

Локдаун за последно или до безкрай?

25-и март 2021 г.

ГЕОРГИ К. МАРИНОВ¹

¹*Department of Genetics, Stanford University, Stanford, California 94305, USA*

Миналата седмица по медиите беше отразена новината, че в ЕС се планира да се въведат “ваксинационни паспорти” до лятото, които да дават права за неща като свободно пътуване на вече ваксинираните срещу SARS-CoV-2. Но и не само на тях – такива документи ще се издават и на вече прекаралите COVID, което ще може да бъде установено и удостоверено чрез тестване за наличие на антитела. Някак си между другото беше споменато, че това ще важи само в рамките на 180 дена от положителен такъв тест, нещо, в значението на което въобще не беше задълбано в никой от материалите по темата, които аз лично видях. А то беше най-важната новина в цялата тази история.

От началото на пандемията повечето доктори и учени, изявяващи се в медийното пространство, упорито се придържат към принципа, че лошите новини трябва да се подават на обществото бавно и полека с малка лъжичка, вместо да се каже истината, такава каквато е, и да се действа на база реалистично разбиране на фактите и рисковете. Защо това е така и какви са последиците от него е отделна дълга тема, важното в момента е, че тук имаме класически пример за това явление.

Както вече би трябвало да добре известно, SARS-CoV-2 е седмият коронавирус, заразяващ хората. Най-близкият до него друг такъв вирус, SARS-CoV-1, причиняваше тежко заболяване, много подобно на COVID, но с няколко пъти по-висока смъртност (CFR = 10%; за това повече по-долу), но беше елиминиран успешно в рамките на около година след появата си в края на 2002 г. и началото на 2003 г. MERS е още по-опасен вирус (CFR = 35%), ендемичен при камилите в Близкия изток и от време на време прескачащ върху хората (плюс едно огнище в Южна Корея през 2015 г.); той не е елиминиран, но не е особен проблем тъй като не се предава лесно от човек на човек.

Останалите четири човешки коронавируса – 229E, OC43, HKU1 и NL63 (HCOVs/ccCOVs) – са широко разпространени и обикновено причиняват обикновени настинки. Поради което досега не им се обръщаше особено внимание, тъй като се считаха за безобидни, но това не означава, че за тях не се знаеше нищо преди да се появи SARS-CoV-2. Един от добре известните за тях преди да почне пандемията факти беше, че имунитетът към тези вируси е краткотраен, и всеки ги хваща многократно през живота си. Който въпрос беше, разбираемо, преразгледан след нейното начало от няколко изслед-

вания, и те стигнаха до същите изводи – средно човек прекарва тези вируси десет и повече пъти през живота си, въпреки че на практика 100% от популацията е заражена с тях за първи път още в ранна детска възраст¹.

Въпреки тези много добре известни факти и въпреки че след като това е общо свойство за тези четири вируса, следователно естествено е да се очаква то да важи и за SARS-CoV-2, от самото начало на пандемията по медиите се говореше за достигане на “стаден имунитет” благодарение на това, че вече заразените са имунизирани, за това как реинфекциите са “изключително редки” и пр. И, за дълбоко съжаление, това не идваше само от средите на отричащите сериозността на положението, същата линия се поддържаше от учени и доктори, които, отново подчертавам, или много добре знаеха, че това не е така, или би следвало да знаеха това.

Но ето че ей така изведнъж и между другото ни се казва, че ваксинационните паспорти ще признават наличието на антитела след преболедуване и без ваксинация, но само в рамките на 180 дни.

Което реално е признание от съответното висше ниво на здравните власти в ЕС, че имунитетът не е траен. Не само това, но също така продължителността на този период е признание, че се очакват ежегодни реинфекции, дори може би по-чести (както би следвало да се предположи като се вземе предвид, че SARS-CoV-2 е много по-заразен от обикновените коронавируси).

Отново, това беше споменато някак си така между другото, без задълбочаване в импликациите на това, и след една година на постоянно убеждаване в точно обратното.

Другата основна новина от миналата седмица беше, че в България държавата ще се затваря отново, тъй като COVID отново е извън контрол (кой ли би могъл да предположи, че ще се случи нещо такова?). Това само две седмици след пълното отваряне и многократните заявления на властимащите, че нищо няма да се затваря, каквото и да става.

Връзката между тези две събития ще е основната тема на този текст. Малко е вероятно това да е последният локдаун, по причини, които ще станат ясни по-долу, от което логично изниква въпроса докога точно ще продължава този цикъл на отваряне и затваряне и какъв е изходът на него? Противно на често срещаното обвинение, хората, сериозно загрижени за проблема с COVID, нямат никакво желание да носят маски и да стоят зат-

¹Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, Jebbink MF, Matser A, Kinsella CM, Rueda P, Ieven M, Goossens H, Prins M, Sastre P, Deijs M, van der Hoek L. 2020. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med* **26**(11):1691–1693.

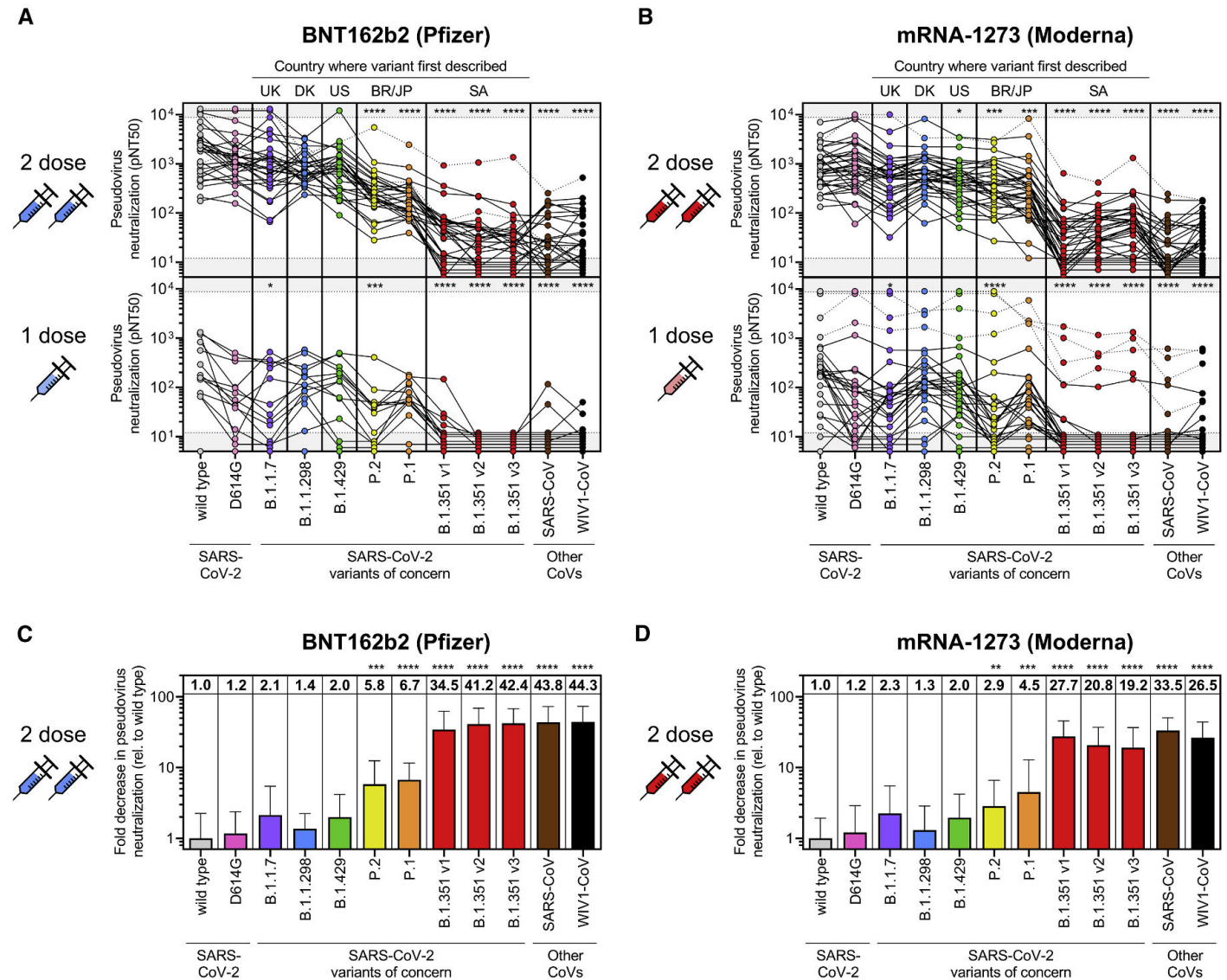
ворени по домовете си цял живот, точно обратното. Реален изход от ситуацията трябва да бъде намерен, но в общественото пространство все по-успешно се налага виждането, че единствените опции са или масовата ваксинация или вдигането на всички ограничения, без значение последствията и каквото ще да става. Само че има голяма вероятност първата стратегия да не успее, а втората означава зачеркване на всичките постижения на индустриалната цивилизация от последните 150-200 години що се отнася до подобряването на човешкото здраве и повишаването на продължителността

и качеството на живот (както и носене на маски до края на живота ни).

Само че това далеч не са единствените две опции.

Вируси и ваксини

Преди около месец и половина в научната литература се появи една от най-смразяващите графики от много години насам, първо като препринт, а пред дни и официално в *Cell*²



²Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, Feldman J, Pavlovic MN, Gregory DJ, Poznansky MC, Sigal A, Schmidt AG, Iafate AJ, Naranbhai V, Balazs AB. 2021. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell* S0092-8674(21)00298-1.

До резултати в същия дух, показващи резистентност на новопоявилите се SARS-CoV-2 варианти, и особено на B.1.351, към моноклонални антитела, серум от прекарвали вируса хора, и серум от ваксинирани лица, достигнаха и много други изследвания^{3,4,5,6,7,8,9,10,11},

Вече доста дни по медиите се вдига шум относно спирането и после подновяването на ваксинацията с ваксината на АстрЗенека в редица европейски държави, до което се стигна след като някакъв много малък брой хора (от порядъка на един на милион) са развили тромбоза след ваксинацията. И тук много по-важният елемент в историята беше напълно изпуснат, а той е, че тази ваксина беше за първи път изоставена преди близо два месеца от Южна Африка, но по съвсем друга причина – нейната ефективност спрямо появилите се в края на 2020 г. там щам B.1.351 е само 10.4%, т.е. тя е реално

безполезна спрямо него¹². А това е много по-сериозен проблем от каквито и да било много редки странични ефекти.

Силно редуцирана, но не чак до такава степен, ефективност към този щам се наблюдава и при другите ваксини, които бяха тествани там в периода след появата на новия вариант – тази на Novavax е над 90% ефективна спрямо оригиналния SARS-CoV-2¹³, но само 51.0% към B.1.351¹⁴, а ефективността на ваксината на Johnson & Johnson спадна до 57%¹⁵ при тестването в Южна Африка.

Опциите за ваксинация в момента, радващи се на най-голямо доверие сред хората, са РНК ваксините на Pfizer и Moderna. Само че аналогична информация за тяхната ефективност спрямо B.1.351 няма, тъй като техните изпитания завършиха преди неговата поява, така

³Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, Zhao Y, Duyvesteyn HME, Tuekprakhon A, Nutalai R, Wang B, Paesen GC, Lopez-Camacho C, Slon-Campos J, Hallis B, Coombes N, Bewley K, Charlton S, Walter TS, Skelly D, Lumley SF, Dold C, Levin R, Dong T, Pollard AJ, Knight JC, Crook D, Lambe T, Clutterbuck E, Bibi S, Flaxman A, Bittaye M, Belij-Rammerstorfer S, Gilbert S, James W, Carroll MW, Klennerman P, Barnes E, Dunachie SJ, Fry EE, Mongkolsapaya J, Ren J, Stuart DI, Screaton GR. 2021. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell* S0092-8674(21)00226-9

⁴Xinyue Chang, Gilles Sousa Augusto, Xuelan Liu, Thomas M Köndig, Monique Vogel, Mona O. Mohsen, Martin F. Bachmann. 2021. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine induces antibodies of broader cross-reactivity than natural infection but recognition of mutant viruses is up to 10-fold reduced. *bioRxiv* 2021.03.13.435222

⁵Takuya Tada, Belinda M. Dcosta, Hao Zhou, Ada Vaill, Wes Kazmierski, Nathaniel R. Landau. 2021. Decreased neutralization of SARS-CoV-2 global variants by therapeutic anti-spike protein monoclonal antibodies. *bioRxiv* 2021.02.18.431897

⁶Pengfei Wang, Manoj S. Nair, Lihong Liu, Sho Iketani, Yang Luo, Yicheng Guo, Maple Wang, Jian Yu, Baoshan Zhang, Peter D. Kwong, Barney S. Graham, John R. Mascola, Jennifer Y. Chang, Michael T. Yin, Magdalena Sobieszczyk, Christos A. Kyratsos, Lawrence Shapiro, Zizhang Sheng, Yaoming Huang, David D. Ho. 2021. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *bioRxiv* 2021.01.25.428137

⁷Wanwisa Dejnirattisai, Daming Zhou, Piyada Supasa, Chang Liu, Alexander J. Mentzer, Helen M. Ginn, Yuguang Zhao, Helen M.E. Duyvesteyn, Aekkachai Tuekprakhon, Rungtiwa Nutalai, Beibei Wang, Guido C. Paesen, César López-Camacho, Jose Slon-Campos, Thomas S. Walter, Donal Skelly, Sue Ann Costa Clemens, Felipe Gomes Naveca, Valdinete Nascimento, Fernanda Nascimento, Cristiano Fernandes da Costa, Paola C. Resende, Alex Pauvolid-Correa, Marilda M. Siqueira, Christina Dold, Robert Levin, Tao Dong, Andrew J. Pollard, Julian C. Knight, Derrick Crook, Teresa Lambe, Elizabeth Clutterbuck, Sagida Bibi, Amy Flaxman, Mustapha Bittaye, Sandra Belij-Rammerstorfer, Sarah Gilbert, Miles W. Carroll, Paul Klennerman, Eleanor Barnes, Susanna J. Dunachie, Neil G. Paterson, Mark A. Williams, David R. Hall, Ruben J. G. Hulswit, Thomas A. Bowden, Elizabeth E. Fry, Juthathip Mongkolsapaya, Jingshan Ren, David I. Stuart, Gavin R. Screato. 2021. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021.03.12.435194

⁸Pengfei Wang, Maple Wang, Jian Yu, Gabriele Cerutti, Manoj S. Nair, Yaoming Huang, Peter D. Kwong, Lawrence Shapiro, David D. Ho. 2021. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* 2021.03.01.433466

⁹Ruoke Wang, Qi Zhang, Jiwan Ge, Wenlin Ren, Rui Zhang, Jun Lan, Bin Ju, Bin Su, Fengting Yu, Peng Chen, Huiyu Liao, Yingmei Feng, Xuemei Li, Xuanling Shi, Zheng Zhang, Fujie Zhang, Qiang Ding, Tong Zhang, Xinquan Wang, Linqi Zhang. 2021. SARS-CoV-2 variants resist antibody neutralization and broaden host ACE2 usage. *bioRxiv* 2021.03.09.434497

¹⁰Juanjie Tang, Youri Lee, Supriya Ravichandran, Gabrielle Grubbs, Chang Huang, Charles Stauff, Tony Wang, Basil Golding, Hana Golding, Surender Khurana. 2021. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 variants by convalescent plasma and hyperimmune intravenous immunoglobulins for treatment of COVID-19. *bioRxiv* 2021.03.19.436183

¹¹Delphine Planas, Timothée Bruel, Ludvine Grzelak, Florence Guivel-Benhassine, Isabelle Staropoli, Françoise Porrot, Cyril Planchais, Julian Buchrieser, Maaran Michael Rajah, Elodie Bishop, Mélanie Albert, Flora Donati, Sylvie Behillil, Vincent Enouf, Marianne Maquart, Maria Gonzalez, Jérôme De Séze, Hélène Péré, David Veyer, Aymeric Seve, Etienne Simon-Lorière, Samira Fafi-Kremer, Karl Stefik, Hugo Mouquet, Laurent Hocqueloux, Sylvie van der Werf, Thierry Prazuck, Olivier Schwartz. 2021. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *bioRxiv* 2021.02.12.430472

¹²Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, Padayachee SD, Dheda K, Barnabas SL, Bhorat QE, Briner C, Kwatra G, Ahmed K, Aley P, Bhikha S, Bhiman JN, Bhorat AE, du Plessis J, Esmail A, Groenewald M, Horne E, Hwa SH, Jose A, Lambe T, Laubscher M, Malahleha M, Masenya M, Masilela M, McKenzie S, Molapo K, Moultrie A, Oelofse S, Patel F, Pillay S, Rhead S, Rodell H, Rossouw L, Taoushanis C, Tegally H, Thombrayil A, van Eck S, Wibmer CK, Durham NM, Kelly EJ, Villafana TL, Gilbert S, Pollard AJ, de Oliveira T, Moore PL, Sigal A, Izu A; NGS-SA Group Wits-VIDA COVID Group. 2021. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa2102214.

