

Во вторую волну пандемии вместе с Иммануилом Кантом¹

Йозеф Вайгль (Josef Weigl)

Контактный адрес:

PD Dr. med. habil. Josef Weigl, MTropPaed, DTMH, DipEPP

Leiter des Gesundheitsamtes Plön, Schleswig-Holstein

Hamburgerstr. 17/18

24306 Plön

Germany

josef.weigl@kreis-ploen.de

Автор данной статьи является специалистом в области общественного здравоохранения, врачом-педиатром, специализирующимся в области неонатологии и педиатрической интенсивной терапии, а также имеет дополнительную квалификацию в области тропической медицины. Длительное время он вел академическую деятельность в области детской инфекциологии и защитил докторскую диссертацию по инфекционной эпидемиологии в педиатрии. Занимался исследованиями респираторных инфекций у детей в рамках научного проекта pid-ari.net, финансируемого BMBF с 1999 по 2005 год. Затем исследовал и разрабатывал вакцины в промышленности и биотехнологии, включая пандемические вакцины. В настоящее время автор возглавляет департамент здравоохранения района Плён в «Гольштейнской Швейцарии».

Данную работу я хотел бы посвятить своей бывшей коллеге врачу-педиатру Люсии. Несколько недель назад ее мужу с приступом сильнейшей боли в области грудной клетки было отказано в приеме двумя отделениями неотложной кардиологической помощи. Причиной отказа, по словам данных медицинских учреждений, явилась «необходимость быть готовыми к приему возможных пациентов с коронавирусом». Только спустя более 10 дней пациенту была сделана срочная операция в связи с расслоением аорты.

Нельзя забывать тот факт, что во время пандемии существуют и другие заболевания, угрожающие жизни.

¹ Перевод с немецкого Анны Вайгль, правка - Игорь Смоленов. Оригинал статьи (нем. «Mit Immanuel Kant in die zweite Welle der gegenwärtigen Pandemie») опубликован в журнале «Prävention und Gesundheitsförderung» 8-го апреля 2020 г.

Краткое содержание

Введение. В Германии введены самые сильные ограничения свободы передвижения граждан со времен окончания Второй мировой войны и нефтяного кризиса в 1973 году с целью торможения негативных последствий первой волны пандемии. От введения данных ограничений ожидается определенный эффект. В настоящее время необходимо разработать дальнейший план действий на следующие недели и месяцы.

Метод. При обдумывании и планировании дальнейших действий будем руководствоваться философией Канта.

Результаты. Моделирование, проведенное исследователями Лондонского Имперского колледжа, предполагает осенью / зимой 2020 года сильную вторую волну пандемии, если текущие ограничительные меры будут сохраняться слишком долго. Ограничительные меры должны быть в ближайшее время смягчены с целью обеспечения возможного частичного распространения вируса среди населения (нем. «Durchseuchung») без перегрузки структур жизнеобеспечения, то есть прежде всего должно сохраниться наличие мест для вентиляции легких в достаточном количестве еще до наступления очередного сезона вируса гриппа в 2020/2021 гг. Перспектива появления возможной вакцины, которая ко всему прочему была бы недостаточно испытанной и которая в любом случае предназначалась бы только для группы населения с повышенным риском относительно SARS-CoV-2, до начала второй волны не должна стать поводом для задержки введения мер по ослаблению ограничений.

Выводы. Дальнейшее более детальное и независимое моделирование на основе данных, полученных в Германии, представляет собой острую необходимость. Необходимо также создать гетерогенную комиссию вне иерархий, которая бы на основе данных из Германии занималась бы разработкой и с учетом наличия значительных неопределенностей принятием решений о введении различных мероприятий по смягчению ограничительных мер.

Ключевые слова. Эпидемия, разработка вакцин, смягчение мер, нефармацевтическое вмешательство, Phase-3-habit

With Immanuel Kant into the second wave of the current pandemic

Summary

Background. The efficacy of the most serious limitation of free movement of the German citizens since the end of the World War II and the Oil Crisis 1973 as intended countermeasure against the first wave of the pandemic is currently expected. The planning in regard to further action for the coming weeks and months has to take place now.

Methods. With the help of the principles of the German philosopher Kant, the thinking and planning is framed.

Results. The modelling by the researchers of the Imperial College, London, make an oversized second wave in autumn/winter 2020 most likely, if the current countermeasures are kept in place for too long. A timely relaxation of the measures is warranted to allow a staggered attack by the virus onto the population (German: "Durchseuchung") before the next influenza season 2020/2021 without overburdening the health care infrastructure especially the respiratory care bed capacity. The tempting perspective of a vaccine available before the second wave in autumn, should not lead to any delay in the intermittent relaxation of the countermeasures. A pre-licensure marginally tested vaccine would only be eligible for people with an anyway high risk in regard to SARS-CoV-2.

Conclusions. Further, more detailed and from each other independent models on the basis of data from Germany are urgently needed. Upon these, a heterogeneous trans-hierarchical committee would need to discuss and make decisions in regard to differentiated relaxations of measures given the high remaining uncertainties.

