторном этапе медицинской помощи. При лечении пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми случаями COVID-19 по-прежнему эффективны кортикостероиды и блокаторы рецепторов интерлейкина-6, эффективность анти-SARS-CoV-2 моноклональных антител на сегодняшний день полностью не доказана. Вакцинация, особенно с применением бустерных доз, против SARS-CoV-2 является наиболее эффективным методом предотвращения и ликвидации COVID-19. Цель обзора — анализ литературы для определения ключевых аспектов профилактики, клиники и лечения нового варианта вируса SARS-CoV-2 Омикрон. В работе использованы источники из научных баз PubMed, eLibrary, MedRxiv, Google Scholar, опубликованных за пе-

риод с ноября 2021 по 25 февраля 2022гг, посвященных профилактике, диагностике и лечению COVID-19, вызываемой штаммом вируса SARS-CoV-2 Омикрон. В качестве ключевых слов использованы: «Омикрон/Omicron», «SARS-CoV-2», «COVID-19», «Omicron treatment». На основании анализа можно сделать вывод, что COVID-19, вызванная штаммом Омикрон, характеризуется относительно легким течением, однако из-за его высокой контагиозности данный штамм представляет существенную проблему вследствие избыточной нагрузки на амбулаторное и на стационарное звено здравоохранения, включая отделения реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: Омикрон, COVID-19, SARS-CoV-2.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/02-2022

Рецензия получена 02/04-2022

Принята к публикации 10/05-2022



Для цитирования: Вечорко В. И., Аверков О. В., Зимин А. А. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон — клиника, лечение, профилактика (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3228. doi:10.15829/1728-8800-2022-3228. EDN OJFOJM

New SARS-CoV-2 Omicron variant — clinical picture, treatment, prevention (literature review)

Vechorko V. I.¹, Averkov O. V.¹, Zimin A. A.^{1, 2}

¹City Clinical Hospital №15. Moscow; ²Research Center of Neurology. Moscow, Russia

Despite the decrease in the incidence rate, today the problem of a coronavirus disease 2019 (COVID-19) remains relevant on a global scale. Among the Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) variants, the Omicron is currently dominant. The differentiating properties of the Omicron variant are a shorter incubation period (1-5 days), high contagiousness, and a relatively mild course of the disease, which is associated with the highest number of genome mutations among all SARS-CoV-2 variants. The new variant is characterized by upper respiratory tract symptoms: rhinorrhea, severe sore throat, sneezing, less commonly cough, headache, and weakness. Oral antiviral drugs Paxlovid and Molnupiravir are effective for treating mild to moderate COVID-19, including in outpatients.

While corticosteroids and interleukin-6 receptor antagonists are still effective in treating patients with moderate to severe COVID-19, the effectiveness of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies has not yet been fully proven. Vaccination, especially booster doses, against SARS-CoV-2 is the most effective method of preventing COVID-19. The review purpose was to analyze the literature to determine the key aspects of prevention, clinical picture and treatment of a new SARS-CoV-2 Omicron variant. The work used publications for the period from November 2021 to February 25, 2022, dedicated to the prevention, diagnosis and treatment of COVID-19 caused by the Omicron variant from the following databases: PubMed, eLibrary, MedRxiv, Google Scholar. The following key words were used: «Omicron», «SARS-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zimin.alexej82@gmail.com

Тел.: +7 (909) 694-98-08

[Вечорко В. И. — к.м.н., доцент, главный врач, ORCID: 0000-0003-3568-5065, Аверков О. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-3010-755X, Зимин А. А.* — к.п.н., аналитик, н.с., ORCID: 0000-0002-9226-2870].

CoV-2”, “COVID-19”, “Omicron treatment”. The analysis showed that COVID-19 caused by the Omicron variant is characterized by a relatively mild course. However, due to high contagiousness, this variant poses a significant problem due to the excessive load on outpatient and inpatient healthcare, including intensive care units.

Keywords: Omicron, COVID-19, SARS-CoV-2.

Relationships and Activities: none.

Vechorko V.I. ORCID: 0000-0003-3568-5065, Averkov O.V. ORCID: 0000-0002-3010-755X, Zimin A.A.* ORCID: 0000-0002-9226-2870.

*Corresponding author:
zimin.alexej82@gmail.com

Received: 28/02-2022

Revision Received: 02/04-2022

Accepted: 10/05-2022

For citation: Vechorko V.I., Averkov O.V., Zimin A.A. New SARS-CoV-2 Omicron variant — clinical picture, treatment, prevention (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3228. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3228. EDN OJFOJM

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019, MedRxiv — бесплатный онлайн-архив и сервер распространения полных, но неопубликованных статей (препринтов) по медицинским, клиническим и смежным наукам о здоровье, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Вариант Омикрон имеет наибольшее количество мутаций среди идентифицированных на данный момент штаммов вируса SARS-CoV-2, “вызывающих беспокойство” (Variants of Concern).
- Значительно более короткий (1-5 сут.), чем у других штаммов вируса SARS-CoV-2 инкубационный период и высокая контагиозность — отличительные черты варианта Омикрон.

Что добавляют результаты исследования?

- Мутации в структуре нового штамма повышают вирулентность возбудителя и способствуют уклонению от иммунитета, сформированного как вследствие перенесенного заболевания, так и в результате вакцинации.
- У вакцинированных лиц сохраняется риск заболеть COVID-19, вызванной штаммом Омикрон, но в более легкой форме, чем у непривитых.

Key messages

What is already known about the subject?

- The Omicron has the highest number of mutations among the SARS-CoV-2 variants of concern identified.
- Significantly shorter (1-5 days) incubation period and high contagiousness are the hallmarks of the Omicron variant.

What might this study add?