¹³Mahase E. 2021. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ*. **372**:n296.

¹⁴Vivek Shinde, Sutika Bhikha, Zaheer Hoosain, Moherndran Archary, Qasim Bhorat, Lee Fairlie, Umesh Laloo, Mduduzi S. L. Masilela, Dhayendre Moodley, Sherika Hanley, Leon Fouche, Cheryl Louw, Michele Tameris, Nishanta Singh, Ameena Goga, Keertan Dheda, Coert Grobbelaar, Gertruida Kruger, Nazira Carrim-Ganey, Vicky Baillie, Tulio de Oliveira, Anthonet Lombard Koen, Johan J. Lombaard, Rosie Mngqibisa, As'ad Ebrahim Bhorat, Gabriella Benadó, Natasha Laloo, Annah Pitsi, Pieter-Louis Vollgraaff, Angelique Luabeya, Aliasgar Esmail, Friedrich G. Petrick, Aylin Oommen Jose, Sharné Foulkes, Khatija Ahmed, Asha Thombrayil, Lou Fries, Shane Cloney-Clark, Mingzhu Zhu, Chijioke Bennett, Gary Albert, Emmanuel Faust, Joyce S. Plested, Andreana Robertson, Susan Neal, Iksung Cho, Greg M. Glenn, Filip Dubovsky, Shabir A. Madhi, for the 2019nCoV-501 Study Group. 2021. Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. *medRxiv* 2021.02.25.21252477

¹⁵Mahase E. 2021. Covid-19: Where are we on vaccines and variants? *BMJ* **372**:n597.

че не е ясно колко добре те работят спрямо него. При липса на изпитания в реални условия, следващата най-добра опция са *in vitro* тестовите на неутрализационната активност, и точно това е показано в тази графика – неутрализационната активност на серума от хора, ваксинирани с една или с две дози Pfizer или Moderna, спрямо оригиналния щам и основните негови по-нови варианти, плюс, като интересна негативна контрола, SARS-CoV-1 и WIV1-CoV, един друг коронавирус, изолиран от прилепи, който до момента не е инфектирал хора.

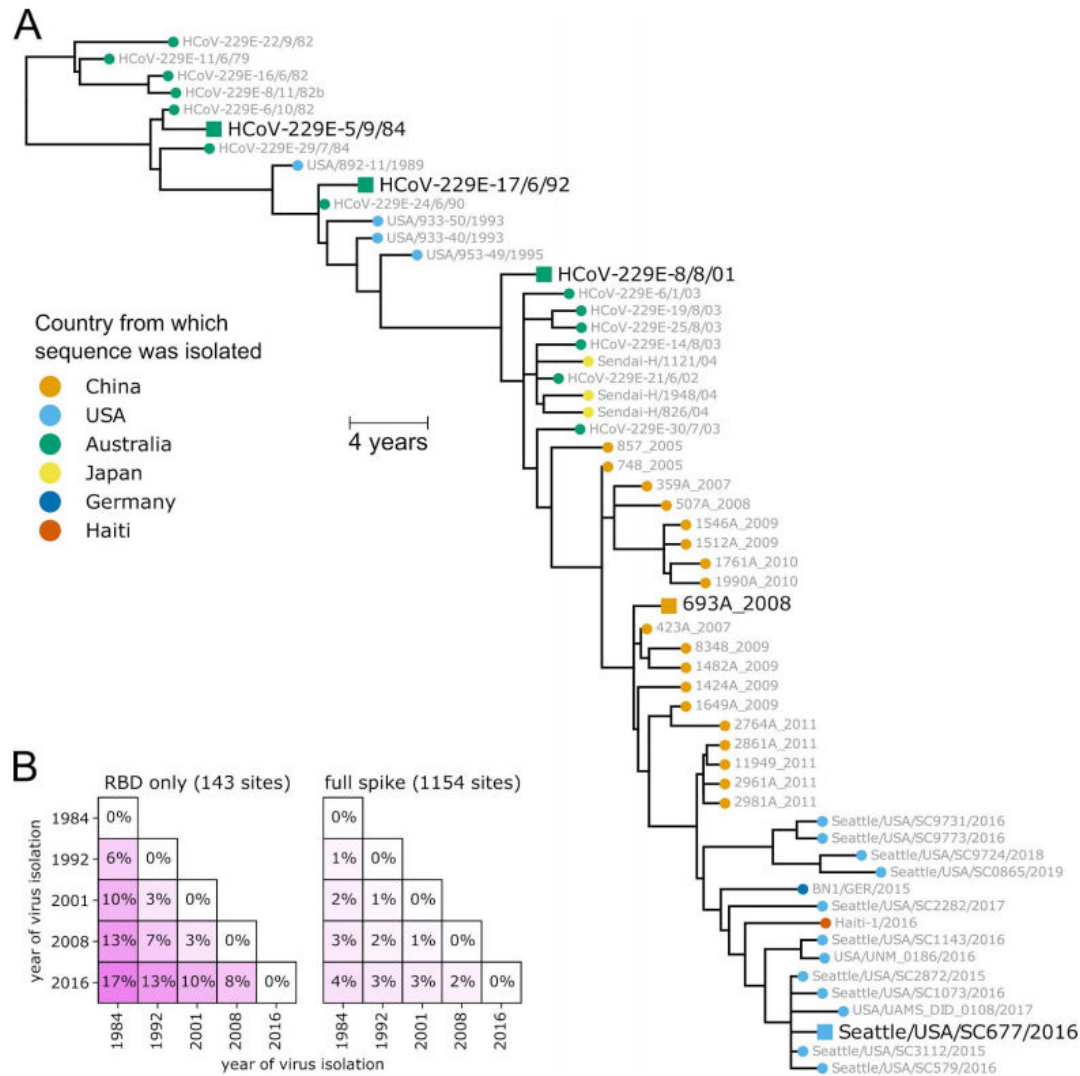
Добрата новина е, че спрямо станалия известен като “британски щам” B.1.1.7 неутрализационната активност е висока. Също така добра новина е това, че към “бразилския” P.1 все още се запазва доста висока активност, разбира се, поне засега и поне *in vitro*. Но повечето тествани серуми неутрализират B.1.351 дори по-лошо от SARS-CoV-1 и WIV1-CoV! Т.е. най-вероятно ефективността на РНК ваксините към B.1.351 също е силно

редуцирана, просто това не е все още официално тествано в полеви условия.

Затова и тази графика е толкова страшна – тя означава, че дори и в държавите, които към момента са отличници във ваксинационната кампания, всичко ще започне отново в съвсем недалечното бъдеще, ако не директно в резултат на разпространението на B.1.351, то на неговата последваща еволюция.

А че ще има такава изглежда неизбежно.

Което ни води към следващата стряскаща графика, от препринт от преди няколко месеца, изследващ молекулярната еволюция на 229E¹⁶ (един от обикновените коронавируси). В панел А) виждаме филогенетичното дърво на секвенциите на S протеина от различни 229E вируси, изолирани между 1982 и 2016 г. (цифрите в края на обозначението на всеки един вирус показват годината на изолация):



¹⁶Rachel Eguia, Katharine H. D. Crawford, Terry Stevens-Ayers, Laurel Kelnhofer-Millevolte, Alexander L. Greninger, Janet A. Englund, Michael J. Boeckh, Jesse D. Bloom. 2020. A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity. *bioRxiv* 2020.12.17.423313

Важното в случая е това, че това филогенетично дърво има форма на “стълба”, а не на дърво с много равномерно разклонения. Това е индикация за силен селективен натиск към еволюция в определена насока – нови варианти се появяват, бързо стават доминантни докато старите изчезват, след това те самите биват заменени от по-нови. Като еволюцията е много бърза особено в RBD домейна, който е частта на вируса, към която са насочени всички ваксини в момента. А следва да се отбележи, че всички ваксини са насочени към RBD, едновременно понеже RBD генерира най-активните неутрализационни антитела (повечето части на S протеина са покрити с множество гликозилизации и не са имуногенни) и понеже опитът от разработването на предишни ваксини към SARS-1 и MERS, насочени към други части от вируса или към целия вирус, показва, че те често водят до по-тежко протичане на заболяването, а не до защита от него^{17,18,19,20,21,22,23}. Т.е. съмнително е дали има много други опции за разработване на алтернативни ваксини.

Но какво виждаме в панел В) на тази фигура? Между 1982 и 2016 17% от аминокиселините в RBD домейна на 229Е са били променени. А по-късно в същия препринт се измерва неутрализационната активност на серуми от по-ранни години спрямо 229Е вируси от по-късни години, и както може и да се очаква, тя е силно редуцирана.

С други думи, пространството от функционални RBD секвенции е много голямо и вирусът може да го изследва на воля дълго време, избягвайки вече генерираните антитела, и това е нормална част от еволюцията на коронавирусите, ако при тях да е също така нещо нормално да се наблюдават и хомоложни реинфекции (т.е. с антигенно идентичен щам) – периодът, в който популацията има достатъчно неутрализиращи антитела към съществуващите варианти, е достатъчен да окаже такъв селективен натиск.

Тук има една уговорка – 229Е не ползва ACE2 като рецептор, а друг протеин (аминопептидаза N; AP-N),

така че принципно е възможно в този случай да има много по-малко ограничения върху RBD секвенцията. Но тази хипотеза бива моментално разбита на пух и прах от факта, че рецепторът на един от други обикновени коронавируси – NL63 – е ACE2, и между RBD на NL63 и RBD на SARS-CoV-2 има много малко хомология на ниво секвенция. Т.е. отново, пространството от функционални ACE2 RBD секвенции е огромно и вирусът едва ли скоро ще изчерпа опциите си за еволюция на нови варианти, все по-резистентни към изградените вече, било чрез заболяване, било чрез ваксинация, антитела.

Друга сламка, за която много хора се хващат в момента, е че еволюцията на вируса ще бъде в посока по-мека форма, подобна на тази на обикновените настинки. Такова мислене показва неразбиране както на еволюционната логика, управляваща траекторията на вирусната еволюция, така и на патогенните механизми, играещи основна роля при COVID. Реалността е, че няма никакви причини да се мисли, че вирусът ще еволюира в по-малко вирулентна насока, по-скоро е обратното.

Естественият отбор селектира вируси, които се предават по-ефективно. Ако повишената смъртност няма ефект върху предаването им, например в случаи на дълъг пресимптоматичен инкубационен период и асимптоматично предаване (а случаят със SARS-CoV-2 е точно такъв), вирусът може да еволюира и към посмъртоносни форми, стига характеристиките, придобити от него да осигуряват по-ефективно заразяване.

И наистина, в последните месеци еволюцията на SARS-CoV-2 върви именно в такава посока, като интересното от абстрактна научна гледна точка и много плашещо от практическа такава е, че еволюцията на следните три характеристики до момента се осъществява едновременно, често от едни и същи мутации²⁴:

1. Повишена заразност

2. Повишена вирулентност

¹⁷Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, Couch RB, Tseng CT. 2016. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother* **12**(9):2351–6

¹⁸Weingartl H, Czub M, Czub S, Neufeld J, Marszal P, Gren J, Smith G, Jones S, Proulx R, Deschambault Y, Grudeski E, Andonov A, He R, Li Y, Copps J, Grolla A, Dick D, Berry J, Ganske S, Manning L, Cao J. 2004. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol* **78**(22):12672–6.

¹⁹Czub M, Weingartl H, Czub S, He R, Cao J. 2005. Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets. *Vaccine* **23**(17–18):2273–9

²⁰Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, Peters CJ, Couch RB. 2012. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* **7**(4):e35421.

²¹Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, Funkhouser W, Gralinski L, Totura A, Heise M, Baric RS. 2011. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol* **85**(23):12201–15.

²²Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, Chen KH, Liu FT, Liu WT, Chen YM, Huang JC. 2014. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun* **451**(2):208–14.

²³Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, Tang H, Nishiura K, Peng J, Tan Z, Wu T, Cheung KW, Chan KH, Alvarez X, Qin C, Lackner A, Perlman S, Yuen KY, Chen Z. 2019. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* **4**(4):e123158

²⁴Darren P Martin, Steven Weaver, Houryiah Tegally, Emmanuel James San, Stephen D Shank, Euan Wilkinson, Jennifer Giandhari, Sureshnee Naidoo, Yeshnee Pillay, Lavanya Singh, Richard J Lessells, NGS-SA, COVID-19 Genomics UK (COG-UK), Ravindra K Gupta, Joel O Wertheim, Anton Nekturenko, Ben Murrell, Gordon W Harkins, Philippe Lemey, Oscar A MacLean, David L Robertson, Tulio de Oliveira, Sergei L Kosakovsky Pond. 2021. The emergence and ongoing convergent evolution of the N501Y lineages coincides with a major global shift in the SARS-CoV-2 selective landscape. *medRxiv* 2021.02.23.2125226

3. Резистентност към съществуващи антитела.

Докога този режим на еволюция ще продължи не е ясно, възможно е от един момент нататък еволюцията на резистентност да е доминиращият фактор, но както ще стане ясно, има много потенциал за усложняване на проблема преди да се стигне до тази точка.