Keywords. Durchseuchung, relaxation, non-pharmaceutical interventions, phase-3-trial, vaccine development

Введение

Со второй недели марта в Германии вступил в силу широкий круг мер по сокращению социальных контактов, целью которых является замедление дальнейшего распространения коронавируса SARS-2 от человека к человеку. В дополнение к основным распоряжениям, таким как изоляция лиц, у которых был положительный тест на наличие вируса, карантин (контактных лиц первой и иногда второй степени) и изоляция наиболее уязвимых лиц, были приняты и другие радикальные ограничительные меры. К ним относится, например, закрытие детских садов, школ и университетов. На попечении официальных структур находятся лишь небольшие (до пяти человек) группы детей дошкольного и младшего школьного возраста, чьи родители работают в так называемой критической инфраструктуре (KRITIS) и не могут организовать присмотр за детьми. Кроме того, общественная жизнь постепенно снизила свою интенсивность благодаря так называемым общим директивам вплоть до комендантского часа в некоторых федеральных землях и в особенно сильно затронутых пандемией муниципалитетах и городах. Ведутся широкие дискуссии о влиянии ограничительных мер на деловой мир, малый и средний бизнес и на экономику в целом. Финансовые потери от введенных мер являются порой весьма значительными.

Эффект от такого типа экстренного торможения, который является уникальным в истории послевоенного периода, уже налицо, - количество новых случаев заболевания увеличивается медленнее. Если данный эффект окажется стабильным, то необходимо уже сейчас задуматься о дальнейших действиях на следующих этапах и, по крайней мере, в оставшейся части 2020 года до начала второй волны пандемии и позднее для того, чтобы уже сейчас принять правильные решения. Федеральный министр Йенс Шпан и глава института имени Роберта Коха, профессор Лотар Вилер, уже подали сигналы в этом направлении. Пандемия бросает вызов теории познания особым, серьезным образом.

Метод

После опыта первой волны SARS-CoV-2 / COVID-19 в Германии и ее пика [14, 16] должна быть проанализирована и оценена предстоящая фаза пандемии. Это необходимо сделать с помощью философии Иммануила Канта (1724-1804). Что надо делать сейчас и что будет важно делать в ближайшие несколько месяцев, по всей вероятности, в течение следующих 2-3 лет? Данный анализ будет проведен в соответствии с центральными вопросами философии Канта:

Что я могу знать?

Что я должен делать?

На что я могу надеяться?

Что есть человек?

Под «я» здесь следует понимать Германию.

Результаты

Что я могу знать?

1. Опыт других стран

Здесь особо стоит упомянуть ранний опыт и данные из Китая, так как Китай на два месяца опережает события, которые происходят у нас [12]. Кроме того, поступает все больше и больше данных и сообщений из Италии и Франции. До настоящего времени эти страны прошли похожий путь, и их эпидемиологические данные одинаковы. Единственное различие между странами и регионами заключается только в скорости распространения вируса и в перегрузке отдельных систем. Во многих регионах Италии, Испании и Эльзаса инфекция распространилась более значительно, чем в Германии, и за это была заплачена высокая цена. Действительные различия заключаются в быстром распознавании ситуации и в применении контрмер. Гонконг и Сингапур действовали очень быстро. Опыт кризиса SARS в 2002/2003 годах сделал свое дело [1, 2].

2. Эпидемиология и моделирование

Уже были опубликованы несколько моделей распространения вируса [1, 3, 9, 18], при этом работа Имперского колледжа является в нашем случае наиболее показательной [9]. В этой работе Нил Фергюсон и его коллеги на основе данных из Великобритании описывают, каким образом различные немедикаментозные вмешательства (NPI) влияют на нагрузку Национальной службы здравоохранения (ГСЗ) и палат интенсивной терапии в условиях первой пандемической волны и к каким это приводит сдвигам при определенных условиях во второй волне пандемии (рисунок 1). Наибольшее влияние на снижение существующей нагрузки на ГСЗ ожидается от введения общих мер по сокращению социальных контактов. Они рассматриваются с точки зрения их долгосрочного эффекта как с одновременным закрытием детских садов, школ и университетов, так и без такового. И то и другое вместе в течение длительного периода времени приведет к недопустимой по силе второй волне пандемии в ноябре 2020 года, поэтому авторы высказали некоторые дополнительные соображения. Исходя из нагрузки на отделения интенсивной терапии (ОИТ), они смоделировали такое ослабление ограничительных мер, чтобы при возможной разгрузке отделений интенсивной терапии было достигнуто максимально широкое распространения инфекции среди всего населения, исключая наиболее уязвимые группы. Моделирование показало интервалоподобное, пульсирующее ослабление ограничительных мер, каждое из которых сопровождается ростом нагрузки на отделения интенсивной терапии через определенное время (рисунок 2). Размер выявленных триггерных точек (то есть занятость коек в отделениях интенсивной терапии в Государственной службе здравоохранения) для смягчения или ужесточения мер может быть безусловно больше для Германии, поскольку количество мест интенсивной терапии здесь значительно выше. В Великобритании на 100 000 жителей приходится 8 мест интенсивной терапии, а в Германии - 34. При этом ожидается, что данное количество удвоится в течение нескольких недель. По расчетам Фергюсона и соавторов ограничительные меры должны будут сохраняться в течение двух третей оставшегося 2020-го

года. В Германии этот срок может быть меньше из-за большего количества мест интенсивной терапии.

