

Омикрон

Симеон А. Гълъбов и Ангел С. Гълъбов

Пролетта на 2022 година сякаш даде глътка въздух на хората, притиснати от безпрецедентните санитарни мерки в коронавирусната пандемия COVID-19. Досадните ограничения в по-голямата част от света, включително и у нас, бяха отменени, а броят на заразените, починалите и тежко болните спадна. Нещо повече, хората сякаш набързо забравиха за опасността от SARS-CoV-2, още повече, че в Украйна започна война и новините за сражения, бомбардировки и убити замениха реговните утринни сводки за заразени, ваксинирани и починали. Дали обаче чувството за победа над вируса не е измамно?

Вариантът **Omicron** (B.1.1.529), установен за първи път в Южна Африка (ЮАР) на 24 ноември 2021, заля постепенно цялото земно кълбо и вече доминира като главен причинител на пандемията COVID-19. Световната здравна организация (СЗО) означава този вариант на SARS-CoV-2 като Омикрон – 15-та буква в гръцката азбука, състояща се от 24 буквени знака – **омикрон**. Никъде не е обяснено защо е избрана 15-та буква, още повече, че предишният вариант на вируса е означен и известен като **делта** (**Делта**), 4-та буква в гръцката азбука. Вероятно, СЗО е регистрирала слабо разпространени варианти на коронавируса, означаващи в интервала 4-та – 15-та буква на гръцката азбука. Известно е, че СЗО не използва буквите **v** (**nu**) (13-та) и **x** (**xi**) (23-та), за да избегне конфузия с английската дума „new“ и китайското фамилно име „Xi“.

Известно е, че вариантът Омикрон се размножава около 70 пъти по-бързо от

варианта Делта в бронхите, но че причиняваните от него заболявания са значително по-малко тежки от заболяванията, причинявани от Делта и предшестващите го варианти на SARS-CoV-2. Това свойство се дължи на факта, че Омикрон слабо или изобщо не прониква по-дълбоко в тъканите на белия дроб – в разклоненията на бронхите, включително бронхиолите и алвеолите.

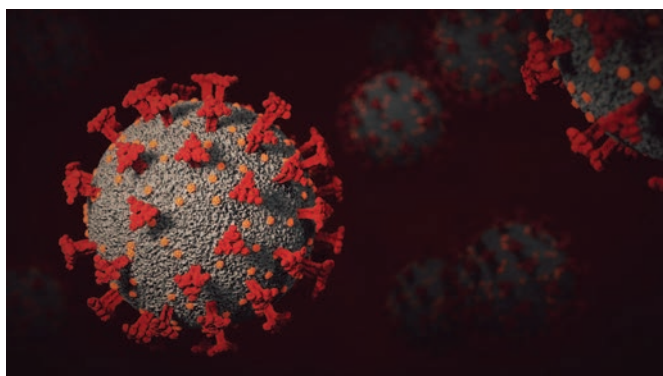
Доказано е, че Омикрон има общо 60 мутации в сравнение с изходния SARS-CoV-2 (Wuhan, 2019) и следващите го варианти. 32 от мутациите на Омикрон засягат протеина на шипчетата (S). Този протеин, както е известно, е главната мишена на антителата, продуцирани в хода на заболяването и на повечето от създадените ваксини. Голяма част от тези мутации не се срещат в другите щамове на SARS-CoV-2. Това са 30 аминокиселинни замени, три малки делеции (мутации в генома с изтриване на част от него) и една инсерция (мута-

ция в генома с вмъкване на нова част) в молекулата на протеина в сравнение с изходния вариант (Wuhan 2019). Една от тези мутации е намерена в коронавируса HCoV-229E, причинител само на леки инфекции на носните ходове (инфекциозен ринит, хрема). Има доказателства, че Омикрон се размножава интензивно и предимно в горните дихателни пътища, оттук и способността му да се разпространява бързо и в големи мащаби.

Установено е, че самият вариант Омикрон (означаван като BA.1) има два подварианта BA.2 и BA.3, в които са установени многобройни мутации. За отбелязване е, че оригиналният Омикрон и BA.2 притежават 32 еднакви мутации, но наред с това 28 различни. Има основания подвариантът BA.2 да получи ново име в гръцката азбука.

Разглеждайки варианта Омикрон във връзка с тежестта на предизвиканото от SARS-CoV-2 заболяване, довело до смъртта на 5 829 356 души (от 411 553 140 случая заболяли от COVID-19) в глобален мащаб за периода от началото на 2020 година досега (т.е. за близо 26 месеца), при около 35 000 в България, следва да се отговори на няколко въпроса:

1. Установена ли е способност за често рекомбиниране на генома на Омикрон с РНК на други коронавируси – стъпка към инфектиране на нови клетъчни типове и скок към други биологични видове?