Спрямо предишния SARS-CoV-1 вирус, SARS-CoV-2 се характеризира с:

1. $\geq 5\times$ понижена смъртност
2. Силно повишена заразност
3. Асимптоматично и пресимптоматично предаване

Това е парадоксална комбинация от характеристики, тъй като молекулярните механизми, осигуряващи по-високата заразност би следвало да се очаква да доведат до по-висока смъртност, не до по-ниска такава. За отговорът на тази загадка по-подробно малко по-долу, сега ще се фокусираме върху тези механизми.

S протеинът на SARS-CoV-2 има около $10\times$ по-висок афинитет към ACE2 рецептора от SARS-CoV-1, и това е едната от двете основни причини за по-високата му заразност. Това означава по-здраво свързване с рецептора и съответно, поне на теория, по-малка минимална инфективна доза вирусни частици. Втората причина е присъствието на т.нар furin cleavage site, кратка секвенция от аминокиселини, която се разпознава от човешките протеазни ензими, и тази реакция спомага за влизането на вируса в клетките.

Тъй като въпросният furin cleavage site изглежда е от жизненоважно значение за ефективното заразяване

и разпространение на вируса²⁵, не можем да се надяваме по никакъв начин той да го загуби в бъдеще, което означава и че едва ли ще има съществена загуба на вирулентност.

А ако повишеният афинитет към рецептора означава по-висока заразност, то би следвало мутации, които повишават този афинитет още повече да се появят и да бъдат селектирани. Точно това се наблюдава последните месеци^{26,27,28}. Британският вариант В.1.1.7 се характеризира с N50Y1 мутацията, която повишава афинитета към ACE2 два до три пъти.

Повишеният афинитет към рецептора обаче би следвало да се очаква да води и до повишена вирулентност, тъй като това означава повече клетки да бъдат инфектирани във всеки един отделен индивид и това да стане по-бързо. И наистина, В.1.1.7 е по-последни оценки не само по-заразен, но и около 60% по-смъртоносен от първоначалната версия на вируса^{29,30,31}

Още в началото на пандемията, в очакване на такова развитие, редица лаборатории започнаха експерименти, използвайки различни методи на *in vitro* еволюция за да идентифицират мутациите във вируса, които е най-вероятно да се появят в резултат на селекция към по-ефективно предаване, по-висок афинитет към рецептора или резистентност към съществуващите антитела^{32,33,34,35}

Плашещият резултат от тези изследвания е, че няколко мутации едновременно повишават афинитета към рецептора и водят до резистентност към съществуващите антитела. Комбинацията от N501Y + E484K води до $\geq 10\times$ по-силно свързване с ACE2 и до висока степен на загуба на неутрализационна активност. Мутации в други позиции (примерно K417) редуцират афинитета, но

²⁵Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. 2020. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell* **78**(4):779–784.e

²⁶Charlie Laffey, Kelly de Koning, Roland Kanaar, Joyce HG Lebbink. 2021. Experimental evidence for enhanced receptor binding by rapidly spreading SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 2021.02.22.432357

²⁷Muthukumar Ramanathan, Ian D. Ferguson, Weili Miao, Paul A. Khavari. 2021. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 Spike variants bind human ACE2 with increased affinity. *bioRxiv* 2021.02.22.432359

²⁸Fang Tian, Bei Tong, Liang Sun, Shengchao Shi, Bin Zheng, Zibin Wang, Xianchi Dong, Peng Zheng. 2021. Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2. *bioRxiv* 2021.02.14.431117

²⁹Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. 2021. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* doi: 10.1038/s41586-021-03426-1.

³⁰Daniel J Grint, Kevin Wing, Elizabeth Williamson, Helen I McDonald, Krishnan Bhaskaran, David Evans, Stephen JW Evans, Alex J Walker, George Hickman, Emily Nightingale, Anna Schultze, Christopher T Rentsch, Chris Bates, Jonathan Cockburn, Helen J Curtis, Caroline E Morton, Sebastian Bacon, Simon Davy, Angel YS Wong, Amir Mehrkar, Laurie Tomlinson, Ian J Douglas, Rohini Mathur, Paula Blomquist, Brian MacKenna, Peter Ingelsby, Richard Croker, John Parry, Frank Hester, Sam Harper, Nicholas J DeVito, Will Hulme, John Tazare, Ben Goldacre, Liam Smeeth, Rosalind M Eggo. 2021. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England. *medRxiv* 2021.03.04.21252528

³¹Robert Challen, Ellen Brooks-Pollock, Jonathan M Read, Louise Dyson, Krasimira Tsaneva-Atanasova, Leon Danon. 2021. Increased hazard of mortality in cases compatible with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1 - a matched cohort study. *medRxiv* 2021.02.09.21250937

³²Tyler N. Starr, Allison J. Greaney, Adam S. Dingens, Jesse D. Bloom. 2021. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *bioRxiv* 2021.02.17.431683

³³Allison J. Greaney, Andrea N. Loes, Katharine H.D. Crawford, Tyler N. Starr, Keara D. Malone, Helen Y. Chu, Jesse D. Bloom. 2020. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv* 2020.12.31.425021

³⁴Tyler N. Starr, Allison J. Greaney, Amin Addetia, William W. Hannon, Manish C. Choudhary, Adam S. Dingens, Jonathan Z. Li, Jesse D. Bloom. 2020. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *bioRxiv* 2020.11.30.405472

³⁵Allison J. Greaney, Tyler N. Starr, Pavlo Gilchuk, Seth J. Zost, Elad Binshtein, Andrea N. Loes, Sarah K. Hilton, John Huddleston, Rachel Eguia, Katharine H.D. Crawford, Adam S. Dingens, Rachel S. Nargi, Rachel E. Sutton, Naveenchandra Suryadevara, Paul W. Rothlauf, Zhuoming Liu, Sean P.J. Whelan, Robert H. Carnahan, James E. Crowe Jr., Jesse D. Bloom. 2020. Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. *bioRxiv* 2020.09.10.292078

пък водят до много по-висока степен на резистентност към антителата, и могат да бъдат селектирани ако са компенсирани от например комбинацията от N501Y + E484K.

Събитията от реалния живот следват точно този ход.

Ключовите мутации на южноафриканския шам B.1.351 са N501Y + E484K + K417N. И смъртността в Южна Африка по време на доминираната от него втора вълна там беше значително повишена спрямо първата вълна³⁶

P.1, появил се първо в Манаус в Бразилия, се характеризира с комбинацията от N501Y + K417T + E484K, и също показва едновременно по-висока заразност и резистентност към изградените вече антитела³⁷.

Мутацията E484K се появява в десетки, независимо еволюирали един от друг, варианти на вируса – N501 + E484K в B.1.526 от Ню Йорк^{38,39}, N501Y + E484K + P681H в Ph-B.1.1.28 от Филипините⁴⁰, E484K + F888L в B.1.525 от Нигерия, E484K + L249S в Колумбия⁴¹, и много други^{42,43,44}. Като защото в много държави по света не се секвенира не просто достатъчно, ами и въобще, разнообразието от варианти в момента е със си-

гурност много по-голямо от известното.

Интересно е защо има такава разлика между бразилският P.1 и южноафриканският B.1.351 при положение, че и двата шама съдържат N501Y + E484K + мутация в K417. B.1.351 е значително по-резистентен към антителата от P.1 докато P.1 е може би по-заразен. Разбира се, има и други мутации в тези шамове, които се различават, но и мутацията на K417 не е една и съща – изглежда K417N създава ново място за гликозилизация⁴⁵. Това не е показано все още за K417T (принципно е възможно и за K417T, и може и да не е случайно, че мутацията в P.1 е K417T, а не нещо друго – има два типа гликозилизации в клетките, “N-linked” върху аспаргинът N и “O-linked” върху серини и треонини, S и T – но може би аминокиселинният мотив в P.1 не е оптимален в момента). Да припомним, че гликозилизацията е често използвана стратегия от вирусите за “скриване” от имунната система, тъй като собствените ни клетки са гъсто покрити с гликозилирани протеини, съответно гликозилизираните по вируса не са имуногенни.

In vitro експериментите обаче показват, че има директен потенциал за много по-неприятни от наша гледна точка мутации – мутацията Q498R в контекста на

³⁶Waasila Jassat, Caroline Mudara, Lovelyn Ozougwu, Stefano Tempia, Lucille Blumberg, Mary-Ann Davies, Yogan Pillay, Terrence Carter, Rams Morewane, Milani Wolmarans, Anne von Gottberg, Jinal N. Bhiman, Sibongile Walaza, DATCOV Author Group, Cheryl Cohen. 2021. Increased mortality among individuals hospitalised with COVID-19 during the second wave in South Africa. *medRxiv* 2021.03.09.21253184

³⁷Nuno R. Faria, Thomas A. Mellan, Charles Whittaker, Ingra M. Claro, Darlan da S. Candido, Swapnil Mishra, Myuki A. E. Crispim, Flavia C. Sales, Iwona Hawryluk, John T. McCrone, Ruben J. G. Hulsmit, Lucas A. M. Franco, Mariana S. Ramundo, Jaqueline G. de Jesus, Pamela S. Andrade, Thais M. Coletti, Giulia M. Ferreira, Camila A. M. Silva, Erika R. Manuli, Rafael H. M. Pereira, Pedro S. Peixoto, Moritz U. Kraemer, Nelson Gaburo Jr., Cecilia da C. Camilo, Henrique Hoeltgebaum, William M. Souza, Esmeria C. Rocha, Leandro M. de Souza, Mariana C. de Pinho, Leonardo J. T. Araujo, Frederico S. V. Malta, Aline B. de Lima, Joice do P. Silva, Danielle A. G. Zauli, Alessandro C. de S. Ferreira, Ricardo P. Schnekenberg, Daniel J. Laydon, Patrick G. T. Walker, Hannah M. Schlüter, Ana L. P. dos Santos, Maria S. Vidal, Valentina S. Del Caro, Rosinaldo M. F. Filho, Helem M. dos Santos, Renato S. Aguiar, José L. P. Modena, Bruce Nelson, James A. Hay, Melodie Monod, Xenia Miscouridou, Helen Coupland, Raphael Sonabend, Michaela Vollmer, Axel Gandy, Marc A. Suchard, Thomas A. Bowden, Sergei L. K. Pond, Chieh-Hsi Wu, Oliver Ratmann, Neil M. Ferguson, Christopher Dye, Nick J. Loman, Philippe Lemey, Andrew Rambaut, Nelson A. Fraiji, Maria do P. S. S. Carvalho, Oliver G. Pybus, Seth Flaxman, Samir Bhatt, Ester C. Sabino. 2021. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv* 2021.02.26.21252554

³⁸Medini K. Annavaajhala, Hiroshi Mohri, Jason E. Zucker, Zizhang Sheng, Pengfei Wang, Angela Gomez-Simmonds, David D. Ho, Anne-Catrin Uhlemann. 2021. A Novel SARS-CoV-2 Variant of Concern, B.1.526, Identified in New York. *medRxiv* 2021.02.23.21252259

³⁹Anthony P. West Jr., Christopher O. Barnes, Zhi Yang, Pamela J. Bjorkman. 2021. SARS-CoV-2 lineage B.1.526 emerging in the New York region detected by software utility created to query the spike mutational landscape. *bioRxiv* 2021.02.14.431043

⁴⁰Neil Andrew D. Bascos, Denise Mirano-Bascos, Cynthia P. Saloma. 2021. Structural Analysis of Spike Protein Mutations in an Emergent SARS-CoV-2 Variant from the Philippines. *bioRxiv* 2021.03.06.434059

⁴¹Katherine Laiton-Donato, Jose A. Usme-Ciro, Carlos Franco-Muñoz, Diego A. Álvarez-Díaz, Hector Alejandro Ruiz-Moreno, Jhonatan Reales-González, Diego Andrés Prada, Sheryll Corchuelo, Maria T. Herrera-Sepúlveda, Julian Naizaque, Gerardo Santamaría, Magdalena Wiesner, Diana Marcela Walteros, Martha Lucia Ospina Martínez, Marcela Mercado-Reyes. 2021. Novel highly divergent SARS-CoV-2 lineage with the Spike substitutions L249S and E484K. *medRxiv* 2021.03.12.21253000

⁴²Paola Cristina Resende, Tiago Gräf, Anna Carolina Dias Paixão, Luciana Appolinario, Renata Serrano Lopes, Ana Carolina da Fonseca Mendonça, Alice Sampaio Barreto da Rocha, Fernando Couto Motta, Lidio Gonçalves Lima Neto, Ricardo Khouri, Camila Indiani de Oliveira, Pedro Santos-Muccillo, Joao Felipe Bezerra, Dalane Loudal Florentino Teixeira, Irina Riediger, Maria do Carmo Debur, Rodrigo Ribeiro-Rodrigues, Anderson Brandao Leite, Cliomar Alves do Santos, Tatiana Schäffer Gregianini, Sandra Bianchini Fernandes, André Felipe Leal Bernardes, Andrea Cony Cavalcanti, Fábio Miyajima, Claudio Sachhi, Tirza Mattos, Cristiano Fernandes da Costa, Edson Delatorre, Gabriel L. Wallau, Felipe G. Naveca, Gonzalo Bello, Marilda Mendonça Siqueira. 2021. A potential SARS-CoV-2 variant of interest (VOI) harboring mutation E484K in the Spike protein was identified within lineage B.1.1.33 circulating in Brazil. *bioRxiv* 2021.03.12.434969

⁴³Emil Lesho, Brendan Corey, Francois Lebreton, Ana Ong, Brett Swierczewski, Jason Bennett, Edward Walsh, Patrick McGann. 2021. Emergence of the E484K Mutation in SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.220 in Upstate New York. *medRxiv* 2021.03.11.21253231

⁴⁴Daniel Lule Bugembe, My V.T. Phan, Isaac Ssewanyana, Patrick Semanda, Hellen Nansumba, Beatrice Dhaala, Susan Nabadda, Aine O'Toole, Andrew Rambaut, Pontiano Kaleebu, Matthew Cotten. 2021. A SARS-CoV-2 lineage A variant (A.23.1) with altered spike has emerged and is dominating the current Uganda epidemic. *medRxiv* 2021.02.08.21251393

⁴⁵Keity Souza Santos, Jamille Ramos Oliveira, Rafael Rahal G. Machado, Helen Andrade Arcuri, Jhosiene Yukari Magawa, Isabela Pazotti Daher, Alysso Henrique Urbanski, Gabriela Justamante Händel Schmitz, Roberto Carlos Vieira Silva Júnior, Edison Luiz Durigon, Silvia Beatriz Boscardin, Daniela Santoro Rosa, Deborah Schechtman, Helder I Nakaya, Edecio Cunha-Neto, Gabriele Gadermaier, Verónica Coelho, Jorge Kalil. 2021. Immunodominant B cell epitope in SARS-CoV-2 RBD comprises a B.1.351 and P.1 mutation hotspot: implications for viral spread and antibody escape. *medRxiv* 2021.03.11.21253399

N501Y + E484K води до повишаване на афинитета към ACE2 още $\sim 50\times$, т.е. $\sim 600\times$ спрямо оригиналния щам и $\sim 6000\times$ спрямо SARS-1, и освен това осигурява много по-пълна резистентност към съществуващите антители.