- Mutations of the Omicron variant increase its virulence and contribute to the immune evasion, formed as a result of the disease, and as a result of vaccination.
- Vaccinated individuals remain at risk of COVID-19 caused by the Omicron variant, but in a milder course than those who are not vaccinated.

Введение

С конца 2019г продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). За этот период вирус распространился по всему миру с общим числом заболеваний >430 млн и летальными исходами в количестве >5,9 млн случаев (данные на 25 февраля 2022г)¹. Благодаря крупномасштабным научным исследованиям, проводимым по всему миру, а также накопленному клиническому опыту, были разработаны подходы к профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Эти подходы отражены в международных² и российских рекоменда-

циях по профилактике, диагностике и лечению данного заболевания³ и нашли свое применение в клинической практике. Заболеваемость COVID-19 как в России, так и во всем мире меняется волнообразно. С начала января 2022г отмечается пятая “волна” заболеваемости COVID-19, для которой характерен резкий рост с максимальными за весь период пандемии абсолютными значениями числа заболевших. Эту “волну” связывают с распространением нового варианта вируса SARS-CoV-2 Омикрон.

Штамм SARS-Cov-2 Омикрон (B.1.1.529) впервые был выявлен 9 ноября 2021г в ЮАР, а 26 ноября 2021г Всемирная организация здравоохранения

¹ COVID-19 Coronavirus pandemic <https://www.worldometers.info/coronavirus> (25.02.2022).

² Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (21.01.2022).

³ Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Версия 15. <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossiitverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19> (22.02.2022).

(ВОЗ) причислила его к вариантам вируса, “вызывающим беспокойство”⁴.

К февралю 2022г штамм Омикрон стал доминирующим в большинстве стран. На 25 февраля 2022г распространенность варианта Омикрон в Европе и Северной Америке составляла 93-99%, в России >70% (рисунок 1)^{5, 6}. Первый случай заражения штаммом В.1.1.529 в России зафиксирован в начале декабря 2021г⁷.

В настоящее время становится очевидным, что вариант Омикрон существенно отличается от предыдущих вариантов SARS-CoV-2 по ряду ключевых характеристик.

Методологические подходы

Проведен анализ работ из научных баз PubMed, eLibrary, MedRxiv, Google Scholar, за период с ноября 2021 по 25 февраля 2022г, посвященных изучению диагностики, лечению и профилактике штамма вируса SARS-CoV-2 Омикрон. В качестве ключевых слов использованы: “Омикрон/Omicron”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Omicron treatment”.

MedRxiv — бесплатный онлайн-архив и сервер распространения полных, но неопубликованных статей (препринтов) по медицинским, клиническим и смежным наукам о здоровье. Препринты — это предварительные отчеты о работе, не прошедшие экспертную оценку⁸.

Несмотря на ограничения использования ресурсов, упомянутые на главной странице Medrxiv, материалы, размещенные на этом сервисе, находят широкое применение как для оригинальных исследований, так и для обзоров литературы, систематических обзоров и метаанализов [1-4]. Это может быть объяснено тем, что в период пандемии COVID-19 стремительно изменяется ситуация в методах профилактики, диагностики и лечения заболевания. В связи с острой необходимостью в актуальной информации об эпидемиологии, диагностике, лечении и профилактике нового штамма SARS-CoV-2 Омикрон в данном обзоре значительную часть источников составили статьи, размещенные на сервере MedRxiv.

⁴ Классификация варианта “омикрон” (В.1.1.529) как варианта вируса SARS-CoV-2, вызывающего беспокойство. [https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (26.11.2021).

⁵ Relative Variant Genome Frequency per Region. <https://www.gisaid.org/hcov19-variants> (25.02.2022).

⁶ Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> (25.02.2022).

⁷ Ворошилов Д. В. В России обнаружили первые случаи заражения омикрон-штаммом. <https://www.rbc.ru/society/06/12/2021/61ade65b9a794742c0bcc473> (06.12.2021).

⁸ About medRxiv. <https://www.medrxiv.org/content/about-medrxiv> (04.02.2022).

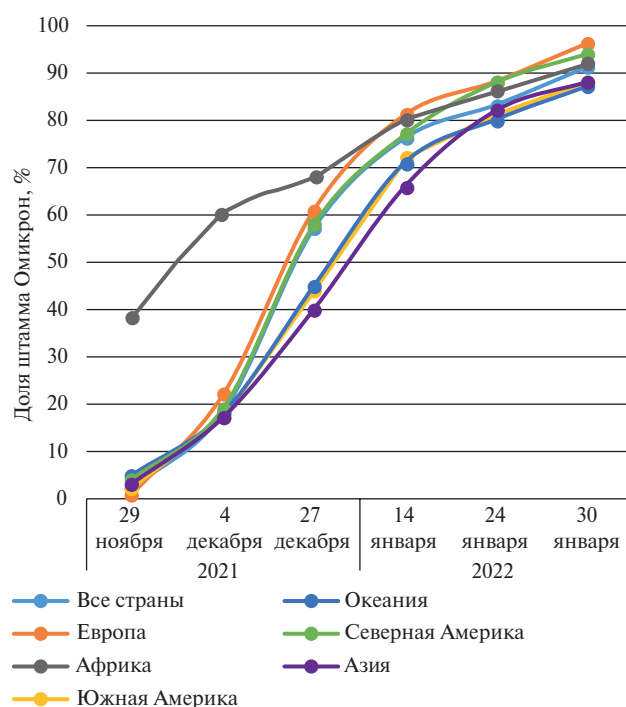


Рис. 1 Доля штамма Омикрон в общем числе случаев COVID-19 (Relative Variant Genome Frequency per Region. <https://www.gisaid.org/hcov19-variants>, с адаптацией).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Возбудитель. Генетические особенности варианта Омикрон