3. Основные принципы разработки вакцины

Почему мы не можем рассчитывать на то, что еще до начала второй волны пандемии мы получим хорошо изученную вакцину? Здесь необходимо еще раз напомнить о важнейших шагах в разработке вакцин. Предпосылкой для получения вакцины против SARS-CoV-2 является прежде всего перспективность той или иной технологической платформы. Основной целью или антигеном является спайк-протеин, стыковочный протеин SARS-CoV-2 с рецептором клетки-хозяина в префузной форме [21]. За несколько лет появилось несколько таких платформ, базирующихся на РНК / ДНК-подходах, от векторных до классических платформ с рекомбинантными белками или (в основном деактивированными) вирусными частицами с адъювантами или без них. Принимая во внимание огромную потребность в вакцине против COVID-19, «экономия дозы» будет важным аспектом, как и в случае вакцин против пандемического гриппа. Особую ценность представляют платформы, которые уже имеют необходимые места производства и производственные мощности, потому что разработка вакцины - это одно, а совместимое с GMP массовое производство - это другое. GMP означает «good manufacturing practice».

После создания в большинстве своем молекулярно-биологических или стерео / структурно-химических конструкций следует оценка токсичности, а затем отбор наиболее многообещающих кандидатов для доклинической разработки. После испытания вакцины на таких простых видах животных, как мыши с различными иммунологическими характеристиками, проводят дополнительные тесты на других видах животных, наиболее подходящих для рассматриваемого патогена. У возбудителей ОРВИ (острая респираторная инфекция) это обычно хорьки. Затем или параллельно с этим, два ранее вакцинированных примата (макаки) должны быть инфицированы диким вирусом, чтобы исключить так называемое «усиление иммунитета», как это было описано в случаях орто- и парамиксовирусами. Относительно Nidavirales, в группу которых входит SARS-CoV-2, это было до сих пор не так широко исследовано. Вызывает беспокойство наблюдение фокального гепатита у хорьков после вакцинации кандидатом MVA-SARS-Spike и провокации диким вирусом [5].

В том случае, если все эти исследования прошли успешно и без тревожного сигнала «безопасности», следует шаг к клинической разработке, после того как были разработаны методы для оценки иммунного ответа. Самым главным является так называемый «нейтрализующий тест» на антитела, то есть функциональный тест. В зависимости от того, каким был опыт раннего использования той или иной платформы, во время первой фазы будет исследоваться реакция на введение одной и двух доз вакцины, а также реакция мужчин и женщин, так как половые различия в переносимости, наряду с переносимостью вакцины в целом, являются центральным вопросом фазы номер 1 исследования. Постепенно привлекаются к исследованию и вакцинируются первые пациенты («staggeredenrolment»). После периода наблюдения не менее шести недель собираются соответствующие параметры

безопасности как клинически, так и в лаборатории («reactogenicity»), а также первые иммунологические данные («immunogenicity»). Самое раннее после получения этих данных может быть проведена фаза 2a с несколькими сотнями человек для определения дозы, иммуногенности и режима вакцинации. Ко всему прочему это несколько увеличило бы базу данных информации о безопасности вакцины. Опять же после соответствующего временного интервала, а планы разработки вакцин («Ganttcharts») являются предельно жесткими, можно было бы одобрить вакцину после фазы 2b или небольшого исследования 3a. «Ganttcharts» - это временные рамки планирования разработки продукта, в которой те или иные отрезки работы и разработки связаны друг с другом по времени. Время невозможно купить, и время является самой жесткой переменной также и в разработке вакцин, несмотря на то, что делаются попытки сократить сроки. Экспериментальную фазу 2b, во время которой вакцинированные пациенты подверглись бы заражению диким вирусом, было бы трудно провести через этические комитеты, так как до сих пор не существует эффективного средства для лечения коронавирусной инфекции. С точки зрения этической оценки трудно предугадать, будет ли аргумент привлечь более молодых пациентов на данном этапе исследований решением проблемы. Для быстрого исследования эффективности вакцины в рамках фазы 3a можно было бы обратиться к кластерно-рандомизированному дизайну исследования в зоне сильной вспышки вируса, чтобы иметь возможность быстрого наблюдения появления различий в группе «vegit» по сравнению с контрольной группой. Однако из-за нехватки времени более простые дизайны исследования являются более привлекательными для предрегистрационной фазы, так что кластерно-рандомизированное исследование может быть проведено после регистрации продукта в качестве так называемой фазы 3b. Фаза 3a направлена прежде всего на получение информации о безопасности вакцины и должна включать 10 тысяч и более добровольцев. Регистрация даже такого большого количества участников эксперимента проходит при уже проведенной подготовке в течение 48 часов (личный опыт автора во время работы в компании GSK). Информация о безопасности препарата в течение 30 дней после вакцинации может быть достаточна для начальной регистрации препарата, а дополнительная информация о безопасности и эффективности продукта в течение 6 месяцев после вакцинации может быть представлена после регистрации. Вся программа клинической разработки продукта должна, само собой разумеется, сопровождаться периодическим мониторингом данных, проводимым независимым «Комитетом по мониторингу данных» при этом должны быть определены четкие критерии остановки исследования. Если бы потребность в вакцине была особенно велика, то предположительно в США под давлением правительства FDA («Управление по контролю за продуктами и лекарствами») рассматривало бы даже более существенное сокращение сроков разработки, чтобы иметь возможность использовать лишь частично проверенную вакцину (например, по окончании фазы 2) по крайней мере в группах риска.