Тази комбинация все още не се е появила в реалния живот, но вероятно това е просто въпрос на време, и то не на много време като се има предвид, че в момента светът е заложил на стратегия на ваксинация с бясна скорост без да се положат сериозни усилия за редукция на разпространението на вируса, което означава прилагане на жесток селективен натиск в посока еволюция на такива варианти в условия на даване на вируса на огромен брой шансове да изтегли печелившия билет от еволюционната лотария.

Колко по-заразен и смъртоносен би бил един такъв щам можем само да гадаем.

Дотук обаче фокусът беше само върху S протеина, тъй като и ваксините са основно насочени към него.

Но S протеинът не разрешава загадката защо SARS-CoV-2 е толкова по-малко летален от SARS-CoV-1. Отговорът на този въпрос изглежда е в аксесорните протеини на вируса, които изпълняват функции като например борбата с имунната система. Вирусът има няколко такива стратегии, една от които е да заглушава интерферонния отговор в самото начало на инфекцията, основна роля в който процес играе ORF6 протеинът. Наскоро излезе изследване⁴⁶, което показва, че ORF6 на SARS-CoV-1 е много по-ефективен в тази си роля от ORF6 на SARS-CoV-2, и вероятно именно това е една от главните причини за разликата във вирулентността. И, което е най-тревожното, че със само две мутации ORF6 на SARS-CoV-2 може да бъде превърнат в също толкова мощен инхибитор на интерферонния отговор колкото и ORF6 на SARS-CoV-1.

Какви биха били последствията от, например, появата на щам с N501Y + E484K (+K417N) + Q498R + тези мутации в ORF6? Не знаем точния отговор, но най-добре би било да не се налага да го научим на практика.

Локдаун и ваксинация до безкрай

За съжаление обаче не е никак не малко вероятно това да ни се наложи.

Стратегията на повечето правителства в момента е да се ваксинира цялата популация (дали това ще е възможно е съвсем отделен въпрос) и така да се реши проблема без да се прибегва до болезнени мерки от типа на

сериозно затваряне на икономиката с цел елиминация на вируса и реално решаване на въпроса веднъж завинаги.

Но тази стратегия към момента е обречена на провал. В.1.351 вече показва много сериозно ниво на резистентност дори към най-ефективните към момента ваксини и той се появи в рамките само на няколко месеца от започването на пандемията в Южна Африка. Като въобще не е случайно, че най-неприятният такъв вариант се появи точно в Южна Африка. Идеалните условия за това са високо ниво на разпространение на вируса, което да създаде едновременно условия за възникване на много нови мутации (колкото повече вирусна репликация, толкова повече суров материал, с който еволюцията да работи след това) и сериозен селективен натиск към възникването на резистентност към антителата под формата на голяма част от популацията с такива антители. Към това добавяме факта, че най-добрият начин за възникване на такива варианти е в индивиди с имунна недостатъчност, които не са в състояние да изчистят вируса в продължение на месеци и водят дълга борба с него, насочвайки го по най-бързия начин в посока еволюция на резистентност, а Южна Африка е една от страните с най-висок процент заразени с HIV вируса в света, и става ясно, че тя беше основен кандидат за мястото, където такъв вариант следваше да се очаква да се появи първи.

Манаус също не беше случайно такова място – там над 75% от популацията бяха заразени преди появата на P.1^{47,48}, създавайки сериозен селективен натиск към бърза еволюция на резистентност.

Тези локални експерименти сега се повтарят в много по-машабен размер чрез ваксинационните кампании и като се имат предвид резултатите от *in vitro* изследванията на еволюцията на SARS-CoV-2, това, което знаем за 229E и NL63, и общата еволюционна логика, следва да се очаква сегашните ваксини да са безполезни в съвсем не чак толкова далечното бъдеще. Тази на АстраЗенека вече е безполезна в Южна Африка.

Кое то означава нова масова ваксинационна кампания в съвсем скоро време спрямо съответния щам. Само че може да не става дума за един щам, а за коктейл от щамове, което ще усложни задачата значително. Ще има и сериозни логистични проблеми – векторните ваксини вече ще са “похарчени” (тъй като ще е изграден имунитет към аденовирусния вектор), което оставя РНК ваксините, протеиновата ваксина на Novavax,

⁴⁶Schroeder S, Pott F, Niemeyer D, Veith T, Richter A, Muth D, Goffinet C, Müller MA, Drosten C. 2021. Interferon antagonism by SARS-CoV-2: a functional study using reverse genetics. *The Lancet Microbe* [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00027-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00027-6)

⁴⁷Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, de Almeida-Neto C, Franca RFO, Belotti MC, Carvalho MPSS, Costa AG, Crispim MAE, Ferreira SC, Fraiji NA, Gurgenda S, Whittaker C, Kamaura LT, Takecian PL, da Silva Peixoto P, Oikawa MK, Nishiya AS, Rocha V, Salles NA, de Souza Santos AA, da Silva MA, Custer B, Parag KV, Barral-Netto M, Kraemer MUG, Pereira RHM, Pybus OG, Busch MP, Castro MC, Dye C, Nascimento VH, Faria NR, Sabino EC. 2021. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science* **371**(6526):288–292.

⁴⁸Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, Pereira RHM, Parag KV, da Silva Peixoto P, Kraemer MUG, Oikawa MK, Salomon T, Cucunuba ZM, Castro MC, de Souza Santos AA, Nascimento VH, Pereira HS, Ferguson NM, Pybus OG, Kucharski A, Busch MP, Dye C, Faria NR. 2021. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* **397**(10273):452–455

⁴⁹Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, Li M, Jin H, Cui G, Chen P, Wang L, Zhao G, Ding Y, Zhao Y, Yin W. 2021. Safety,

и може би инактивираните ваксини, като китайската CoronaVac⁴⁹, а РНК ваксините с техните изисквания относно съхраняването на ниска температура са трудно приложими там, където няма такива условия, което е огромна част от света.

Също така въобще не е ясно дали тези ваксини ще са също толкова ефективни колкото първото поколение – имунната система е едно от чудесата на природата, но въпреки това тя има редица слаби места, едно от които е тенденцията в някои случаи при изградени антители към даден вирус и среща с леко променена нова негова версия да произвежда преференциално антители към стария вирус (които вече са изградени) вместо да изгражда нови антители към новия вирус (“original antigenic sin”/“първороден антигенен грях”⁵⁰),⁵¹, което води до неадекватен имунен отговор към новия вирус. Предстои да се види дали няма да има такъв ефект и при COVID.

Освен ако ваксинационните кампании не са винаги една стъпка пред вирусната еволюция, това означава или нови локдауни при всяка нова вълна на нови варианти на вируса, или просто оставяне на вируса да върлува безпрепятствено (което вече е политиката на доста места по света, с унищожителни последствия, но за това повече по-долу).

Съмнително е обаче дали ваксинационните кампании ще са винаги толкова успешни – в момента ваксинацията върви бързо и ефективно само там, където се създаде едва ли не военновременна мобилизация за осъществяването ѝ, като например в Израел. И въпреки това процесът отнема над три месеца. Ще ли е възможно нещо такова да се извършва всяка година във всяка една държава?

Ваксинацията срещу сезонния грип минава сравнително лесно и незабелязано тъй като по-голямата част от популацията я игнорира напълно. Задължителните ваксинации в ранна детска възраст покриват почти цялата популация, но те са еднократни и във всеки един момент те засягат само няколко процента от населението.

Но тук говорим за ваксинация на на практика всички ежегодно или веднъж на две години, което е съвсем различна по мащабите си задача.

А и ако се съди по опита от последните 15 месеца, е малко вероятно да се вземат превантивни мерки при поява на нови щамове, напълно резистентни към ваксините.

Нека първо си припомним какво стана миналата година. Апокалиптичните репортажи от Ухан започнаха да се появяват в края на януари, но като цяло в повечето държави и медиите, и правителствата, и обществото не обръщаха почти никакво внимание на случващото се

там, мислейки си, че става дума за нещо далечно, което няма да ги засегне. Междувременно вирусът си се разпространяваше без никой да му пречи. А границите трябваше да са затворени най-късно в рамките на няколко дена след установяването на санитарния кордон около Ухан.

Последните няколко месеца наблюдавахме как т.нар “британски” щам B.1.1.7 стана доминантен из цяла Европа и Близкия Изток (и е на път да стане доминантен в САЩ, освен ако не го победят отгледаните на тамошна почва варианти). В този случай все пак се говореше за него почти от началото на появата му. Но направи ли се нещо да бъде спрял той? Не. И сега повечето европейски държави или са в разгара на третата си вълна, или ще влизат в нея, и или са в локдаун, или скоро ще бъдат принудени да го направят. И техните правителства използват варианта като извинение за безхаберното и некадърността си – “Ами появи се нов, по-заразен вариант, какво можем да направим?”...

Същото се случва в момента и с B.1.351 – в България често се говори с насмешка за “занзибарски” варианти, но на практика нищо не се прави тяхното влизане в страната да се предотврати (разрешаването на чартърни туристически полети към Танзания и Занзибар в тази ситуация е поредния акт на масово убийство от страна на съответните отговорни власти, и едва ли легалните детайли относно дали то е умишлено или непреднамерено имат особено значение).

Нека си представим ситуацията, в която някъде по света се появява напълно резистентен към ваксините и потенциално значително по-опасен нов SARS щам. На база тези пресни примери за “проактивно” поведение, можем ли да очакваме цялото население да бъде ваксинирано с нови ваксини преди този щам да се е разпространил и да се е стигнало до поредна порция сцени на тежко болни, лежащи по коридорите, стълбищата и столовите на болниците, принудителни локдауни, и т.н? Едва ли, въпреки че е доста вероятно въпросният щам първо да нанесе сериозни опустошения в някоя отдалечена физически точка на света, което да даде предупреждение на останалия свят – на него вероятно за пореден път няма да му се обърне нужното внимание преди да е станало твърде късно.

А това означава нескончаема серия от локдауни, спешни ваксинационни кампании, и пр. неприятности. И, разбира се, колосална загуба на човешки живот и поражения върху здравето на много от оцелелите.

Искаме ли наистина да трябва да живеем с този проблем?

tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* S1473-3099(20)30987-7.

⁵⁰Kim JH, Skountzou I, Compans R, Jacob J. 2009. Original antigenic sin responses to influenza viruses. *J Immunol* 183(5):3294-301

⁵¹Henry C, Palm AE, Krammer F, Wilson PC. 2018. From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine. *Trends Immunol* 39(1):70-79

Фалшивите дилеми и направения избор

Този въпрос ни връща отново на въпроса за стратегиите за борба с COVID. Както съм се опитвал да обясня и преди⁵², от самото начало западните правителства абдикираха от задължението си към техните жители да провеждат реална борба с вируса и вместо това се ориентираха към минимизация на последствията, най-вече за тях самите и частните интереси, които ги контролират.

Вместо да подхождат с подobaващата сериозност към проблема, когато бяха изправени пред заболяване, което:

1. Убива около един процент от заразените (в развитите индустриализирани държави) и потенциално повече при срив на здравната система и неспособност да се окаже адекватна здравна помощ (например повечето хора на кислородно дишане умират без него), което означава десетки милиони жертви.
2. Нанася сериозни трайни поражения на здравето в повечето вътрешни органи в значително по-голям процент хора⁵³
3. Нанася сериозни вреди на самата имунна система и генерира аберантен автоимунен отговор в голяма част от заразените
4. Е силно заразно и би инфектирало на практика цялата популация за много кратък период от време ако нещата се оставят на естествения си ход (да напомним отново, че серопозитивността спрямо обикновените коронавируси е на практика 100%, а те са много по-слабо заразни от този вирус)
5. Не дава траен имунитет на инфектираните и се очаква да реинфектира отново и отново десетки пъти всеки един човек, т.е. всичко по-горе се отнася само за първия рунд на заразяване, а последващите би следвало да се очаква да вкарат оцелелите в ускоряваща се спирала на влошаващо се здравно състояние от натрупващите се белодробни, сърдечни, бъбречни, неврологични и автоимунни увреждания
6. Няма никакви изгледи да стане по-малко вирулентно в бъдеще, тъй като елементите на вируса, обуславящи патогенезиса на заболяването, са жизненоважни за самия вирус.

Те решиха, че вместо да последват примера на Китай и няколко други държави от Източна Азия и да следват политика на елиминация и нулева толерантност към каквото и да е разпространение на вируса, да го оставят да зарази цялото население на техните държави и да се установи като още един ендемичен човешки коронавирус (с тази разлика обаче, че тук не става дума за сравнително безобидните 229E, NL63, OC43 и HKU1, а за много сериозно тежко мултисистемно заболяване).

Ще се отнася до изход от ситуацията, всичко беше заложено на разработването на ефективна ваксина. Трябва обаче много дебело да се подчертае, че успехът в това начинание въобще не беше гарантиран към момента на вземане на тези решения, т.е. западните правителства бяха напълно готови да оставят вируса да се установи като ендемичен високоопасен патоген без въобще да има гаранция, че някога ще се появят ефективни фармацевтични средства за борба с него. Чудовищността на това действие продължава да остава извън вниманието на обществото, тъй като по тези теми просто никак си не е прието да се говори.

Разбира се, тук някой веднага би възразил “Но не се ли стигна до локдауни пролетта на 2020 г. и после още няколко пъти?” Стигна се, но тези локдауни не бяха доведени до край, което от своя страна беше защото нямаше никакво реално намерение да се стига до този край.

Реалната причина да се стигне до локдауните беше, че е много лош PR да има несъбрани труповете по улиците и тежко болни хора на умиране, които да бъдат връщани от болниците понеже там няма места. Това не са хипотетични сценарии, точно това се случи примерно в Гуаякил в Еквадор, където в рамките на няколко седмици през март и април 2020 г. умряха между 0.3% и 0.4% от цялата популация, беше невъзможно толкова много хора да се погребат наведнъж (дори ковчезите в града бяха свършили в един момент) и, тъй като Гуаякил е точно на екватора и се радва на целогодишно горещ и влажен климат, това принуди роднините да оставят труповете на умрелите на улицата да бъдат събрани по-късно за да не мирише прекалено много вътре по домовете.

Изглежда нещо такова прекриваше границата на толерируемостта и затова бяха наложени локдауни, но за елиминация на вируса и окончателно решаване на въпроса не ставаше и дума.