Коронавирусы — это положительные одноцепочечные крупные оболочечные рибонуклеиновую кислоту (РНК)-содержащие вирусы [5, 6]. Вариант Омикрон представляет собой не один штамм, а семейство из трех: ВА.1, ВА.2 и ВА.3. Сублинии ВА.1, ВА.2 и ВА.3 различаются между собой настолько же сильно, насколько далеки между собой варианты Альфа, Бета, Гамма и Дельта по параметрам вирулентности, скорости распространения внутри организма и способности подавлять иммунитет (рисунок 2). Штамм ВА.1 является наиболее крупной сублинией, обнаруженной в большинстве стран мира, в настоящее время на него приходится 90-99% случаев в Европе и Северной Америке. Сублиния ВА.2, в целом, менее распространена в мире, но преобладает в Дании, Непале, на Филиппинах, имеет незначительное присутствие в Индии, Великобритании и некоторых других странах. Третий штамм, ВА.3, еще не получил глобального распространения, на его долю приходится не более нескольких сотен случаев⁴.

По состоянию на 30.11.2021г штамм Омикрон содержит >180 вариантов генома⁹. Согласно последним

⁹ Haseltine WA. Birth Of The Omicron Family: BA.1, BA.2, BA.3. Each As Different As Alpha Is From Delta. <https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2022/01/26/birth-of-the-omicron-family-ba1-ba2-ba3-each-as-different-as-alpha-is-from-delta/?sh=4b65d70f3da9> (26.01.2022).

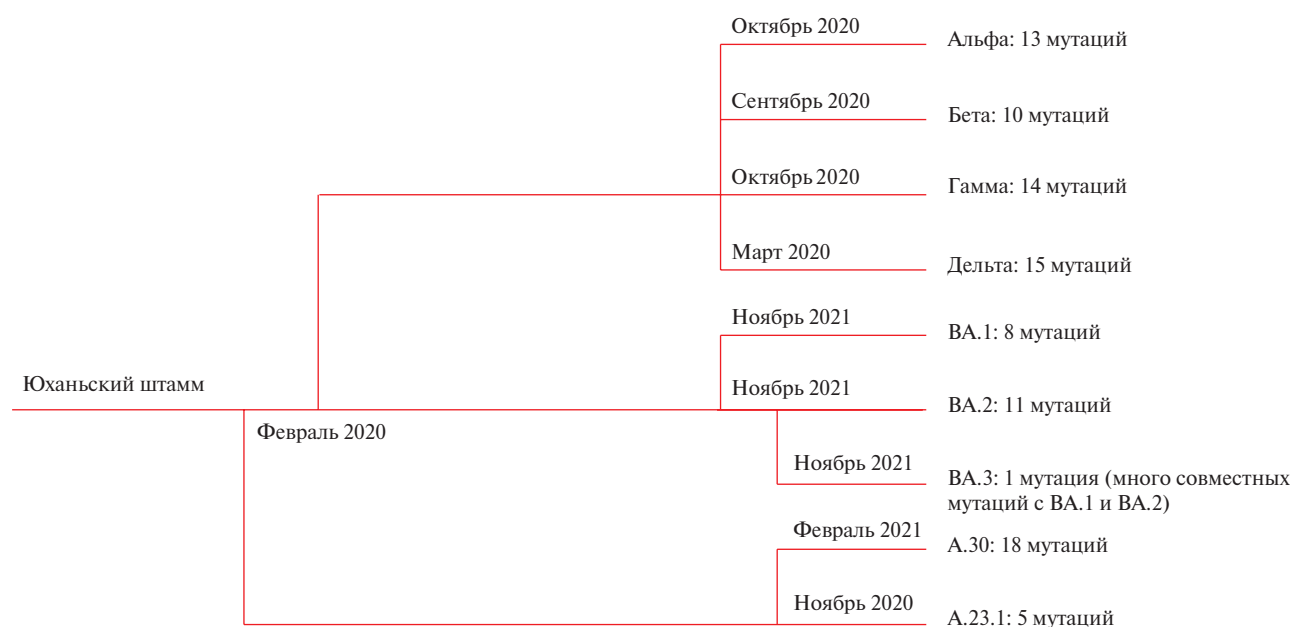


Рис. 2 Взаимоотношение между основными вариантами вируса, “вызывающими беспокойство”, семейства SARS-CoV-2 в процессе эволюции вируса. Для каждого варианта указано количество уникальных мутаций, отличающих сублинии вируса. Адаптировано из [14].

данным, вариант Омикрон имеет >35 уникальных мутаций в области спайкового белка (S-белок) и всего 3 общие мутации с Дельта-вариантом вируса [7]. Таким образом, вариант Омикрон на сегодняшний день имеет наибольшее число мутаций среди всех вариантов вируса SARS-CoV-2, Наличие этих мутаций повышает вирулентность возбудителя и способствует уклонению от иммунитета¹⁰, сформированного как вследствие перенесенного заболевания, так и в результате вакцинации [8]. У нового штамма коронавируса Омикрон есть несколько отличий:

1. Значительно более короткий, чем у других штаммов вируса SARS-CoV-2 инкубационный период. По предварительным данным, он составляет от 1 до 5 сут. vs 6–8 сут. у предыдущих мутаций коронавируса¹¹.

2. Высокая контагиозность. По сравнению с штаммом дельта, Омикрон передается в семь раз быстрее¹², при этом носитель вируса может быть заразным уже в первые сут. после инфицирования [9].

3. Предположительно более легкое течение заболевания. Однако этот факт может быть частично связан с более молодым средним возрастом пациентов, имеющих, соответственно, меньшую коморбидность [10].

4. Вакцинированные имеют риск заболеть COVID-19, вызванной штаммом Омикрон, но предположительно в более легкой форме, чем непривитые — риск попасть в больницу для вакцинированных в пять раз меньше, чем у непривитых [11].