Коронавирусът SARS-CoV-2 се превърна в един от символите, белязали началото на XXI век. Дали скоро ще го забравим?

2. Повечето заразени индивиди изработват вирус-неутрализиращи антитела и чрез имунната си система блокират навлизането на вируса в клетките – тези лица боледуват леко, но при част от заразените това не става и те имат тежко протичащо белодробно заболяване. Така ли е при Омикрон?

3. Какъв е афинитетът на Омикрон към **рецептора ACE-2 (angiotensin-converting enzyme-2)**, разположен на повърхността на клетките-гостоприемници в бронхиалното дърво и съдовете на бронхиолите и алвеолите (ACE-2 се



Академик Ангел Гълъбов, г.м.н е специалист по вирусология. Основател на Балканското дружество по микробиология. Председател на Българското микробиологично дружество. Активен член на International Society for Antiviral Research. Автор на 320 публикации и 39 патента и изобретения. Преподавател във висши училища, ръководител на 21 докторанта.



Симеон Гълъбов е завършил средното си образование в 29 СУ „Кузман Шапкарев“, София. Студент в Медицинския факултет на Медицинския университет – София.

експресира и в епителните клетки на червото, бъбреците и кръвоносните съдове)? Това е базата за свързване на коронавируса с клетъчната мембрана и проникване в клетките на цилиндричния ресничест епител и съдовете на бронхиолите и алвеолите.

4. Използва ли Омикрон **ензима фурин** от гостопориетника – обилен в респираторния тракт?

5. Способен ли е Омикрон да предизвика т. нар. **цитокининова буря**, представляваща усилване на имунния отговор, включително с λ -интерферон, което води до увреждане на много органи и смърт?

6. Налице ли е т. нар. **фосфолипиден синдром**, причиняващ увреждане на тъканите, особено на кръвоносните съдове, с резултат образуване на автоантитела, т.е. развитие на вирус-индуцирани автоимунни процеси?

Не са налице данни за Омикрон относно посочените характерни ефекти на SARS-CoV-2. Клиничните прояви при инфекция с Омикрон – изразено по-леки и със засягане главно на горните дихателни пътища – изискват изследвания в това направление. Вероятно те са стартирани и резултати ще се очакват в бъдеще. Съществена особеност на Омикрон е силно увеличеният дял на безсимптомните инфекции, достигащ 80 – 90% от инфектираните.

Така описаните процеси (No. 1 – 6) определят клиниката при „класическия“ COVID-19 – затруднено дишане (диспнея), постепенно усилваща се кашлица, постепенно повишаване на температурата, умора, болки в мускулите, коронавирусна пневмония, сърдечно-съдов шок. При инфекцията с Омикрон е налице хрема, гърлобол, главоболие, умора, рядко кашлица, рядко повишена температура, няма загуба на мирис, няма дис-

пнея (чувство за недостиг на въздух).

Независимо от подчертаното доминиране на Омикрон в България според изследванията с PCR, един от водещите наши специалисти доказва единствено варианта Делта. при всички починали. Тази информация се нуждае от значителни по обхват и брой данни, получени от проучвания, проведени от водещи клиничко-епидемиологични групи в глобален мащаб.

По въпроса за ваксинапрофилактиката при Омикрон.

Доказано е, че ваксините са главното оръжие за профилактиката срещу COVID-19. Познати са четири подхода за създаването на ваксини срещу причинителя на COVID-19 SARS-CoV-2:

(1) Използване на информационна (и) РНК за протеина S – ваксините на Pfizer/BioNTech, Moderna, CureVac и др. Голямо предимство на този тип ваксини е, че те съдържат онези вирусни компоненти, които имунната система да разпознае – т.е. „ваксинираната“ клетка да имитира естествено заразената с вирус клетка. Нова технология позволява заместването на иРНК с наночастици, натоварени с вирусен генетичен материал.

(2) Векторни ваксини, използващи като вектори агеновируси, вирус морбили и др. Тези ваксини действат чрез двувъзвраща ДНК (вместо РНК), носеща необходимата за клетката генетична инструкция – AstraZeneca с (вектор маймунски агеновирус), Johnson&Johnson, Спутник V (с вектори човешки агеновируси 5 и 29), Merck/Pasteur, Sinovac и др.;

(3) Протеинови ваксини, основани на S протеина (целия или част от него),



Масовата ваксинация е основно средство за борба с пандемията

на тялото на вируса (нуклеокапсид) – Novavax, GSK, „Вектор“ и др.;

(4) Живи атенюирани ваксини (подготвяни в Турция, Индия, Китай).