Впрочем това дори не е и някаква особена тайна, просто човек трябва да погледне директно думите, които властите използват. В началото се говореше за т.нар “изглаждане на кривата” (“flattening the curve”) – идея

⁵²<https://dversia.net/6340/covid-prez-2021-krai-ili-nachalo-na-krizata/>

⁵³Rachael Andrea Evans, Hamish McAuley, Ewen M Harrison, Aarti Shikotra, Amisha Singapuri, Marco Sereno, Omer Elneima, Annemarie B Docherty, Nazir I Lone, Olivia C Leavy, Luke Daines, J Kenneth Baillie, Jeremy S Brown, Trudie Chalder, Anthony De Soyza, Nawar Diar Bakerly, Nicholas Easom, John R Geddes, Neil J Greening, Nick Hart, Liam G Heaney, Simon Heller, Luke Howard, Joseph Jacob, R Gisli Jenkins, Caroline Jolley, Steven Kerr, Onn M Kon, Keir Lewis, Janet M Lord, Gerry P McCann, Stefan Neubauer, Peter JM Openshaw, Paul Pfeffer, Matthew Rowland, Malcolm G Semple, Sally J Singh, Aziz Sheikh, David Thomas, Mark Toshner, James D Chalmers, Ling-Pei Ho, Alex Horsley, Michael Marks, Krisnah Poinasamy, Louise V Wain, Christopher E Brightling. 2021. Physical, cognitive and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation: a multi-centre prospective cohort study. *medRxiv* 2021.03.22.21254057

та, че за да не се претовари здравната система, инфекциите трябва да се разтеглят във времето. Че зад такива приказки се криеше неизказаната асумпция, че целта тук не е да не се заразят всички, а просто да не се заразят всички наведнъж, т.е. няма нищо нередно в това всички да се заразят, убягна на мнозина.

Това впрочем продължава и досега – фрази от сорта на “да защитим здравната система от колапс” продължават да се използват всеки ден. Все едно здравната система е ценното нещо, което трябва да се пази, а не здравето на хората.

Как това мислене произлиза директно от философията на модерното здравеопазване също е отделна дълга тема, която остава за друг път. Тук ще споменем само, че за голямо съжаление научната и медицинската общност изигра своята силно негативна роля в осигуряването на насочването на развитието на кризата в тази насока, както с редовно скриване на истината от широката публика (това подаване на неприятните новини по лъжичка, което споменах в началото), така и с открито и съзнателно лъгане, и тук дори не става дума само за платените лъжци, част от добре организираната пропагандна кампания да се убеди обществото, че няма сериозен проблем, и за “полезните идиоти”, първоначално работещи за собствената си известност и приобщени към тази кампания по-късно, става дума за редица иначе реномирани личности и институции.

Неказването на истината започна от самото начало, когато почна да се говори за “нов коронавирус” и после за “COVID”, вместо за нов щам на страховития SARS, за каквото всъщност става дума. Но това бързо премина и в открито лъгане.

Че към коронавирусите не се изгражда траен имунитет и че човек ги хваща многократно през живота си е добре известно много отдавна, но до съвсем скоро продължаваше да се говори съвсем сериозно за “колективен имунитет” дори извън налудничавите планове за постигането му чрез умишлено ускоряване на заразяването на цялата популация, и за реинфекциите като нещо изключително рядко и необичайно. Но ето че сега под сурдинка се призна, че траен имунитет няма.

Изключително тежки последствия имаше отказа на някога уважавани институции като американския център по контрол над заболяванията CDC и Световната Здравна Организация да признаят, че вирусът се разпространява аерозолно. Това беше против всички налични доказателства за обратното (не че е имало особена нужда от тях – това все пак не е първият подобен вирус) и е грешка, която все още не е поправена.

Списъкът с такива примери е дълъг. Можем да гадаем защо истината не се казва – конформизъм и нежелание да се влиза в спорове с влиятелни интереси, директен натиск от такива сили и пр. В случая с аерозолите става вероятно дума точно за нещо такова – да се признае, че вирусът се разпространява аерозолно, означаваше да се наложи да се харчат много пари за

възпрейждане на вентилационните системи в предприятия и училища, а в много случаи и директно затваряне, особено на училищата. Кое то пък означава родители, които не могат да ходят на работа, и прът в колелата на икономическа машина. Много по-лесно беше да се пръска дезинфектант по ръце и повърхности и да се поставят хората на два метра един от друг и да им се казва, че са магически защитени от тази дистанция. А именно указанията на СЗО и CDC се ползват като най-висш авторитет за съответните регулации.

Но каквито и да са конкретните причини във всеки един случай, общият ефект е ясен – обществото беше постепенно привикнато с високи нива на разпространение на вируса и с мисълта, че няма нищо, което да може да се направи по въпроса, без да му се казва каква е реалната опасност.

Другата линия на тази пропаганда беше установяването на лъжливата дилема между здраве и икономика, т.е. или вирусът се оставя да заразява всички, или икономиката ще срине. А реалността е точно обратната – щетите за икономиката ще са много по-високи от ендемичността на вируса отколкото от елиминацията му, тъй като тук става дума за патоген, който нанася тежки увреждания на организма, водещи до трайна инвалидизация дори на хора в трудоспособна възраст, и към който няма траен имунитет. Каква ще е кумулативната смъртност и честота на трайна инвалидизация след петата, десетата, петнадесетата реинфекция? Този въпрос никога не беше зададен сериозно.

Само че това не бяха единствените алтернативи.

Това се демонстрира директно от факта, че по света има държави, където COVID е успешно елиминиран. Самият този факт показва, че сегашното положение в Европа, Северна и Южна Америка, Африка и Южна Азия не е неизбежно, а резултат на съзнателен избор, направен от управляващите тези държави, и че можеше и да бъде направен различен избор.

Но това е още една тема, по която не е прието да се говори сериозно.

Реалните алтернативи

Едно от откровените престъпления, извършени от българските (и не само) медии от началото на кризата насам, е да се фокусират основно върху положението в страната и Европа и да игнорират почти напълно случващото се по света. Това включва както случаите на катастрофално развитие на пандемията, от които следва да се учим на това какво не трябва да се прави (например на случващото се в Южна Америка през нашето лято и тяхната зима на миналата година, което следваше да служи като предупреждение за чакащото ни през нашата есен и зима само месеци по-късно, не се обръна никакво внимание), така и, което е може би още по-важно, примерите за успешно решаване на проблема.

Тази практика на скриване на ключова информация,

счетована с непрекъснатото почти всекидневно изкарване на парад по медиите на лица като Атанас Мангърров, от които се чуват само безумия като това как срещу инфекцията не можем да се борим и трябва да я оставим да върлува безпрепятствено, доведе до успешното насаждане сред широки слоеве от обществото на схващането, че друг начин наистина няма – или ще се предадем и ще оставим вируса да се разпространява, или ще си губим времето в безплодни локдауни, които само унищожават поминъка на хората и след като се вдигнат, всичко започва отначало.

Това обаче не са единствените две опции, както беше показано редица държави по света. Кои са те?

Примерите за успех

Първата група държави засега се справят почти напълно с овладяването на вируса. Общото между тях е решителното следване на политика на пълна елиминация на вируса и на нулева толерантност към каквито и да било случаи на тяхната територия, за постигането на което се прилагат съответните необходими мерки.

Някои от тези държави реагираха бързо още преди вирусът да бъде внесен, което им позволи да избягнат нуждата от локдауни, на други им се наложи да приложат много тежки такива, но в крайна сметка целта беше постигната, в някои случаи многократно.

Китай

Както е добре известно, Китай е мястото от където вирусът тръгна, и където беше първата сериозна епидемия.

Последвалите събития би трябвало също да са добре известни, но нека ги припомним. На 25-и януари Ухан и друг части на провинция Хубей бяха поставени под санитарен кордон, с изграждане на физически барикади на пътищата, водещи дотам, а в Ухан се наложи драконовска карантина, стигаща дотам да се заваряват входове на блокове за да не излиза никой от тях, излизане до магазина веднъж седмично с писмено разрешение, раздаване на храна по домовете от армията и партийните организации, и пр. Сериозни локдауни бяха наложени и в много други части на Китай, до които вирусът беше стигнал.

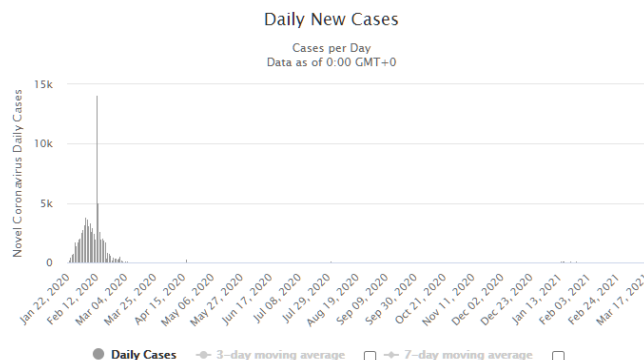
Тези мерки проработиха и бяха в сила докато не се стигна до практическа елиминация на вируса – на 8-и април локдаунът в Ухан започна да се отпуска постепенно (след като това беше станало по-рано в другите китайски градове), като неговият край беше сложен с масово тестване на целия град с цел намиране на всички остатъчни случаи през май.

Оттогава насам в Китай се поддържа политика на нулева толерантност към каквито и да било случаи на COVID и на елиминация на вируса от територията на страната. Компонентите на тази политика са следните:

1. Строг контрол върху границите с цел предотвратяване на внасянето на случаи от външния свят. Това означава, че когато човек слезе от самолета, там го посрещат моментално хора в хазмат костюми, които го отвеждат към карантинен център, където се стои поне две седмици, и се тества многократно за да се изключи доколкото е възможно преминаването на някой заразен през границата
2. Въвеждане на мерки за предотвратяване на заразяването по работните места – вентилация, маски и пр.
3. Проследяване на контактите чрез мобилни приложения
4. Масово тестване на цели градове когато все пак се появят огнища в резултат на промъкването на вируса през карантинния режим
5. Изолация на заразените и техните контакти
6. Локдаун ако е необходимо, но ускорен от масовото тестване

Резултатът от тези мерки е кривата на случаите на COVID по-долу (данните са от <https://www.worldometers.info/coronavirus/>, като трябва да се отбележи, че тези цифри включват както случаите на локална трансмисия, така и тези, хванати на границата, т.е. в някои от държавите, разгледани по-долу, официалните случаи не са нула, въпреки че вирусът е елиминиран на тяхната територия).

Daily New Cases in China



Възможно и даже вероятно е тези данни да не са напълно достоверни като абсолютни стойности, но че в Китай няма безконтролно разпространение на COVID е извън съмнение, както и че ако нямаше внасяне на COVID отвън, досега най-вероятно щеше да е постигната пълна елиминация.

Китайската система беше тествана многократно след първоначалната епидемия. Няколко примера:

През април 2020 г. се появи клъстер от случаи в провинция Хейлونغян, който беше овладян бързо със светкавичен локдаун и масово тестване.

През юни 2020 г. се появи огнище в Пекин, също бързо овладяно със светкавичен локдаун на няколко квартала на града и масово тестване.

През юли се появиха огнища в Урумучи и Ляонин, през октомври в Циндао и Кашгар, през декември отново в Пекин и Ляонин, през януари 2021 г. в Далиан и провинция Хебей, всичките овладяни.

Положението стана по-трудно през януари и февруари, с огнища в няколко провинции, което доведе до най-мощните локдауни от миналата година насам, но в крайна сметка те също бяха поставени под контрол.

И отново, Китай продължава да има проблеми с вируса най-вече понеже голяма част от останалия свят е тотално абдикирала от борбата с него, което води до внасяне на случаи в самия Китай. Китайското правителство обаче няма намерение да прави същото и това означава, че на средностатистическия китаец не се налага да се притеснява от това дали ще се зарази с COVID.

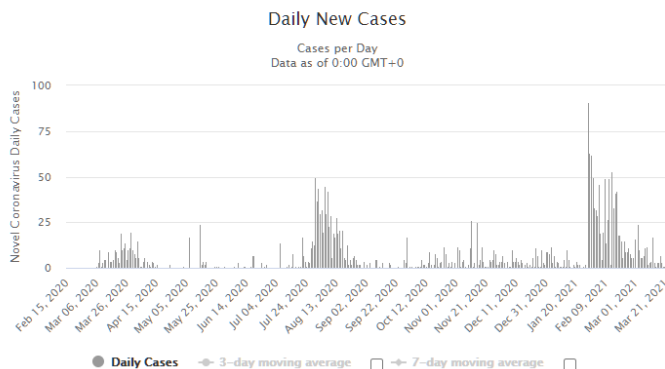
Междувременно китайската икономика, въпреки че беше затворена почти напълно за близо два месеца, отбеляза ръст от няколко процента през 2020 г.

Виетнам

Виетнам е следващият пример за успешно справяне с COVID, и тъй като там никога нямаше големи огнища, той е дори още по-успешен.

Във Виетнам се реагира много рано, със затваряне на границите за да не се внесат много случаи, въвеждане на карантинна система за завръщащите се там, подобна на китайската, и чрез ефективно прилагане на традиционните епидемиологични методи на изолация на заразените и проследяване на контактите им. Резултатът е 2,575 случая и 35 жертви за държава със стомилионно население:

Daily New Cases in Vietnam



Виетнам следва решителна политика на елиминация, която беше постигната на няколко пъти след възникването на огнища на COVID в страната:

Първо това беше направено при първоначалното разпространение на вируса от Китай през пролетта на 2020 г.

През юли се появи огнище в град Да Нан, което беше бързо и ефективно потушено.

Следващият такъв епизод беше в началото на 2021 г. в провинция Хай Дуонг, също овладян.

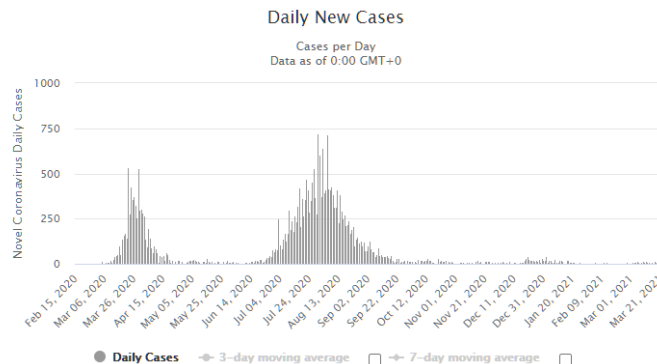
Отново, Виетнам е гъсто населена държава с население от около сто милиона, но тя успешно следва политиката на елиминация на вируса и животът там е нормален в резултат на това.

И икономиката на Виетнам е отбелязала двоен ръст спрямо китайския през 2020 г.

Австралия

Австралия е може би най-ярък пример за това как елиминацията на COVID е възможна при наличие на политическо желание за това.

Daily New Cases in Australia



През февруари и март 2020 г. вирусът беше внесен на територията на страната. Границите бяха затворени и карантина за пристигащите беше наложена, но в края на март, твърде късно за да се предотврати интродукцията му.

Но нещо много важно беше направено навреме – отделните австралийски щати започнаха да затварят границите помежду си, което спря разпространението на вируса помежду им.

Така в Северната Територия и Тасмания живеят без вирус и без маски и ограничения вече близо година.

В Западна Австралия беше така около 10 месеца, след което на 31-и януари един човек от охраната в карантинен хотел в Пърт тества положителен. Последва моментален локдаун за пет дена за да се проследят контактите и да се прекъснат всякакви потенциални вериги на трансмисия, което беше успешно постигнато, и оттогава насам в Западна Австралия отново няма никакъв COVID.

Което означава, че там децата ходят на училище, никой не носи маски, ресторантите, нощните клубове и стадионите са пълни, и животът си тече нормално, и за

цялата пандемия там са умрели 9 човека от 932 случая при популация 2.7 милиона.

Южна Австралия, Куинсленд и Нови Южен Уелс имаха повече огнища за гасене, но и там в крайна сметка случаите винаги бяха довеждани до нула.