Эпидемиология

По состоянию на 20 января 2022г вариант Омикрон был обнаружен в 171 стране во всех шести регионах ВОЗ.

Штамм Омикрон характеризуется более быстрым распространением по сравнению со штаммом Дельта и быстро вытесняет Дельту по всему миру. Имеются убедительные доказательства способности нового штамма уклоняться от имеющегося иммунитета как после перенесенного заболевания, так и после вакцинации¹³. Однако требуются дальнейшие исследования относительно способности вируса уклоняться от иммунитета в объяснении динамики передачи инфекции. В то время как линия BA.1 ранее была самой доминирующей, в последнее время тенденции из Индии, Южной Африки, Соединенного Королевства и Дании предполагают, что BA.2 увеличивается пропорционально.

Тенденции в эпидемиологии заболевания демонстрируют отсутствие связи между заболеваемостью, госпитализацией и смертностью по сравнению с предыдущими волнами пандемии. Вероятно, это связано с меньшей способностью штамма Омикрон вызывать тяжелый инфекционный процесс в организме человека. В то же время ряд ис-

¹⁰ Hodcroft E. Covariants. <https://covariants.org> (24.02.2022).

¹¹ WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. World Health Organization. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (26.11.2021).

¹² World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2> (12.02.2022).

¹³ Haseltine WA.

следований показывают, что эффективность имеющихся вакцин в большей степени выражается в защите от развития тяжелого течения болезни, но не от непосредственного заражения вирусом и развития заболевания в легкой форме^{14, 15}.

Предполагается, что если большинство населения в мире будет вакцинировано или перенесет COVID-19 штаммом Омикрон, сменившим вариант Дельта, то вероятно, COVID-19 может постепенно перейти в разряд сезонных инфекций¹⁶ [12].

Особенности патогенеза при заражении вариантом Омикрон

Течение COVID-19 представляет собой многоэтапный процесс, началом которого служит проникновение вируса SARS-CoV-2 через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева в организм человека, внедрение вируса или его патогенных элементов внутрь клетки с последующим размножением [13]. При условии достаточной дозы инфицирующего агента и длительности воздействия наблюдается поражение целевых органов — легких, пищеварительного тракта, сердца, почек, т.е. органов, клетки которых активно экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2.

Главной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких. Прежде всего, в них происходит внедрение и репликация вируса SARS-CoV-2, высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки с последующим поражением выше указанных органов-мишеней. При массивном поражении развивается местный и генерализованный ответ в виде воспалительного (цитокинового) “шторма”, нарушения коагуляции [6, 14-17].

При этом COVID-19 оказывает существенное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы. В результате воздействия патогенных факторов, обладающих провоспалительным, токсическим, прокоагулянтным и другими эффектами, возможна декомпенсация имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и других.

Показано, что частота ССЗ и цереброваскулярной патологии была значимо выше среди пациен-

тов с COVID-19, чем у пациентов с другими заболеваниями. При этом наличие только ССЗ не связано с более высоким риском заражения COVID-19, однако ассоциировано с большим риском осложнений в случае присоединения инфекции [18].

Дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19 является пожилой возраст. Было показано, что критическим возрастом больных, при превышении которого существенно повышается риск неблагоприятного исхода COVID-19, является 70 лет [19, 20].

Особенностью нового варианта вируса, отличающей его от всех предыдущих вариантов, является эндосомальный путь проникновения в клетку.

Однако в случае заражения вариантом Омикрон патологический процесс идет по другому сценарию. Экспериментально доказано, что Омикрон по сравнению с вариантом Дельта и так называемым “диким” штаммом (Wuhan-Hu-1) обладает большей тропностью к эпителию носовой полости и бронхов, но более низкой к альвеолоцитам человека. Кроме того, для Омикрона характерно преобладание ускоренной репликации в верхних дыхательных путях, а также снижение способности к слиянию вирусной и клеточной мембран, что, в итоге, объясняет повышенную контагиозность вируса и, в то же время, более легкое течение заболевания¹⁷ [21-23].

Исследователями из Гонконгского университета было обнаружено, что вариант Омикрон воспроизводится в бронхах человека в 70 раз быстрее, чем штамм Дельта [24]. Другой особенностью вариантов Дельта и Омикрон вируса SARS-CoV-2 является их способность связываться с молекулами порфирина и гемоглобина с последующим разрушением гема, что в дальнейшем приводит к респираторному дистресс-синдрому и коагулопатии [25].

Знание этих фаз развития заболевания представляется весьма важным, поскольку фармакологические вмешательства на любой из этих стадий способны замедлить развитие болезни [26].

Клиника

Как показано выше, вариант Омикрон обладает большим количеством мутаций, с этим связаны не только существенные различия в патогенезе, но и в клинической картине заболевания¹⁸.

Исследования на животных подтвердили, что при инфицировании Омикроном наблюдается меньше клинических признаков и более легкое течение заболевания [27, 28]. Вирусная нагрузка в тканях легких

¹⁴ UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing: Update on hospitalization and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf (31.12.2021).

¹⁵ WHO Overview. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant/ 21 January 2022/ [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states) (21.01.2022).

¹⁶ UK Health Security Agency.

¹⁷ Brown J, Zhou J, Peacock T, et al. The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows enhanced replication in human primary nasal epithelial cells; <https://www.gov.uk/government/publications/imperial-college-london-omicron-vs-delta-replication-19-december-2021/imperial-college-london-omicron-vs-delta-replication-19-december-2021> (19.12.2021).

¹⁸ Там же.

также ниже у животных, инфицированных Омикроном, по сравнению с Дельта-штаммом или диким вариантом в обеих моделях животных. Однако при сравнении больных со штаммами Дельта и Омикрон по возрасту, полу, количеству сопутствующих заболеваний и выраженности симптомов на момент постановки диагноза, значимых различий не выявлено [29, 30].