Важно при этом подчеркнуть, что и сама разработка вакцины будет проходить в условиях пандемии. Это означает, что в исследуемых группах могут быть искажения результатов исследования, вызванные циркуляцией дикого вируса (то есть искажения, вызванные интерференцией), если участники клинических исследований в фазах 1 и 2 не будут оставаться на карантине в течение по крайней мере 6 недель. Исследования эффективности вакцины были бы замедлены нефармацевтическими вмешательствами из-за снижения числа инфекций.

Кроме того, сами сотрудники фармацевтических компаний и организаций, проводящих клинические исследования, могут заразиться вирусом, что, в свою очередь, может привести к задержкам в проведении исследований и доступности их результатов.

Что я должен делать?

Мы должны действовать так, как если бы вакцины не было и не будет, и уже сейчас немедленно использовать время для контролируемого распространения инфекции среди населения, а побочные эффекты, такие как тяжелое течение болезни, должны контролироваться достаточной емкостью больничной системы, адекватной мощностью палат интенсивной терапии, наличием достаточного числа аппаратов искусственной вентиляции легких. Мы должны, насколько это возможно, допустить контролируемую эпидемию до ноября 2020 года, чтобы оптимально использовать «летний спад» наполняемости лечебных учреждений, то есть мы должны «выпускать духа из бутылки» по частям. Для того, чтобы это реализовать, необходимо провести более детальное моделирование эпидемического процесса на основании данных, полученных в Германии. Моделирование, проведенное Фергюсоном и соавт. и опубликованное 16 марта 2020 г., было основано на данных системы здравоохранения Великобритании, что привело к крайне низким значениям триггера для загруженности отделений интенсивной терапии (100 и 50), которые в Германии могут быть как минимум в 4-5 раз выше (рисунок 2). Поэтому Императорский колледж должен немедленно получить заказ от федерального правительства и все необходимые данные для предоставления модели для Германии, основанной на более точных данных. Одновременно с этим, минимум две другие группы независимо друг от друга должны выполнить моделирование, чтобы подтвердить надежность влияющих переменных, так как от этого очень многое будет зависеть. «Все модели ошибаются, но они полезны» [18], поэтому подобные данные требуют эпикритической оценки экспертной комиссии. Данная комиссия должна быть составлена вне иерархических уровней согласно так называемому «поствестфальскому подходу» («post-westphalian approach») по Фидлеру [10]. Только тогда можно будет ожидать принятия решений, соответствующих реальности и условиям работы, которые и без того будут сопровождаться остаточной неопределенностью. Решения об ослаблении или отмене ограничительных мер должны приниматься в конечном счете соответствующими федеральными землями.

Если быстро разработанная, недостаточно хорошо исследованная вакцина будет введена в обращение уже во второй половине года (без учета того, что ее необходимые объемы для Германии не гарантированы), это означает, что вакцина будет предназначаться для наиболее уязвимых с точки зрения заболеваемости и смертности групп населения и, самое большее, для чиновников среднего и старшего возраста, а также людей, находящихся в центре социальных контактов, например, еще не имеющих иммунитета продавцов продуктовых магазинов.

На что я могу надеяться?

Мы можем надеяться на то, что основная часть населения приобретёт иммунитет до начала по всей вероятности очень сильной 2-й волны пандемии и до того, как в первые зимние месяцы нагрузка на больницы возрастет благодаря другим сезонным респираторным вирусам, включая вирусы гриппа. То есть предотвращение сверхсильной второй волны является целью и надеждой ослабляющих мер (рис. 1) [9]. В своем моделировании [18] я предположил идеальную цель, а именно – постоянный поток тяжелобольных людей в систему здравоохранения в течение шести месяцев с настоящего момента до осени 2020 года. Волнообразное распространение инфекции путем введения и удаления триггеров в соответствии с Ferguson et al. было бы асимптотическим приближением к этому идеалу.