Но най-важният за нас случай е щатът Виктория, тъй като преди случилото се там политиката в Австралия всъщност не беше елиминация на вируса – и там се ширеше погрешното схващане, че може да се живее с постоянно ниско ниво на случаите.

Във Виктория COVID беше овладян след първоначалната вълна от случаи, но не беше сведен напълно до нула, и след няколко пробива в тогава не особено добре функциониращата карантинна система, започна нова вълна през юни 2020 г. Локдаунът се забави много, което доведе до типичния експоненциален растеж и до това местното правителство да няма друг избор освен да наложи сериозен локдаун. Който първоначално беше с цел спиране на вълната, но след известно време целта беше сменена с елиминация за да се разреши проблема веднъж завинаги и да не се налага това да се прави отново. Беше поставена ясна цел – нула случаи в продължение на 14 дена, и тази цел беше следвана неотклонно. Човек може да се върне към архивите на австралийските медии и да види всичкото ръмжение в тях по въпроса (и в Австралия се водеше пропагандна кампания, подобна на тази в останалия свят, целяща да убеди населението как елиминацията е невъзможна и трябва “да се научим да живеем с вируса”), но премиерът на щата Дан Андрюс не се поддаде на натиска, и дори и когато на няколко пъти имаше поява на случаи след няколко дена на нули, часовникът просто беше рестартиран отново и започна да се чака да изтекат двете седмици, и предварителният план за постепенно отваряне се следваше без отклонения от него.

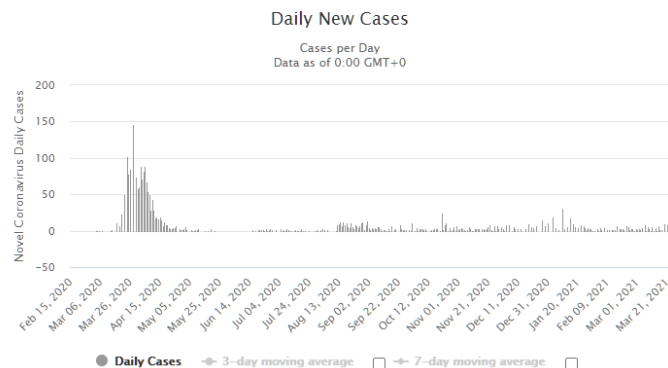
Резултатът е, че COVID действително беше напълно елиминиран, за което в момента австралийското население е благодарно, тъй като животът там сега е нормален.

Отделни случаи се промъкваха след това през карантината на няколко пъти – декември месец в района на Сидни, в началото на януари и отново преди две седмици в Куинсленд, през ноември в Аделаида, по време на Аустрелиън Оупън в Мелбърн, но тъй като във всеки един такъв момент ставаше дума за отделни случаи, а не за масивна вълна, системата за проследяване на контакти успя да си свърши работата и да спре разпространението.

Нова Зеландия

В Нова Зеландия стратегията беше елиминация от самото начало. За тази цел беше наложен строг контрол върху границите, който продължава да е в сила, и локдаун в края на март 2020 г., който продължи до началото на май, след като целта беше постигната.

Daily New Cases in New Zealand



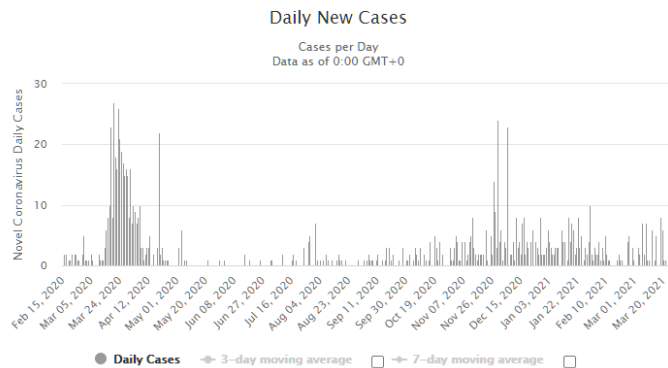
Оттогава насам и там имаше пробиви в карантинната система – през август, ноември и февруари, но те бяха моментално потушавани с краткосрочен локализиран локдаун.

И отново, там ресторантите, дискотеките и стадионите са пълни и никой не носи маски.

Тайван

Тайван е пример за това как ако се действа рано и решително, няма нужда дори от локдаун – там се наложи контрол върху границите и работеща система за проследяване на контакти много рано в хода на пандемията, което доведе до това, че в нито един момент там не се премина от отделни “клъстери” до това да има “вълна”.

Daily New Cases in Taiwan

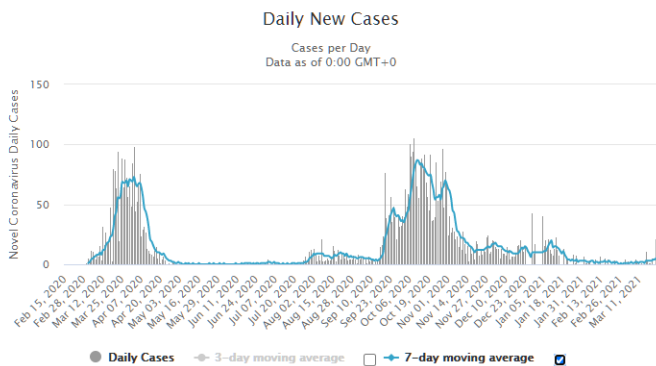


Ако целият останал свят беше действал толкова решително по същото време, и там можеше да се мине без локдауни, но тази опция вече не съществуваше.

Исландия

В Исландия не са се стремили открито към елиминация от началото, но в резултат на сравнителната си изолация, малко на брой население, и добрата система за карантинна, проследяване на контакти и изолация, и там случаите са вече сведени почти до нула към момента, след две мини-вълни прези 2020 г.

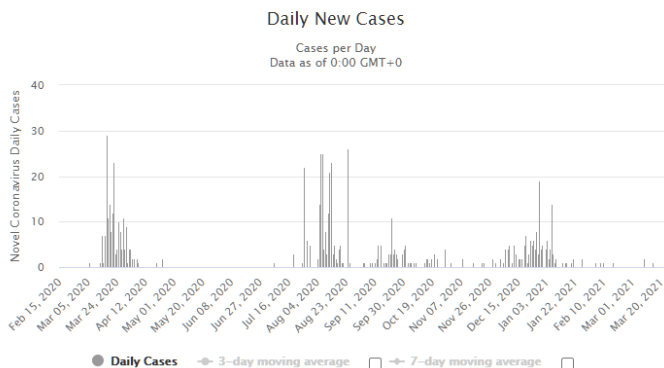
Daily New Cases in Iceland



Фарьорските о-ви

Фарьорските о-ви са с още по-малко население и още по-изолирани, което дава естествено предимство в борбата със заразата, но фактът е, че и там случаите бяха свеждани до нула вече три пъти.

Daily New Cases in Faeroe Islands



Сингапур

Както и Мелбърн, Сингапур е пример за това как постоянството в борбата с вируса (в контраст с вдигането на ръце в израз на безпомощност) в крайна сметка дава резултати.

Сингапур, както и други източноазиатски държави, имаше опит от първата SARS епидемия през 2003 г., което даде предимство откъм ранно реагиране и наличие на готови планове за действие, системи за проследяване на контакти, и пр.

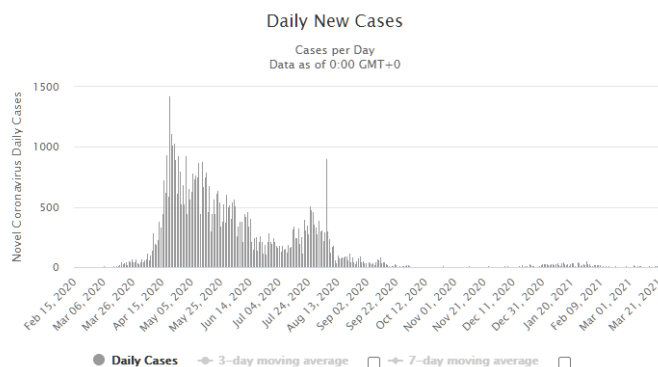
Но Сингапур също така има и работещата в обратната посока характеристика, че е централен транспортен хъб, през който минава огромно количество човешки и товарен трафик, както и че много гъсто населен град-държава.

Положението вървеше към изпускане през април и май 2020 г, когато големи огнища се появиха в обществения живот за работници-имигранти (които са основно от

държави като Индия, Пакистан, Бангладеш и пр., и които живеят при много висока гъстота в условия, в които социалното дистанциране е невъзможно).

Все пак чрез контрол на границите и вътрешни ограничения, епидемията беше овладяна, което показва, че дори в такива неблагоприятни откъм контрол на интродукцията и разпространението на инфекцията условия, това е възможно.

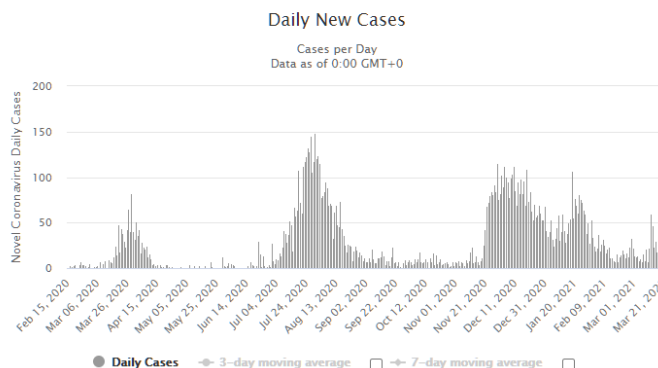
Daily New Cases in Singapore



Хонг Конг

Хонг Конг също е много гъсто населен и тясно транспортно свързан с Китай. Там заветната елиминация така и все още не е достигната, но действията на местните власти са в тази насока, използвайки много от китайските методи на локализиране на локдауни и масово тестване. В резултат въпреки изключително високата гъстота на населението, засега не се е стигнало до експлозия на случаите.

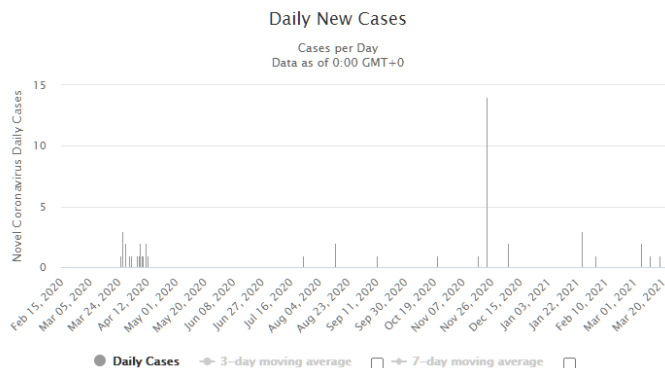
Daily New Cases in China, Hong Kong SAR



Лаос

За Лаос няма кой знае колко информация, но официалните случаи там са много малко:

Daily New Cases in Laos



И най-вероятно там наистина няма COVID – Лаос е сравнително изолирана държава, а местното правителство следва примера на съседния Виетнам в методите за справяне с проблема. Там беше наложен локдаун в началото, който изглежда е дал резултат, след което контролът върху границите (които са директно само с други държави, които държат вируса под контрол) продължава и досега.

Тихоокеанските острови

Много от островните държави в Тихия океан затвориха границите си още в началото на пандемията, и въпреки зависимостта на техните икономики от туризма, това продължава и досега. Спорно е доколко тази доброволна изолация е “успех”, но те нямат избор – те нямат медицинските ресурси да се справят със заразата ако бъде изпусната там, а същевременно това са един от държавите по света с най-висока честота на рискови фактори като тежко затлъстяване и съпътстващите го хронични заболявания.

Държави на път да изпуснат положението от контрол

Следващата група държави се справяха много добре с пандемията до един момент, стремейки се към елиминация, но след това там започнаха сериозни вълни, които все още не са овладени.

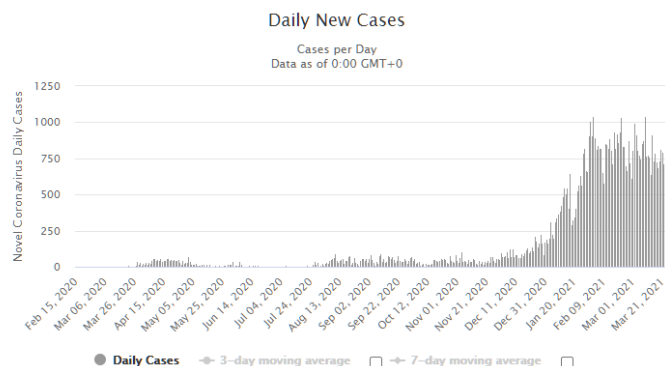
Тези примери ще се използват като “доказателство” за това как борбата с вируса е безпредметна, но това съвсем не е така – за пореден път, проблемите в момента в тези страни са резултат отчасти на пропуски в контрола върху границите на местно ниво, но най-вече на пълната абдикация на останалия свят от борбата с вируса. Ако целият свят беше следвал същата политика от самото начало, на тези държави нямаше да се налага да се борят с вируса в момента.

Куба

Куба затвори границите си в началото на април 2020 г., след това наложи сериозен локдаун, и постигна елими-

нация.

Daily New Cases in Cuba



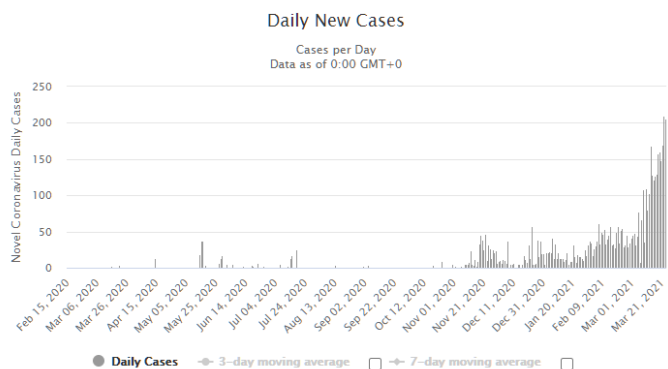
Зависимостта на местната икономика от туризма обаче явно е твърде голяма и не беше възможно границите да се държат затворени твърде дълго, което доведе до повторно вкарване на вируса, и от декември 2020 г. насам новите случаи са по близо 1000 на ден.

Монголия

Монголия беше една от държавите, които направиха това, което трябваше да бъде направено веднага след като Китай постави Ухан под санитарен кордон от всички – да затвори границите си с Китай моментално, което те направиха на 27-и януари 2020 г.

В резултат там нямаше локална трансмисия на COVID до ноември, когато вирусът беше внесен и започна първата сериозна вълна, която за съжаление продължава да расте и в момента.