По отношение на Омикрон фирмите – продуценти на ваксини, реагираха веднага с:

(а) получаване на информация за ефективност на техните ваксини към новопоявилите се вариант. Засага този период на събиране достоверна информация не е приключен – така например за Pfizer/BioNTech бе посочен март 2022 г.

(б) адаптиране на съответните ваксини за ефективност към Омикрон;

(в) разработване на нови ваксини активни срещу Омикрон. Засага препоръчана е добавката с бустерна доза, за да се постигне ефективността от две инжекции, ефективни при грутите варианти на SARS-CoV-2.

Друг ключов аспект в етиотропната борба със заболяването е лечението. То има различни измерения и агенти, сред които се откроява приложението на химиотерапевтици, т.е. инхибитори на вирусната репликация. Първоначалните успехи в това направление бяха свързани



През изминалата година предпазните маски излязоха от болниците и се настаняха навсякъде – по улиците, в училищата, автобусите и влаковете. Дали ще се върнат обратно?

с вещества, разработвани още преди пандемията. Две от тях – **Remdesivir** (phosphoramidate 1'-cyano-substituted adenosine nucleotide) и **Favipiravir** (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine-carboxamide), показва значителен клиничен ефект, прилагани инжекционно в ранните етапи на инфекцията – когато SARS-CoV-2 се реплицира активно. През последните месеци се появиха и две вещества за перорално въвеждане (в таблетна форма): (1) **Molnupiravir** (ribonucleoside prodrug of

N-hydroxycytidine), разработен от Merck, и (2) **Paxlovid** на Pfizer (комбинация от Nirmatrelvir и анти-HIV съединението ritonavir в малка доза). Установено бе, че Paxlovid намалява хоспитализациите с 89%, а Molnupiravir с 59%.

За Molnupiravir бе доказано, че въвежда мутации във вирусния геном в хода на репликацията. Метаболит на лекарството се хваща от вирусния ензим РНК-зависима РНК полимераза и го включва във вирусния геном, причинявайки голям брой грешки, поради което вирусът не може да преживее. При Paxlovid се доказва, че потиска ензим, необходим за процеса вирусен протеин (3Cl) да достигне финалната си функционална форма.

По теория тези лекарства би следвало да са ефективни срещу всички познати варианти на SARS-CoV-2, включително срещу Омикрон. Изследователите се нуждаят

от достоверна клинична информация, въпреки първите данни за ефективност на **Molnupiravir** спрямо вариантите Делта и Омикрон. Все пак стои въпросът дали **Molnupiravir** генерира мутации в корона вирусния геном, водещи до поява на нов вариант? Тази възможност засега се отхвърля въз основа на лабораторни проучвания, показващи, че при тези мутации патогенността на вируса отслабва. Друг проблем е възможната поява на лекарствено-резистентни мутанти.

Има основания да се твърди, че комбинацията от ваксини и антивирули е и ще бъде важна стъпка в борбата с пандемията COVID-19, включително срещу вихреция се в момента Омикрон, който носи мутации, придаващи му размножителни предимства, съответно по-висока трансмисивност. Така на 17.01.2022 г., т.е. само близо два месеца след откриването му в Южна Африка (26.11.2021 г.), са регистрирани 125 милиона инфекции дневно в целия свят. Тази му характеристика определя повечето хоспитализации, които създават големи проблеми на здравеопазната система на много страни. Макар и причинител на по-леки заболявания, вариантът Омикрон може да засегне фатално лицата с увреждания (сърдечно-съдови и др.).

Ако погледнем в бъдещето, след достигане на пиковите на пандемията с Омикрон, последвани от намаляващи до ниски нива на вирусна трансмисия, не може да се изключи поява на нови варианти на SARS-CoV-2, които биха били по-вирулентни от Омикрон. Смята се, че след омикроновата вълна COVID-19 ще се върне, но пандемията – не. При спазване на задължителни



Вариантът Омикрон се разпространява бързо, но заболяването преминава сравнително леко



Дали Омикрон ще бъде последният удар на пандемията COVID-19 или ще се появят и нови варианти на вируса?

те епидемиологични мерки за защита, ваксиниране, обхващащо 70% от населението на земята, плюс прилагане на антивирусни химиотерапевтици, експерти са на мнение, че острата фаза на пандемията COVID-19 ще приключи до края на 2022 г. ■