У первых пациентов, у которых в ноябре 2021г в Южной Африке был идентифицирован новый штамм SARS-CoV-2, отмечались очень легкие симптомы без потребности в кислородной поддержке. Однако не во всех странах развитие заболевания шло аналогичным путем. В США, а также в Великобритании и других европейских странах наблюдается другой сценарий. Возможно, относительно легкое течение COVID-19, вызванного штаммом Омикрон, связано с тем, что у большинства населения Южной Африки на момент пика активности нового штамма сохранился высокий уровень активности иммунной системы после первых трех волн заболевания¹⁹.

Обобщая данные различных исследований, следует отметить, что при заражении штаммом Омикрон характерными признаками являются симптомы поражения верхних дыхательных путей: насморк, выраженная боль в горле, чихание, реже — кашель, головная боль, слабость. При этом потеря вкуса и обоняния, обладавшая ранее высокой специфичностью, стала менее значимой для клинической диагностики заболевания [31, 32].

Вышеприведенная информация согласуется с результатами крупного исследования, в котором участвовало >52 тыс. пациентов с вариантом Омикрон и ~17 тыс. с вариантом Дельта. Доказано, что новый штамм ассоциируется с более легким течением заболевания. При заражении вариантом Дельта отношение шансов (ОШ) в потребности проведения интенсивной терапии составило 4,6; частоты использования искусственной вентиляции легких — 23,0; количества летальных исходов — 14 в сравнении с вариантом Омикрон [10].

Диссоциация между глобальным количеством госпитализаций и смертельных исходов подтверждает относительно легкое течение заболевания несмотря на высокий уровень обращаемости за медицинской помощью.

Влияние на иммунитет после предшествующей инфекции и вакцинации

В соответствии с технической сводкой ВОЗ, опубликованной 23 декабря 2021г, уклонение от иммунитета после перенесенной инфекции или вакцинации играет важную роль в быстром росте заболеваемости COVID-19, вызванной штаммом Омикрон²⁰. Многочисленные исследования позво-

ляют сделать вывод, что в 70-80% случаев заражения вариантом SARS-CoV-2 Омикрон сохранялся клеточный иммунитет у тех, кто ранее был инфицирован другими штаммами SARS-CoV-2 и/или ранее вакцинирован [33-37]. Активный клеточный иммунитет по отношению к штамму Омикрон снижает риск развития тяжелого течения заболевания и смерти и, вероятно, снижает уровень госпитализации на фоне ранее перенесенной COVID-19 [38].

В то же время, метаанализ, проведенный Netzl A, et al. [39], показал свойство штамма Омикрон нейтрализовать антитела к возбудителю. Более выраженное снижение иммунной защиты наблюдалось в ситуации, когда антитела вырабатывались в результате предшествующей COVID-19 (20-кратное снижение) в отличие от случаев, когда иммунитет был инициирован сочетанием перенесенного COVID-19, ассоциированного со штаммом Омикрон, с вакцинацией (7-кратное снижение). Снижение титров антител к Омикрону способствовало повышенному риску повторного заражения.

Риск заражения вариантом Омикрон на фоне ранее перенесенного COVID-19 оценивается в 5,4 раза выше (95% доверительный интервал (ДИ): 4,87-6,00) по сравнению с вариантом Дельта²¹. Относительный риск для невакцинированных составил 6,36 (95% ДИ: 5,23-7,74) и вакцинированных — 5,02 (95% ДИ: 4,47-5,67). В итоге, защита от заражения Омикроном после ранее перенесенной COVID-19 составляет 19%²². Таким образом, повышенный риск повторного заражения связан с отсутствием вакцинации. Кроме того, как показано в работах исследователей из Дании, Израиля, Южной Африки бессимптомное течение предшествующей COVID-19 было ассоциировано с более высоким риском повторного заражения^{23, 24, 25}. На данный момент нет

²¹ Ferguson N, Ghani A, Cori A, et al. Growth and immune escape of the Omicron in England. Imperial College London (16-12-2021). doi: 10.25561/93038.

²² WHO Report (2021). Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529). [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states) (21.01.2022).

²³ UK Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) Infection Survey, characteristics of people testing positive for COVID-19, UK: 19 January 2022; <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveycharacteristicsofpeopletestingpositiveforcovid19uk/latest#reinfections-with-covid-19-uk>. (19.01.2022).

²⁴ Statens Serum Institut. Re-infections are now part of the Danish State Serum Institute's daily monitoring. <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2021/reinfektioner-indgar-nu-i-statens-serum-instituts-daglige-overvagning> (15.12.2021).

²⁵ Israeli Ministry of Health. Coronavirus in Israel — general picture. <https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general?tileName=dailyReturnSick> (22.02.2022).

¹⁹ WHO Overview.

²⁰ UK Health Security Agency.

данных о риске повторного заражения Омикроном после предшествующего заражения Омикроном²⁶. Исследователями из Катара показано, что защита после предшествующей инфекции эффективна в 56% случаев при заражении вариантом Омикрон и в 90% при вариантах Альфа, Бета или Дельта [40].

Профилактика. Вакцинация

Профилактика вакцинами против SARS-CoV-2 является наиболее эффективным методом предотвращения и ликвидации COVID-19, что подтверждается более низкой смертностью в странах с высоким уровнем вакцинации [26, 41].

Исследования в Великобритании, Шотландии и Дании выявили снижение эффективности вакцины против инфекции Омикрон, при этом доказана более высокая эффективность вакцинации при использовании бустерных доз [36, 42, 43].