Daily New Cases in Mongolia



Камбоджа

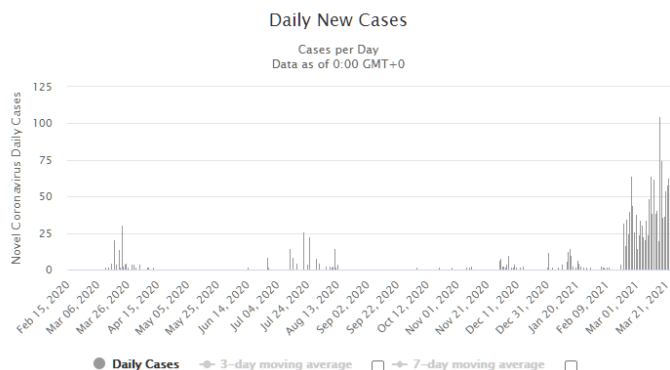
Камбоджа не реагира адекватно в началото (примерно на един от заразените в началото туристически кораби му беше позволено да дебаркира в едно от пристанищата им), но въпреки това, чрез комбинация от местни ограничения и контрол на границите, до края на ноември 2020 г. там нямаше клъстър на локална трансмисия.

Това обаче се промени и досега епидемията все още не е овладяна.

Южна Корея

Основата на южнокорейският модел е успешното, бързо и ефективно проследяване на контактите на заразени и ограничаването на огнищата на заразата, заедно с карантина на пристигащите и останалите стандартни мерки от този сорт. Проблемът е, че както се вижда от графиката по-долу, на всеки няколко месеца се стига до мини-експлозия, която бива овладяна със затягане на ограниченията на местно ниво, и след това случаите се стабилизират, но на по-високо ниво от преди:

Daily New Cases in Cambodia

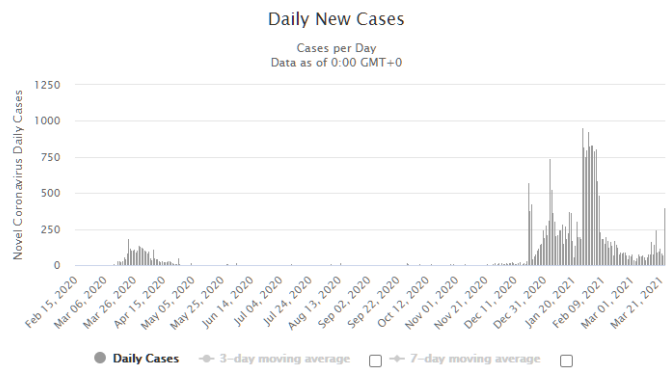


Тайланд

Тайландската икономика е изключително силно зависима от туризма, но въпреки това границите бяха затворени през по-голямата част от 2020 г. и разпространението на вируса беше овладяно много бързо в първите месеци на пандемията.

В края на 2020 г. обаче вирусът беше внесен отново и това доведе до вълна от случаи, които все още не са овладяни напълно.

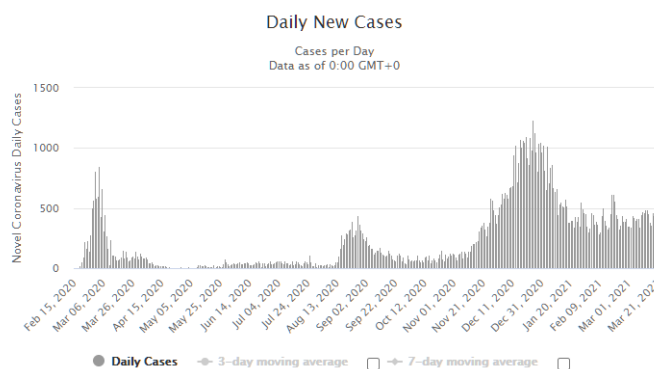
Daily New Cases in Thailand



Държави, играещи опасна игра на балансиране върху острието на бръснача

Южна Корея и Япония често се дават като пример за успешно справяне с COVID без налагане на локдауни и тежки ограничения. Не е ясно обаче дали наистина можем да говорим за успех, тъй като реален успех е вирусът да бъде елиминиран за да не се налага да се мисли за него повече и ако това не бъде направено, опасността от нова експлозия винаги остава. По-скоро в тези случаи става дума за успешно "изглаждане на кривата".

Daily New Cases in South Korea

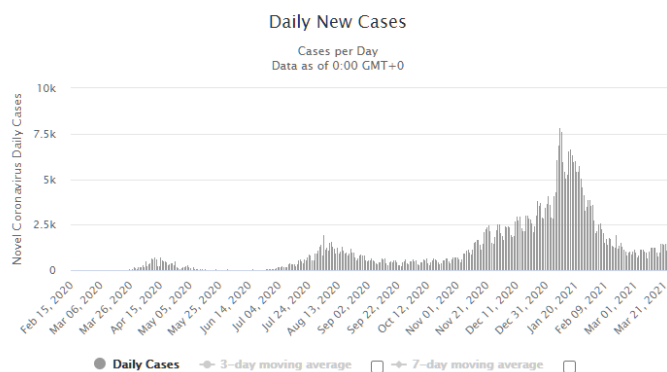


Ако наистина се стигне до опасност от сериозна епидемия, тотален локдаун вероятно ще бъде наложен и там, който ще даде резултат, но при ненулеви нива на заразяване опасността от изпускане на ситуацията от контрол винаги остава.

Япония

Япония е една от мистериите на пандемията – там наистина сериозни ограничения не са налагани на местно ниво, но до мощна експлозия така и не се стигна (ако и половин милион официално заразени да не е никак малко число), въпреки примерно натъпкаността на хората като сардини в метрото в Токио. Това обикновено се обяснява с почти стопроцентовото носене на маски, но отново, докога този фин баланс ще може да бъде поддържан не е ясно.

Daily New Cases in Japan



Исторически примери

Когато по медиите населението се облъчва с пропаганда за това как няма друг начин освен това всички да се заразят с вируса, често срещан рефрен е това как поставянето под карантина на населението, затварянето на училища и останалите ограничения били “безпрецедентни” и как никой никога в историята на епидемиологията не си бил позволявал да прави нещо подобно⁵⁴. Любима фраза е това как нямало такова нещо като карантинирани на здрави хора.

Това са абсолютна лъжи, които минават без възражение само и единственото защото на интервюиращите журналисти им липсва комбинацията от познания по въпроса и смелост да възразят, а на по-генерално ниво понеже населението на Европа и Северна Америка е живяло без да му се налага да се бори с опасни инфекциозни заболявания толкова дълго, че напълно е забравило каква е реалността на такива ситуации.

Карантинират се потенциално заразните, тъй като целта е да се спре заразата. Кой е болен няма отношение. А свойствата на SARS-CoV-2 са такива – предаване без и преди да се появят симптоми – че всички са потенциално заразени, което по съвсем обективна необходимост налага тоталната карантина.

Следват няколко исторически примера за това как са се овладявали огнища на зараза в съвсем не толкова далечното минало.

Едрата шарка в Югославия през 1972 г.

Както е добре известно, едрата шарка бива елиминирана глобално в края на 1970-те. За последно тя се появява в Европа през 1972 г., когато е внесена в Косово от мюсюлмани, завръщащи се от поклонение в Ирак. Последният случай на едра шарка в Югославия преди това е бил през 1930 г., и докторите там реагират много бавно тъй като са забравили как да диагностицират

навреме заболяването, което води до заразяване на над 100 души (в крайна сметка има 175 случая и 35 умрели⁵⁵).

Реакцията на властите е светкавична и много подобна на тази на китайските власти спрямо Ухан – въвежда се военно положение, забранява се пътуването, блокират се пътищата, установяват се санитарни кордони около заразените квартали и села, и пр.

В крайна сметка епидемията е успешно овладяна.

SARS-1 през 2003 г.

Много често може да се видят примери за разпространение на дезинформация и относно първия SARS вирус от 2003 г., примерно това как бил изчезнал от само себе си⁵⁶ (същото може да се чуе и за MERS, който пък дори не е и изчезнал). Истината е съвсем различна – SARS-CoV-1 беше елиминиран активно и с големи усилия, включващи затваряне на училища, проверки за температура по пътища, входи на сгради и граници, и дори локални локдауни⁵⁷. Просто задачата тогава беше улеснена от липсата на асимптоматично и пресимптоматично предаване, което не наложи тотални локдауни, каквито не можеха да бъдат избегнати в случая със SARS-CoV-2.

SARS-CoV-1 дори не остана само в Азия – имаше сериозно огнище и например в Торонто, но то също беше потушено.

Далеч не е ясно обаче дали ако се беше появил сега, реакцията щеше да е същата като тогава и дали и той нямаше да бъде оставен да се разпространява тъй като е “твърде трудно” да се направи нещо за да се спре. Да се надяваме, че няма да ни се налага да тестваме тази хипотеза, но има такава възможност ако SARS-CoV-2 еволюира като леталност в нещо сходно със SARS-CoV-1.

За съжаление историята със SARS-1 беше отдавна забравена (ако въобще навремето мнозина са ѝ обърнали сериозно внимание).

Ебола в Западна Африка през 2014 г.

Още една забравена епидемия беше тази от Ебола в Гвинея, Либерия и Сиера Леоне от края на 2013 г. до 2015 г. Това беше първият случай, в който Ебола достигна гъсто населени градски центрове, и доведе до смъртта на над десет хиляди души. Налагането на социално дистанциране беше основен елемент в овладяването на епидемията и тогава. Училищата в трите държави бяха затворени в продължение на повече от година и никой не си и помисли да протестира срещу това с “аргументи” от типа на това как образованието на децата било по-важно от спирането на заразата.

⁵⁴<https://www.marica.bg/tema-v-razvitie/covid-19/doc-mangarov-s-izumlenie-dosega-ne-sa-bili-zatvarqni-zdravi-hora>

⁵⁵Ilic M, Ilic I. 2017. The last major outbreak of smallpox (Yugoslavia, 1972): The importance of historical reminders. *Travel Med Infect Dis* 17:69–70

⁵⁶<https://trud.bg/доц-д-р-атанас-мангъров-пред-труд-к/>

⁵⁷<https://taipeitimes.com/News/feat/archives/2020/04/19/2003734881>

Просто това стана някъде там в Третия свят, където можеше да не му се обръща внимание като нещо, което никога няма да ни засяга нас в Европа. Съответно беше бързо забравено.

Но епидемията беше овладяна, и отново чрез традиционните инструменти на изолация, проследяване на контакти и карантина.

Стъпка по стъпка

Както виждаме от тези примери, елиминацията на SARS-CoV-2 е напълно технологически възможна, поне на ниво достатъчно големи блокове от държави, за да стане възможно връщане към нормален живот. Достатъчно е (съвсем буквално) да се следва добре установения от векове насам рецептурник за действие в такива ситуации (което и беше направено от изброените по-горе държави), като процесът може да бъде ускорен значително с прилагането на някои от развитите в 21-и век технологии.

Стъпките са следните:

1. Затваряне на границите и спиране на международния трафик с изключение на превоза на жизненоважни товари (който обаче не е необходимо да включва значително количество пряк контакт между хора) и връщането на хора по страните им по необходимост (което следва да се извършва с многоседмична карантина при пристигането им, както се прави в Китай, Австралия, Нова Зеландия и т.н.)
2. Разделяне на държавите с високи нива на заразяване на вътрешни райони, пътуването между които да е забранено. Това беше ключово за успеха първо на Китай и после на Австралия.
3. Тотален локдаун с максимално възможна сериозност (в Китай това означаваше пълно заключване на цялото население с изключение на животоподдържащите сектори и носене на храна по домовете от армията и партийните организации, и където това е възможно логистически, то следва да бъде прилагано) за да се сведе репродуктивното число на вируса R_t максимално надолу. Колкото по-свиреп е локдауна, толкова по-кратък ще е той.
4. Раздаване на висококачествени (N95 и нагоре) маски на всички и реално задължаване те да се носят
5. Масово тестване на населението. Това беше приложено в Китай първо в Ухан и многократно след това, когато вирусът се появеше в някой от техните градове, и беше възможно в техния случай тъй като нямаше високи нива на заразяване, което позволяваше да се тестват по 5 до 10 човека в една PCR реакция (ако тя е негативна, всичките

са негативни, ако е позитивна, те се тестват отново поотделно). Има доста сложна математическа формула за определяне на оптималния брой хора, които да се тестват в една реакция спрямо нивото на заразяване, и този метод не работи въобще при много високи нива, но той далеч не е единствената опция – възможно е с някои умни молекулярни трикове да се тестват хиляди хора в една реакция чрез секвениране. Масовото тестване позволява да се идентифицират заразените бързо и директно вместо да се чака вирусът да изчезне поради липса на контакти между хората.

6. Но то трябва да е придружено с друга жизненоважна мярка – изолация на заразените за да не заразяват близките и околните си. Излишно е в този момент да се впускам в детайли относно сегашните практики по този въпрос в повечето държави, но там, където се подхожда сериозно към проблема, това е основен компонент на стратегията. По време на последния локален локдаун в Китай част от реакцията беше да се построят за нула време изолационни центрове (както навремето бяха построени отделни нови болници в Ухан). Но за тази цел могат да се ползват и хотели, общежития и т.н.

Че изолацията на заразените е от голямо значение беше показано от Словакия – това е вече забравено, но през ноември в Словакия разгърнаха мащабна кампания за тестване на цялото население с бързи антигенни тестове. Но защо това беше направено не стана ясно тъй като то не беше придружено нито с изолация на заразените, нито с поставяне на елиминацията на вируса като ясна цел. Резултатът е, че вече близо три месеца в Словакия умират по над 75 човека на ден (това в страна с 5.5 милиона население) и тя вече е в челото на печалните класации по смъртност.

7. Тестването и изолацията се повтарят редовно до постигането на елиминация в даден район, която се дефинира като нула случаи в продължение на поне две, за предпочитане четири седмици. Ако няма ресурс за такова мащабно тестване, трябва да се чака колкото е нужно за редуцията в R_t да си свърши работата.
8. Съседните райони, които са постигнали елиминация, вдигат ограниченията и разрешават пътуването помежду си.
9. В крайна сметка същото се прави и между съседните държави.

Ако тези мерки бяха приложени още януари и февруари месец 2020 г., както беше направено от самия Китай, с цялата тази история щеше да се е приключило

много отдавна и досега щяхме да сме почнали да забравяме за нея, така както малко хора днес си спомнят за SARS-1 през 2003 г.

Но това не означава, че е късно за тях, просто ще по-трудно, бавно и мъчително.

Редовно възражение срещу такива стратегии е, че може да се окаже невъзможно да се елиминира вируса в Третия сеят. Това е така и дори аз самият го отбелязах преди близо година⁵⁸. Но това не променя съществено ситуацията – държавите, които или не могат, или отказват да се справят с вируса ще се обект на сериозни ограничения откъм правото на техните граждани да пътуват извън техните граници, а и може много да бъде направено (под формата на икономическа и техническа помощ) да им се помогне да се стигне до елиминация (така както е правено в миналото и продължава да се прави с редица други инфекциозни заболявания). Отново, въпрос на желание е.

Второто и по-сериозно редовно възражение, когато се изложи тази програма, е че това е “невъзможно” понеже какво щяло да стане с “икономиката”. Разбира се, както е “невъзможно”, точно това беше направено в Китай, и именно защото алтернативата – безкрайни локдауни, милиони жертви, много пъти по толкова инвалидизирани, и т.н. – е много по-лоша за “икономиката” от временната, но еднократна болка на елиминационната програма.