Маловероятно, что распространение инфекции в более теплое время года замедлится, когда речь идет о патогене, к которому все население иммунологически наивно. Напротив, за счет снижения заболеваемости, вызванной сезонными патогенными микроорганизмами [19], SARS-CoV-2 будет легче находить своих жертв, потому что его конкуренты, то есть вирусы сезонных респираторных инфекций, в это время не так активны. Это означает, что конкуренция в поисках жертв снижается, и активность SARS-CoV-2 может увеличиться [20]. И во время испанского гриппа 1918-1920 гг., и во время H1N1 пандемии 2009 года, первая волна эпидемии распространилась на лето. Популяционные группы, имеющие перекрестный иммунитет к SARS-CoV-2 любого рода, могут быть менее подвержены заболеваниям 1-й и 2-й волны [3]. Наиболее вероятным на данный момент это представляется по отношению к младшим возрастным группам, поскольку другие коронавирусные инфекции могли быть ими перенесены совсем недавно, и иммуносенescенция еще не началась.

Надежда на «счастливый билет» в разработке вакцины может привести к принятию желаемого за действительное. Использование вакцины, которая прежде чем она была одобрена, была испытана недостаточно, возможно лишь после рассмотрения соотношения пользы и риска скорее всего у людей с высоким личным риском тяжелого и угрожающего жизни течения COVID-19, как уже описано выше. Все разрабатываемые кандидатные вакцины используют спайковый белок SARS-CoV-2 в качестве антигена. Этот поверхностный белок используется для стыковки с рецептором в дыхательных путях человека. Наблюдение Czubeta et al. [5] показало, что хорьки, вакцинированные спайковым белком MVA SARS, после провокации путем инфицирования диким вирусом SARS, развили очаговый некроз печени в отличие от хорьков, инфицированных только диким вирусом. Это говорит о развитии феномена «усиления тяжести заболевания после вакцинации» и призывает к осторожности. Если вакцина имеет относительно неизвестный профиль безопасности с возможными поздними последствиями и долгосрочными негативными эффектами, как например это было с Pandemrix®, пандемической вакциной против H1N1 2009, применение которой привело к учащению случаев нарколепсии в 2010 г. [7], то ее использование было бы оправданным только в вышеупомянутой группе населения, которая в противном случае будет иметь неблагоприятный прогноз. В таком случае можно было бы оправдать использование недостаточно изученной вакцины, сравнивая это с онкологией, где препараты со значительно менее благоприятным профилем безопасности все-таки допустимы к применению по причине тяжести основного заболевания. Неожиданное появление синдрома Гийена-Барре после вакцинации против вируса свиного гриппа H1N1 в

1976 году является поучительным эпизодом в истории слишком быстрого внедрения и недостаточной проверки вакцины [8]. В возрастных группах с низким риском развития осложнений при COVID-19, использование вакцины, которая была клинически протестирована лишь в ограниченной степени, не может быть и речи, или это возможно лишь с большими трудностями, даже если это будет делаться с намерением замедлить вторую и последующие волны заболевания. Для того, чтобы сделать это возможным, профиль безопасности вакцины должен быть чрезвычайно благоприятным, и опираться на значительный опыт использования соответствующей платформы производства вакцин.

Что есть человек?

«Alles beginnt und endet beim Menschen»(Кант) - Все начинается с человека и кончается им. Как сказал в 1990-х годах американский молекулярный биолог Джошуа Ледерберг (1925-2008), вирусы являются величайшими врагами человека: «Вирусы являются единственными конкурентами за господство над нашей планетой. Мы должны быть на высоте, чтобы не отставать от них». Какие нарушения в наших высокоразвитых обществах и взаимосвязанных экономических системах могут возникнуть благодаря вирусу, мы можем в настоящее время наблюдать воочию. Конец пандемии – это ожидание начала следующей пандемии. Опыт последних лет в отношении вируса гриппа H1N1 в 2009/2010г.г., вируса Эбола в 2014 и 2019/2020г.г., ZIKA в 2015/2016г.г., особенно в Бразилии, где возникла эпидемия микроцефалии у детей, назревание угрозы вируса лихорадки Западного Нила (WNV) и других вирусов ARBO, также и в Германии, а в последнее время все больше и больше случаев конго-крымской геморрагической лихорадки (CCHF) в Европе, болезнь, которую я называю «клещевая Эбола», показывает, что угрозы инфекционных заболеваний будут продолжать существовать даже после нынешней пандемии. О существовании угрозы нынешней пандемии, вызванной новым коронавирусом, было известно также задолго до ее начала [15].

Что касается переживаемой нами в настоящий момент пандемии, то ее фокус до сих пор не включал младшие возрастные группы, а преимущественно касался пожилых людей и людей, отягощенных определенными заболеваниями, так называемых групп риска. Представляется, что дамоклов меч над домами престарелых будет оставаться на протяжении всей пандемии независимо от того, какие меры по смягчению будут приниматься. Для большинства подобных учреждений вспышка коронавируса - это только вопрос времени.