ПЦР (полимеразная цепная реакция)-диагностика

Омикрон не оказывает существенного влияния на диагностическую точность обычно используемых ПЦР и экспресс-тестов для обнаружения антигенов, одобренных ВОЗ для использования в чрезвычайных ситуациях. Однако большинство зарегистрированных вариантов последовательностей в геноме штамма Омикрон включают делецию в гене, кодирующем S-белок, которая может вызывать ложноотрицательный результат в некоторых анализах ПЦР. Поскольку данное свойство генома штамма Омикрон получает все большее распространение, включая все последовательности подлинности варианта ВА.2, скрининговые анализы на основе ПЦР требуют настройки и проверки точности исследования и внимания к интерпретации результатов в отношении данного штамма [44-46].

Лечение

Как указано выше, в течении заболевания существует несколько критических точек — попадание возбудителя внутрь организма, контакт вируса с клетками-мишенями больного, процесс репликации вируса, развитие вирусемии, гиперкоагуляции и чрезмерной иммунной реакции в виде “цитокинового шторма”, что в дальнейшем может привести к поражению органов-мишеней, а при тяжелом течении заболевания — к полиорганной недостаточности. Целью лечения и профилактики является фармакологическое воздействие как можно на большее число из этих этапов [26].

Оценка эффективности применения моноклональных антител, разработанных против SARS-CoV-2, выявляет противоречивые данные. Эксперименты на животных доказывают защитную и тера-

певтическую активность в отношении SARS-CoV-2, включая B.1.351 и B.1.1.529, в то время как клинические исследования не представили убедительных данных в отношении штамма Омикрон [47].

В других исследованиях показано, что вариант вируса Омикрон устойчив к сочетанию имдевимаба и казиривимаба, но чувствителен к сотровимабу, который предотвращает уклонение вируса от иммунной защиты как вышеупомянутого, так и предыдущих штаммов SARS-CoV-2 [48]. Hu YF, et al. также подтвердили эффективность сотровимаба на основании лабораторных данных и клинических показателей [49].

Согласно последним данным, кортикостероиды и блокаторы рецепторов интерлейкина-6 по-прежнему эффективны при лечении людей с тяжелыми случаями COVID-19²⁷.

Другой группой препаратов, разработка которых была начата еще до распространения штамма Омикрон, являются противовирусные препараты. В декабре 2021г FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило противовирусный препарат для перорального применения Паксловид, сочетающий нирматрелвир и ритонавир. Препарат подавляет репликацию вируса за счет нарушения процессинга его белков [50]. Препарат эффективен для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей >12 лет с массой тела от 40 кг, имеющих высокий риск прогрессирования тяжелой формы COVID-19 и летального исхода [26].

Новым противовирусным препаратом является Молнупиравир. Его применение в дозировке 1600 мг/сут. в течение 6 дней является эффективным и безопасным. Доказано сокращение периода достижения РНК-негативности при использовании Молнупиравира, снижение риска госпитализации и смерти до 50% (p=0,0012) только при легкой и средней степени тяжести COVID-19, при этом отмечается хорошая переносимость препарата и отсутствие клинически значимых побочных эффектов [4, 50].

Риск госпитализации

Несмотря на более легкое течение и относительно небольшую долю госпитализаций на 1 тыс. заболевших, крайне высокая вирулентность варианта Омикрон приводит к многократному росту заболеваемости в абсолютных цифрах, превышающих показатели предыдущих штаммов. В итоге это приводит к избыточной нагрузке на амбулаторное и стационарное звено здравоохранения, включая отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)²⁸.

²⁷ WHO Overview.

²⁸ UK Health Security Agency.

²⁶ UK Health Security Agency.

В то же время в исследованиях, проведенных в конце 2021г, приводятся противоречивые данные относительно уровня госпитализаций. Сообщается, что при заражении вариантом Омикрон наблюдается снижение риска госпитализации на 75% по сравнению с вариантом Дельта. Ранняя оценка риска госпитализации в Южной Африке показала ОШ=0,2 (95% ДИ: 0,1-0,3) для варианта Омикрон по сравнению с вариантом Дельта [51] с поправкой на возраст, пол, реинфекцию, вакцинацию и сопутствующие заболевания. В шотландском исследовании скорректированное ОШ составило 0,32 (95% ДИ: 0,19-0,52)²⁹. Канадское исследование сообщает, что риск госпитализации или смерти был на 65% ниже, отношение рисков (ОР)=0,35 (95% ДИ: 0,26-0,46) [52]. В исследовании, проведенном в Калифорнии, сообщается о скорректированном ОР госпитализации =0,48 (95% ДИ: 0,36-0,64) [11]. В британском исследовании сообщается о скорректированном ОР госпитализации =0,55 (95% ДИ: 0,51-0,59) [53].

Длительность госпитализации

По данным большинства исследователей продолжительность госпитализации в случае заражения вариантом Омикрон (ВА.1) значительно короче, чем при Дельта-штамме (B.1.617.2), средняя разница длительности госпитализации составляет 4 сут. [16, 30].

Степень тяжести и прогноз

В клинических исследованиях показано достоверное и клинически значимое снижение тяжести течения заболевания при заражении вариантом Омикрон. Это было подтверждено в исследованиях, проводимых в различных странах мира: Шотландии³⁰, Великобритании^{31, 32}, Канаде [52], США [11].

В исследовании, включавшем ретроспективный анализ и сравнение >14 тыс. заболевших штаммом Омикрон и >560 тыс. Дельта-вариантом, обнаружено снижение ОР обращения за медицинской помощью в отделения неотложной помощи: ОР=0,3 (95% ДИ: 0,28-0,33), госпитализации: ОР=0,44 (95% ДИ: 0,38-0,52), госпитализации в ОРИТ: ОР=0,16 (95% ДИ: 0,08-0,32).