Единствената причина то да е “невъзможно” е политическа. Всичко това е напълно осъществимо технически, проблемът (отново, както съм обяснявал доста по-подробно преди) е, че за да се затвори всичко както и за колкото трябва, ще е необходимо да се подпомагат хората, принудително затворени по домовете си. И това е основната причина да се намираме в сегашната ситуация.

Съвременните икономики са нищо повече от механизми за изсмукване на реално богатство от широките слоеве на населението и концентрирането му в ръцете на една тясна прослойка хора, които през последните десетилетия успяха да доведат човечеството до това състояние чрез контрола си върху финансовата система, държавните репресивни апарати, медиите и академичните среди (мейнстрийм икономическата теория от своя страна е нищо повече от средство за осигуряване на идеологическа обосновка за това положение на нещата). В тази система е позволено само и единствено да се взема от многото бедни и да се дава на малкото богати.

Локдаунът създава сериозен проблем за една такава система – за да се подпомагат заключените, трябва парите да се вземат от някъде, а тъй като заключените са бедни и нямат нищо, това означава, че трябва да се вземе от богатите. А това е абсолютно светотатство в нейните рамки – богатство може да се трансферира само отдолу нагоре, но никога в обратната посока, и самата мисъл за нещо такова подкопава устоите на

системата и не бива по никакъв начин да се позволява да се загнезди като идея в общественото пространство – затова и беше решено да не се прави почти нищо да се спре вируса, без значение колко милиони умрат и какви ще са дългосрочните последици за икономиката (дори примерно 20% от работоспособното население да е инвалидизирано в резултат на COVID и да виси като воденичен камък на останалата част от обществото, това е проблем за останалите 79%, но не и за тънката еднопроцентова прослойка на върха, стига тя да си запази контрола върху това общество). Тук следва да се отбележи, че печатането на пари също е трансфер на реално богатство ако те не се разпределят пропорционално, тъй като парите имат само относителна стойност и печатането им и даването им само на някои хора променя пропорциите на контрол върху паричната маса (печатането на пари от централните банки и даването им на частните банки е основен механизъм на постоянния трансфер на реално богатство отдолу нагоре през последните десетилетия), затова и то също среща яростна съпротива.

За да се осъществи една такава елиминационна програма в рамките на съществуващия социоекономически ред, неговите устои трябва да бъдат поставени под въпрос, което не може да бъде позволено.

Другият аспект на проблема е, че основен принцип на системата е също така зависимостта на физическото оцеляване на хората от това те да работят за някой друг срещу заплащане, тъй като това е ефективен механизъм за контрол върху тях. Съответно не може да бъде позволено да им се плаща да не работят, дори и временно (за да не се постави опасен прецедент).

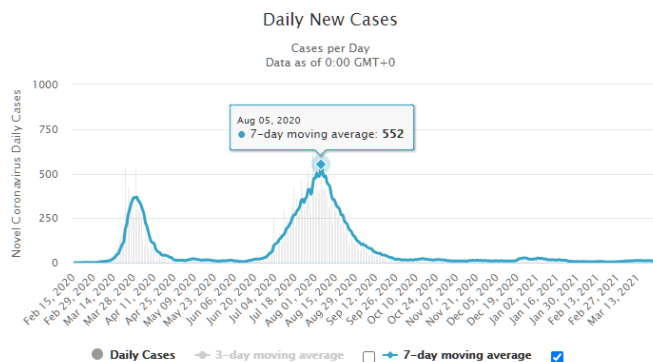
Тези фактори са и причината да се разгърне такава мащабна пропагандна кампания, убеждаваща населението, че вирусът не е сериозен проблем и че е в най-добър интерес на обикновения човек да се зарази с него, кампания, която постигна основните си цели през последната година – ако човек е наистина убеден, че единствените две алтернативи са или ендемичен вирус или безработица и глад, примирението с първата опция е разбираемо.

Но, за пореден път, това въобще не са единствените две алтернативи, вирусът може да бъде преборен завинаги, и който твърди обратното, или не разбира за какво говори, или се води от мотиви, съвсем различни от запазването на здравето на хората.

Нека разгледаме отново от какво ниво вирусът беше елиминиран в Австралия:

⁵⁸<https://bivol.bg/coronavirus-thoughts.html>

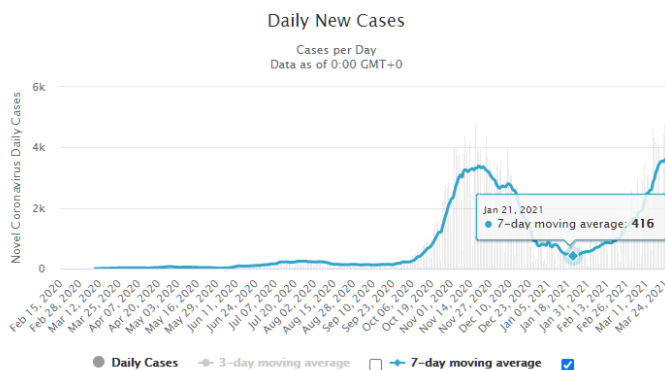
Daily New Cases in Australia



Пикът на случаите (като седемдневно средно) беше от 552 случая на 5-и август. Това изцяло в щата Виктория, с население 6.7 милиона. От този пик вирусът беше елиминиран до края на октомври.

Нека сравним случаите в България по време на спада след тежката есенна вълна от края на 2022 г.:

Daily New Cases in Bulgaria



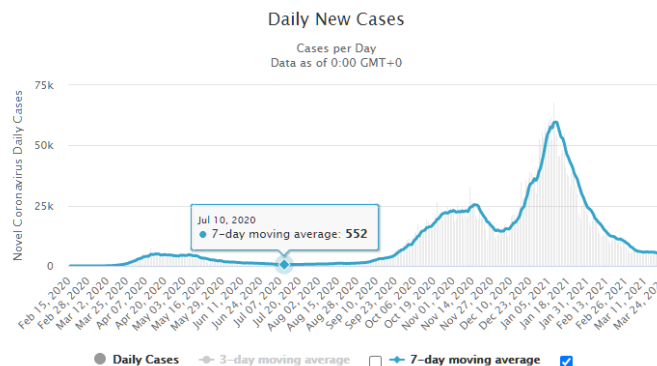
Както виждаме, България, чието население е сравнимо с това на щата Виктория, беше свалила случаите на 416 на ден, ниво по-ниско от това, от което той беше елиминиран в Австралия. И това след много широкото заразяване малко преди това.

Никой не може да твърди, че е невъзможно вирусът да бъде елиминиран, при положение, че имаме реален жив пример как точно това беше направено с нужното постоянство и компетентност. И тук отново се връщаме на съчастието на медиите в геноцида, извършван над българското население в момента – колко пъти сме виждали тази информация отразена на видно място в тях?

А не е само България, нека разгледаме и траекторията на пандемията в някои от големите европейски държави.

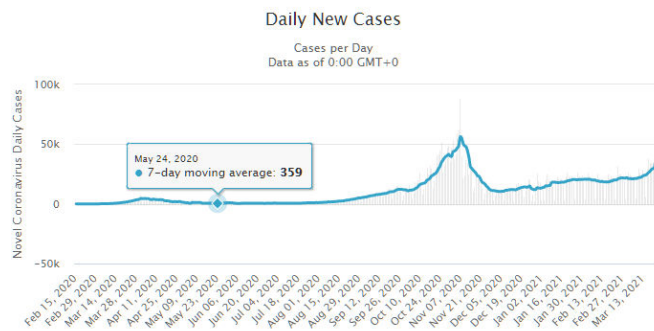
В Великобритания случаите бяха свалени до 552 на ден (точно толкова, колкото и в Австралия) в началото на юли 2020 г. Знаем какво се случи след това във Великобритания (над 125,000 жертви към момента) и в Австралия.

Daily New Cases in the United Kingdom



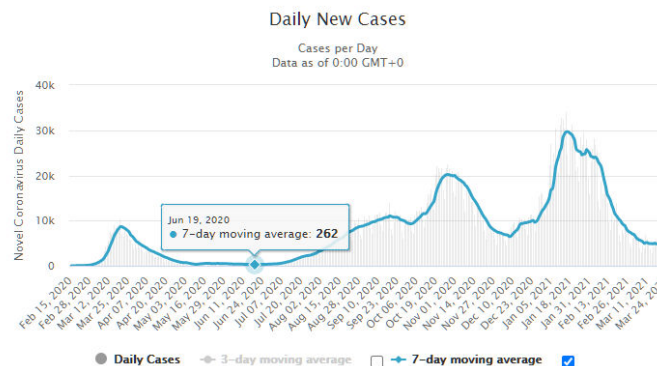
Във Франция случаите бяха свалени до 359:

Daily New Cases in France



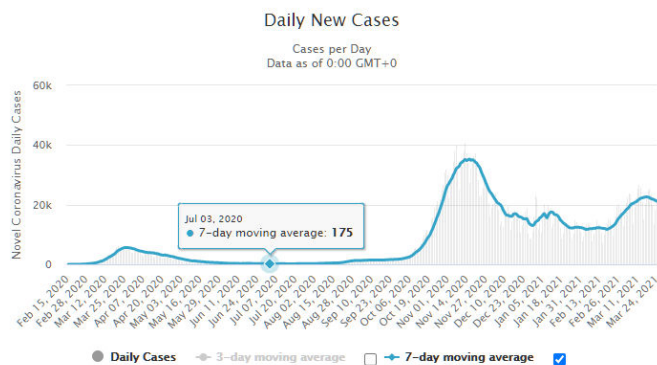
В Испания до 262:

Daily New Cases in Spain



В Италия до 175:

Daily New Cases in Italy



Т.е. все нива доста по-ниски от тези в Австралия.

Нито едно от тези правителства обаче нямаше комбинацията от решителност, независимост, компетентност и загриженост за собственото си население за да доведе задачата до нужния край, и виждаме какви са резултатите в момента.

Цивилизационни избори

Вместо това се върви точно в обратната посока.

Да припомним какво се прави в Китай – хора в хазмат костюми те посрещат на границата и те откарват в карантинен хотел, след което трябва да стоиш там и да се тестваш многократно в продължение на седмици, да си инсталираш приложение за проследяване на контакти на телефона, да минаваш проверки за температура навсякъде и т.н.

В България проследяването на контакти на практика престана още лятото, а след това всякакви елементи на дори привидно опитване да се контролира заразата бяха един по един зачеркнати. Да припомним, че в началото за оздравял се считаше човек, който е дал два поредни негативни теста за COVID. Това беше изоставено и се мина на две седмици карантина, след която човек се освобождаваше от нея без тест. По-късно карантината беше намалена на 10 дена, но дали изобщо някой я и следи не е ясно. За контрол върху границите не може и да се говори – чартърните полети до Занзибар са просто подигравка със самата идея за нещо такова.

Общият цивилизационен срив на българското общество, резултат на който е тази абдикация на държавата от нейните фундаментални задължения към опазването на живота и здравето на гражданите си, е широко дискутиран вече дълги години.

Считаше се обаче, че в държавите, които следваме като пример за подражание в Западна Европа и Северна Америка, такова гниене няма. Но ето че се оказва, че

доминацията над държавата от страна на частни икономически интереси я е изпразнила от способност (и както изглежда и от желание) да реагира на кризи до такава степен, че и там положението не е кой знае колко по-добро.

Което ни води до най-сериозния генерален аспект на проблема с COVID.

Основно постижение на индустриалната цивилизация, започнало с първите ваксинации срещу едрата шарка в края на 18-и век, и постигнато с титанични усилия през следващите два века, беше победата над инфекциозните заболявания. От средата на 20-и век на жителите на Европа, Северна Америка и няколко други привилигировани кътчета на света не им се налагаше да се тревожат и дори да мислят сериозно за заразни болести (освен венерическите такива). Това положение контрастираше рязко с живота в т.нар Трети свят, където заразните и паразитни болести продължаваха да бъдат всекидневен бич за техните обитатели.

И това беше една от основните разлики между “Първия” и “Третия” свят.

В момента обаче се сблъскваме с ужасяващата ситуация, в която на населението на “Първия” свят му бяха представени като единствени възможни опциите SARS-CoV-2 да стане ендемичен вирус или десетки милиони хора да останат без работа и препитание, но това да не помогне особено за елиминацията на вируса. И в резултат широки слоеве от обществото приеха ендемичността на вируса като неизбежна.

До известна степен това е поради липса на разбиране на сериозността на положението, в резултат на отказа на голяма част от научната общественост да осъзнае и след това да каже открито истината и отказа на медиите да отрази това осъзнаване. Но това не променя последствията, които са, че ендемичността на вируса означава сричане на същите тези широки обществени маси от състояние на съществуване в Първия свят към такова от Третия свят.

Нека отново се върнем на въпроса какви ще са последствията за индивида от прекарването на COVID десетина пъти, дори и да е в млада възраст и добро физическо състояние в началото на тази серия? Да, няколко от тези епизода може да са леки и асимптоматични, но дори едно сериозно преболяване е достатъчно да остави трайни и необратими поражения върху белите дробове, сърцето, нервната система и други вътрешни органи, а няколко сериозни преболявания ще доведат до натрупване на тези поражения едно върху друго. До момента на един умрял от COVID се падат средно около 10 години загубен живот⁵⁹, т.е. средностатистическата жертва на COVID си е заминала от този свят десетилетие по-рано отколкото би живяла без COVID, което например в САЩ вече е довело до редукия на сред-

⁵⁹Quast T, Anel R, Gregory S, Storch EA. 2020. Years of life lost associated with COVID-19 deaths in the United States. *J Public Health (Oxf)* 42(4):717–722.

⁶⁰Andrasfay T, Goldman N. 2021. Reductions in 2020 US life expectancy due to COVID-19 and the disproportionate impact on the Black and Latino populations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(5):e2014746118

ната продължителност на живота с 1.13 години⁶⁰. Нека отново да подчертаем дълбоко, че това е само при първото заразяване и при заразяване само на не повече от 15% от популацията (към момента на цитираното изследване).

Какво ще стане при многократно заразяване на цялата популация?

Ако някой си мисли, че една сериозна редукция на продължителността на живота е невъзможна, то това е дълбока заблуда, произтичаща от гореспоменатата липса на историческа памет в резултат на вече дълги десетилетия живот в условия на пълен епидемиологичен комфорт. Продължителността на живота е под 60 години в редица държави в Африка и беше и под 50 за не малко от тях до съвсем скоро. А примери за рязка

редукция в тези стойности в резултат на инфекциозни заболявания има съвсем пресни – HIV епидемията доведе до спад в продължителността на живота от порядъка на 10-20 години в държави като Ботсвана, Зимбабве, Лесото и Свазиленд (в Свазиленд и Лесото например тя слезе от 61 години през 1989 г. до 42.5 години през 2002 г.). Проява на самоубийствено високомерно мислене е да се мисли, че нищо подобно не може да ни се случи в резултат на широкото разпространение на други патогени.

В този смисъл подходът към COVID е истински цивилизационен избор и ще дефинира кои региони принадлежат реално към цивилизования свят през 21-и век и кои не.