Менеджмент в разработке вакцин по сравнению с менеджментом пандемии (таблица 1)

В обоих случаях мы сталкиваемся с той же проблемой, перед которой стоит и сама теория познания: «Достижение максимально возможного познания, создание связей и синергизмов». «Новые знания и свободное мышление создают дополнительную ценность, без которой ни одна компания не должна обходиться» [16].

„Phase 3 habit“, то есть внутренняя позиция

Одной из основных задач органов здравоохранения в условиях пандемии является координация усилий и определение стратегии для широкого круга заинтересованных сторон. Проблема заключается в том, что значительное число руководителей медицинских организаций и врачей разучились принимать самостоятельные решения и планировать действия, которые бы соответствовали достижению общей цели. «Фаза 3а – внутренняя позиция» с учетом ситуации в целом и особенно с учетом очередного шага, который должен сделать следующий человек с целью подхватить и оптимально продолжить работу, – это именно та центральная позиция, которая является решающей. Мне часто приходится обращаться к сравнению с пометом щенков, в котором щенок, который первым ложится на спину и сдается, думает, что получит наибольшую помощь. Такое поведение в условиях пандемии недопустимо. «Просвещение —это выход человека из состояния своей незрелости, в которой он находится по собственной вине. Незрелость есть неспособность пользоваться своим рассудком без руководства со стороны кого-то другого» (Kant). Это высказывание является в условиях пандемии актуальным как никогда.

Кроме того, важной является поддержка всех видов деятельности в верхних эшелонах власти путем их передачи подчиненным структурам на основе доверия. Осознание того, что принятие ошибочных решений допустимов ситуации, в которой доминирует VUCA («volatile, uncertain, complex, ambiguous» - «изменчиво, неопределенно, сложно, неоднозначно»), важно как для лиц, принимающих данные решения, так и для тех, на кого эти решения распространяются или для населения, которое должно проявлять терпимость [17]. В адрес управленческих структур следует в свою очередь обратиться словами Канта: «То, что мы сделали, мы можем снова изменить». Некоторые решения, если они оказываются неблагоприятными или опрометчивыми, должны быть быстро отменены, чтобы доверие граждан не было потеряно. Самым важным достоянием, которое мы должны сохранять в условиях взаимодействия, - это доверие на всех уровнях, вплоть до населения, «thespeedoftrust» [4]. «Решающим является поведение каждого» (цитата автора, Ostholsteiner Anzeiger от 28-го февраля 2020).

Было бы большим достижением, если бы все уровни - от правительства до медицинских организаций - наконец-то вошли в фазу 3 – внутренняя позиция. Особой помехой в условиях пандемии являются громкие заявления сверху, будь то Совет по этике или институт Роберта Коха, потому что оспаривать слишком категоричные заявления, находясь на периферии, довольно сложно.

Дискуссия

Чтобы лучше представить себе нынешнюю ситуацию, можно прибегнуть к следующей картине: индейское племя, чтобы выжить, кочует с запасами продовольствия, преодолевая долгий и трудный путь, со своей летней стоянки на зимнюю квартиру. Старые и слабые представители племени отстают и в конце концов прекращают свой путь, чтобы не подвергать опасности все племя. Чтобы по возможности сократить подобные потери, необходимо снизить силу 2-ой волны эпидемии насколько это возможно. Поскольку риск для наиболее уязвимой группы

населения не исчезнет пока SARS-CoV-2 не станет обычным, эндемичным возбудителем, каковыми уже являются другие коронавирусы, решения следует все больше и больше ориентировать на экономические потребности общества.

Кроме того, возникает ряд вопросов.

- Как справится наше население с ситуацией, т. е. насколько высока его способность жить в условиях ограничений в течение длительного периода времени?

- Как справятся с ситуацией экономика и финансы?

- Как можно обеспечить продовольственную базу?

- Усилятся ли напряженность и конфликты внутри и за пределами Германии?

При этом возникает картина Дюрера «Четыре всадника Апокалипсиса»: эпидемии, война, экономический кризис и голод, которые друг с другом взаимосвязаны. Вопрос в том, как выглядят альтернативные сценарии, насколько они реалистичны, и какой ценой они могут быть достигнуты. Ни один из них не достанется легко.

Что я могу знать? Или чего мы еще не знаем?

В настоящее время неясно, как выглядит сероэпидемиология в немецкой популяции, то есть какой процент населения сохраняет восприимчивость к SARS-CoV-2, а какой обладает перекрестным иммунитетом по неизвестным причинам, таким как недавние инфекции, вызванные эндемичными коронавирусами, особенно бета-коронавирусами, такими как OC43 [19]. Таким образом, перекрестный иммунитет будет способствовать достижению популяционного иммунитета [18] и снижению восприимчивости населения к инфекции [3]. Вопрос о влиянии первичного контакта с коронавирусом на развитие защиты от последующих инфекций также должен найти свой ответ при дальнейшем изучении заболеваемости .