Для анализа исходов заболевания было проведено исследование на выборке >52 тыс. пациентов с подтвержденным штаммом Омикрон и >16 тыс. с Дельта-штаммом [11]. Показана большая вероятность положительных клинических исходов для штамма Омикрон по сравнению со штаммом Дельта. Так, ОР последующей госпитализации составило 0,48 (95% ДИ: 0,36-0,64), госпитализации в ОРИТ: ОР=0,26 (95% ДИ: 0,10-0,73), летального исхода: ОР=0,01 (95% ДИ: 0,01-0,75) для случаев заражения Омикроном по сравнению с вариантом Дельта. Схожие данные получены исследователями из Канады: ОР госпитализации составляет 0,35 (95% ДИ: 0,26-0,46), смерти — 0,11 (95% ДИ: 0,06-0,19) для штаммов Омикрон и Дельта, соответственно [52].

Несмотря на небольшой риск тяжелого течения заболевания и летального исхода, высокий уровень вирулентности штамма Омикрон, в целом, приводит к значительному росту числа госпитализаций.

Заключение

Таким образом, штамм Омикрон вируса SARS-CoV-2 быстрыми темпами стал доминирующим вариантом. Отличительными свойствами нового штамма являются более короткий инкубационный период (1-5 сут.), высокая контагиозность и относительно легкое течение заболевания. Существенные отличия возбудителя связаны с наибольшим среди всех вариантов вируса SARS-CoV-2 числом мутаций в геноме. Течение заболевания при заражении вариантом Омикрон, как правило, протекает значительно легче. В целом для нового штамма характерны симптомы поражения верхних дыхательных путей: насморк, выраженная боль в горле, чихание, реже — кашель, головная боль, слабость. Пероральные противовирусные препараты Паксловид и Молнупиравир целесообразно использовать для лечения COVID-19 при легком и среднетяжелом течении заболевания, в т.ч. на амбулаторном этапе медицинской помощи. Согласно последним данным, кортикостероиды и блокаторы рецепторов интерлейкина-6 по-прежнему эффективны при лечении пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми случаями COVID-19. Целесообразность применения моноклональных антител, разработанных против SARS-CoV-2, на сегодняшний день полностью не доказана. Вакцинация, особенно с применением бустерных доз, против SARS-CoV-2 является наиболее эффективным методом предотвращения и ликвидации COVID-19.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

²⁹ Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, et al. Severity of omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland. <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/severity-of-omicron-variant-of-concern-and-vaccine-effectiveness> (22.12.2021).

³⁰ Israeli Ministry of Health.

³¹ Brown J, Zhou J, Peacock T, et al.

³² WHO Report (2021).

Литература/References

- Namazova-Baranova LS, Sadeki N, Efendieva KE. New Evidence on the Evolution of the COVID-19 Pandemic: A Literature Review. *Pediatric pharmacology*. 2021;18:314-9. (In Russ.) Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н., Эфендиева К.Е. Новые данные по эволюции пандемии COVID-19: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18:314-9. doi:10.15690/pf.v18i4.2299.
- Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, et al. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020;11:51-64. doi:10.1038/s41467-020-18982-9.
- Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *MedRxiv*. 2021 (Jun 17, 2021). doi:10.1101/2021.06.17.21258639.
- Singh AK, Singh A, Singh R, et al. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102329. doi:10.1016/j.dsx.2021.102329.
- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-90. doi:10.1002/jmv.25707.
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
- Chen J, Wang R, Gilby NB, et al. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model*. 2022;62(2):412-22. doi:10.1021/acs.jcim.1c01451.
- Torjesen I. COVID-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*. 2021;375:n2943. doi:10.1136/bmj.n2943.
- Pearson C, Silal S, Li M, et al. Bounding the levels of transmissibility & immune evasion of the Omicron variant in South Africa. *MedRxiv*. 2021. (December 21, 2021). doi:10.1101/2021.12.19.21268038.
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399:1303-12. doi:10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
- Lewnard JA, Hong VX, Patel M, et al. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. *MedRxiv*. 2022. doi:10.1101/2022.01.11.22269045.
- Araf Y, Akter F, Tang YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825-32. doi:10.1002/jmv.27588.
- Tikhonov DG. How the delta variant of SARS-COV-2 was curbed in Japan. Will Omicron replace it? *Siberian Research*, 2021;2(6):6-10. (In Russ.) Тихонов Д.Г. Как удалось обуздать дельта-вариант SARS-COV-2 в Японии. Заменит ли ее Омикрон? *Сибирские исследования*. 2021;2(6):6-10. doi:10.33384/26587270.2021.06.02.01r.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
- Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):E372. doi:10.3390/v12040372.
- Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32. doi:10.1080/22221751.2020.1746199.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic noncommunicable diseases during the COVID-19 pandemic. Expert consensus of the National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
- Drapkina OM, Drozdova LYu, Avdeev SN, et al. Provision of outpatient medical care to patients with chronic diseases subject to dispensary observation during the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3172. (In Russ.) Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Авдеев С.Н. и др. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3172. doi:10.15829/1728-8800-2021-3172.
- Vechorko VI, Averkov OV, Grishin DV, et al. NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as tools for assessing the outcomes of severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3103. (In Russ.) Вечорко В.И., Аверков О.В., Гришин Д.В. и др. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3103. doi:10.15829/1728-8800-2022-3103.
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;10.1111/jgh.15047. doi:10.1111/jgh.15047.
- Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*. 2022;603(7902):715-20. doi:10.1038/s41586-022-04479-6.
- Suzuki R, Yamasoba D, Kimura I, et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature*. 2022;603(7902):700-5. doi:10.1038/s41586-022-04462-1.
- Meng B, Ferreira IATM, Abdullahi A, et al. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape, infectivity and cell-cell fusion. *BioRxiv*. 2021. (January 13, 2022). doi:10.1101/2021.12.17.473248.