Как быстро Германия сможет обеспечить адекватную поставку качественных средств защиты? Окажется ли одно из веществ, уже испытанных в качестве терапевтических средств, эффективным? Это также способствовало бы более легкому принятию решений для фазы 2b исследований по разработке вакцин.

Что я должен делать? Или что более рискованно?

В настоящий момент мы должны действовать на основе имеющихся знаний, не полагаться на неопределенные обещания, но также быть готовыми в любое время пересмотреть ситуацию и изменить решение. Нашей целью, образно говоря, должно быть выживание индейского племени. Утомительным маршрутом на зимнюю квартиру будет фракционное заражение населения диким вирусом SARS-CoV-2. В соответствии с тремя лучшими, независимыми друг от друга моделями, должна быть разработана система, вероятно, похожая на ту, что была обрисована в общих чертах у Ferguson et al. [9], согласно которой нетерапевтические меры

эпизодически ослабляются и снова ужесточаются согласно подробному поэтапному плану. Эпидемическое распространение инфекции должно быть допущено, насколько это возможно, до уровня чуть ниже максимальной вместимости больниц. При этом цель должна заключаться в том, чтобы период, в течение которого «включаются» ограничительные меры, был как можно короче, чтобы экономика могла работать как можно более свободно. Учитывая количество мест интенсивной терапии в Германии, этот период мог бы быть значительно менее 50%. То, как подобная система послаблений и ограничений должна выглядеть в деталях, необходимо еще определить, но она может варьировать от одной федеральной земли к другой в виде своего рода мозаики с точки зрения временной последовательности и местоположения. Самой большой проблемой будет точная настройка NPI при сохранении постоянных параметров - изоляции, карантина и защиты уязвимых групп. Закрытие детских садов, школ и университетов следует рассматривать более дифференцированно [11]. Здесь можно представить себе дополнительные подгруппы, такие как дети, не достигшие самостоятельности, из-за привязки работающих родителей к дому. Однако дети в пандемии SARS-CoV-2 не играют такой центральной роли в распространении инфекции, как при гриппе. Подростки и молодые люди играют большую роль, поскольку их схема общения более разнообразна и само общение происходит более часто. Например, можно было бы скорее допустить открытие детских садов и начальных школ, чем средних школ и университетов.

Наибольший эффект имеют общие ограничения контактов, которые постепенно вводились посредством указов [1, 9]. Здесь были бы желательны более дифференцированный подход и предоставление большей информации о достигаемом эффекте [13]. Обойтись без мероприятий, связанных с работой, - совсем не то же самое, что отказаться от частных мероприятий. Необходимо ориентироваться на производство. Можно придерживаться обратного порядка снятия ограничений, относительно того порядка, каким они были постепенно введены четыре недели назад. Также тяжело предугадать последствия снятия ограничений мобильности / поездок в пределах Европы. Однако подобные ограничения не должны прерывать цепочки поставок. Вопрос о том, следует ли ограничить частные путешествия в пределах ЕС и соседних стран, является сложным вопросом, который требует особой дискуссии. В ходе пандемии можно представить себе перемещение населения в страны, которые могут обеспечить лучшую медицинскую помощь. Это представляется однако проблематичным, потому что совершенно ясно, что местное население имеет приоритет и право на заботу в своем собственном государстве, - «golden hour» каждого государства. То, как до сих пор граждане Германии действуют и взаимодействуют с органами здравоохранения, чрезвычайно похвально, и помогло успешно и без применения особых мер установить многие контакты. Это необходимо здесь особо подчеркнуть.

При ослаблении ограничительных мер должны быть определены буферы, которые можно было бы быстро активировать, например, поддержка со стороны медицинских подразделений бундесвера, поскольку ослабление затрагивает сложные системы, которые имеют тенденцию становиться хаотичными. Подобные гарантии также облегчили бы ответственным лицам принятие решений по смягчающим мерам. Поскольку в Германии имеется большее число мест интенсивной терапии на душу населения, чем в Великобритании, длительность мер, ограничивающих передвижение, может быть несколько короче, однако из-за существенной продолжительности и за эти меры придется заплатить очень высокую цену.

На что я могу надеяться? Или на что я в настоящее время не могу полагаться?

Даже если две недели назад после кратчайшего в истории медицины периода между публикацией 9-го января генетической последовательности вируса SARS-CoV-2 и началом клинической разработки первым людям была сделана прививка РНК-вакциной компании Moderna в Бостоне, описание Этериджа [8] впечатляюще иллюстрирует то, как программа вакцинации против нового вируса гриппа из-за ограниченного количества данных, вынужденных быстрых действий, а также ошибочных оценок быстро привела к серьезным нежелательным реакциям у вакцинируемых и тем самым нанесла значительный побочный ущерб. Не следует игнорировать доклинический сигнал безопасности «усиленного» гепатита у хорьков [5]. Согласно CEPI, все нынешние кандидаты на вакцину полагаются на протеин спайка в качестве антигена вакцины (<https://cepi.net>). В связи с этим следует помнить о положительных новостях, а именно о низкой частоте госпитализации и осложнений среди детей и групп от младшего до среднего возраста, особенно людей без личных факторов риска. Как бы мы ни хотели скорейшего успеха в разработке вакцины, и даже если «magic bullet» окажется возможен, не стоит полагаться только на это, а нужно идти по пути дозированного инфицирования населения. Мы должны настроиться на то, чтобы добраться до «зимнего лагеря», не имея достаточно протестированных и достаточно доступных вакцин, даже если сроки разработки вакцин резко сократятся, а производственные мощности уже параллельно с этим будут расширяться.