25. Willet BJ, Grove J, MacLean OA, et al. The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism. *MedRxiv*. 2022. (January 3, 2022). doi:10.1101/2022.01.03.21268111.
26. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin to Disrupt Respiratory Function and Escape Immunity. *ChemRxiv*. 2022. (January 24, 2022). doi:10.26434/chemrxiv-2021-dtpv3-v11.
27. Drożdżał S, Rosik J, Lechowicz K, et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resistance Updates*. 2021;59:100794. doi:10.1016/j.drug.2021.100794.
28. Abdelnabi R, Foo CS, Zhang X, et al. The omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant of concern does not readily infect Syrian hamsters. *BioRxiv*. 2021. (December 26, 2021). doi:10.1101/2021.12.24.474086.
29. Ryan KA, Watson RJ, Bewley KR, et al. Convalescence from prototype SARS-CoV-2 protects Syrian hamsters from disease caused by the Omicron variant. *BioRxiv*. 2021. (December 26, 2021). doi:10.1101/2021.12.24.474081.
30. Cedro-Tanda A, Gómez-Romero L, de Anda-Jauregui G., et al. Early genomic, epidemiological, and clinical description of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Mexico City. *MedRxiv*. 2022. (February 7, 2022). doi:10.1101/2022.02.06.22270482.
31. Bhattacharyya RP, Hanage WP. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARSCoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022;386:e14. doi:10.1056/NEJMp2119682.
32. Pritchard E, House T, Studley R, et al. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. *MedRxiv*. 2022. (February 4, 2022). doi:10.1101/2022.01.18.22269082.
33. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet*. 2022;399(10323):437-46. doi:10.1016/S0140-6736(22)00017-4.
34. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. SARS-CoV-2 T cell responses are expected to remain robust against Omicron. *BioRxiv*. 2021. (December 14, 2021). doi:10.1101/2021.12.12.472315.
35. De Marco L, D'Orso S, Pirronello M, et al. Preserved T cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant indicates continued protection in vaccinated individuals. *BioRxiv*. 2021. (December 30, 2021). doi:10.1101/2021.12.30.474453.
36. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, et al. SARS-CoV-2 spike T cell responses induced upon vaccination or infection remain robust against Omicron. *MedRxiv*. 2021. (December 26, 2021). doi:10.1101/2021.12.26.21268380.
37. Redd AD, Nardin A, Kared H, et al. Minimal cross-over between mutations associated with Omicron variant of SARS-CoV-2 and CD8+ T cell epitopes identified in COVID-19 convalescent individuals. *BioRxiv*. 2021. (December 6, 2021). doi:10.1101/2021.12.06.471446.
38. May DH, Rubin BER, Dalai SC, et al. Immunosequencing and epitope mapping reveal substantial preservation of the T cell immune response to Omicron generated by SARS-CoV-2 vaccines. *MedRxiv*. 2021. (December 20, 2021) doi:10.1101/2021.12.20.21267877.
39. Netzl A, Tureli S, LeGresley E, et al. Analysis of SARS-CoV-2 Omicron Neutralization Data up to 2021-12-22. *BioRxiv*. 2021. (December 31, 2021). doi:10.1101/2021.12.31.474032.
40. Pulliam J, van Schalkwyk C, Govender N. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *MedRxiv*. 2021. (December 2, 2021). doi:10.1101/2021.11.11.21266068v2.
41. Altarawneh H, Chemaitelly H, Tang P, et al. Protection afforded by prior infection against SARS-CoV-2 reinfection with the Omicron variant. *MedRxiv*. 2022. (January 5, 2022). doi:10.1101/2022.01.05.22268782.
42. Nesteruk I, Rodionov O. How dangerous is omicron and how effective are vaccinations? *MedRxiv*. 2022. (January 27, 2022). doi:10.1101/2022.01.27.22269909.
43. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *MedRxiv*. 2021. (December 28, 2021). doi:10.1101/2021.12.28.474333.
44. Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med*. 2022;386:494-6. doi:10.1056/NEJMc2119270.
45. Scott L, Hsiao NY, Moyo S, et al. Track Omicron's spread with molecular data. *Science*. 2021;374(6574):1454-5. doi:10.1126/science.abn4543.
46. Borges V, Sousa C, Menezes L, et al. Tracking SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 dissemination: insights from nationwide spike gene target failure (SGTF) and spike gene late detection (SGTL) data, Portugal, week 49 2020 to week 3 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(10):2100131. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100130.
47. Chen Z, Zhang P, Matsuoka Y, et al. Extremely potent monoclonal antibodies neutralize Omicron and other SARS-CoV-2 variants. *MedRxiv*. 2022. (January 12, 2022). doi:10.1101/2022.01.12.22269023.
48. Ikemura N, Hoshino A, Higuchi Y, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant escapes neutralization by vaccinated and convalescent sera and therapeutic monoclonal antibodies. *MedRxiv*. 2021. (December 13, 2021). doi:10.1101/2021.12.13.21267761.
49. Hu YF, Hu JC, Chu H, et al. In-Silico Analysis of Monoclonal Antibodies against SARS-CoV-2 Omicron. *Viruses*. 2022;14(2):390. doi:10.3390/v14020390.
50. Zinatizadeh MR, Zarandi PK, Zinatizadeh M, et al. Efficacy of mRNA, adenoviral vector, and perfusion protein COVID-19 vaccines. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112527. doi:10.1016/j.biopha.2021.112527.
51. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res*. 2022;1-3. doi:10.1038/s41422-022-00618-w.
52. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, et al. Early estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity based on a matched cohort study, Ontario, Canada *Medrxiv*. 2021. (December 24, 2021). doi:10.1101/2021.12.24.21268382.
53. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F et al., Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. *MedRxiv*. (December 14, 2021). doi:10.1101/2021.12.14.21267615.