Что есть человек? Или что может / что должно находиться в его ответственности?

Круг возникающих этических вопросов является широким, и конфликты неизбежны. Исполнительные полномочия по принятию решений в области здравоохранения лежат на федеральных землях. При нормальных условиях, таких как, например, достаточное наличие защитного снаряжения, федеральные земли должны, в соответствии со стандартами, разработанными комитетом экспертов, осуществлять смягчение ограничительных мер в виде некой географической и временной мозаики, начиная с федеральных земель, в которых в настоящее время меньше всего инфекции. В зависимости от количества инфекции, предшествующего опыта, различных точек зрения и условий нужно быть готовыми к значительным сложностям. Нельзя позволить системе погрузиться в хаос, нужно преодолеть сложности и сохранить сбалансированный подход к принятию решений. Такие страны, как Германия, которые избежали хаоса первых дней эпидемии, должны немедленно приступить к тому, что было описано выше, потому что имеющийся в нашем распоряжении промежуток времени до ноября 2020 года является коротким. И, как уже было здесь сказано, лишь частично изученная вакцина будет непропорциональным риском для молодых людей и групп населения, которых SARS-CoV-2 затрагивает мало.

В адрес критиков и тех, кого этот вопрос беспокоит, уже сейчас можно сказать, что задача, представленная в данной работе, – это самая трудная задача, которая стоит перед нами в рамках нынешней пандемии, а именно – необходимость допустить дробное инфицирование общества и тем самым смириться с неизбежным наличием жертв. Это решения, которые заставляют всех вздрогнуть, но они неизбежны, если мы не хотим допустить еще большего

числа жертв во время сильной второй волны эпидемии. На уровне популяции такие решения являются еще более важными, чем решения на индивидуальном уровне. Данная сверхчеловеческая задача требует к себе обязательного уважения и благоговения. Утверждать свое превосходство в моральном плане над теми, кто вынужден этой темой заниматься, само по себе недопустимо. Политическая и партийно-политическая конкуренция также должны отойти на второй план.

В вопросах ограничения общественной жизни политика и администрация быстро пришли к «flow» (работали вместе быстро, слаженно и эффективно), но я сомневаюсь, что это также хорошо будет функционировать в обратном направлении, если учесть неизбежность наличия смертей. Состояние здоровья общества зависит не только от врачей, но и от решений политиков и министерств. Что сейчас требуется, так это мудрое предвидение и смелые действия лидеров, которые должны обладать необходимой компетентностью и дальновидностью, чтобы быть способными на такие действия, и которые не сойдут с курса, если ветер будет дуть в лицо. Требуется быстрое, проактивное мышление и гибкость. Цепь сильна настолько, насколько сильно ее самое слабое звено, будь то национальный, региональный или международный уровень. Теперь требуется настоящее, подлинное «лидерство», и философ Иммануил Кант может указать нам нужный путь. Необходимо следовать за ним, чтобы не ударить в грязь лицом перед историей.

«Настоящее знание состоит в силе и способности распознавать факты и умения их связывать между собой. Знание – это признание истинности на основе познания» (Кант). (*«Wirkliches Wissen besteht in der Macht und dem Vermögen, Tatsachen zu erkennen und Verknüpfungen zwischen Tatsachen herstellen zu können. Wissen ist ein Fürwahrhalten aus einem Erkenntnisgrund» (Kant)*)

Выводы

При всем уважении к сложности ситуации с пандемией, мы должны действовать смело и уже сейчас думать о последующих неделях, месяцах и годах. Не поддаваясь соблазну ожидания скорого появления вакцины, каждая система здравоохранения, особенно те системы, которые до сих пор смогли избежать хаоса, должны двигаться вперед, а не полагаться на скорый успех и доступность вакцины и терапевтических средств. Время следующей сезонной нехватки мест в палатах интенсивной терапии с наступлением осени 2020 года не за горами. Должны быть поручены разработки нескольких независимых друг от друга моделей эпидемической ситуации, невзирая на факт, что они будут иметь остаточную неопределенность. Данные моделирования должны затем оцениваться по возможности иерархически неоднородной комиссией («пост-вестфальский» подход). Должны быть определены соответствующие триггерные точки и управляемые переменные. Нашим предкам также удалось пережить так называемый русский грипп в 1889/1890 годах, вызванный коронавирусом. Они смогли достичь свой «зимний лагерь». В настоящее время требуются моделирования, эпикритическая оценка разработки вакцин и подлинное лидерство.

Выводы для практики

1. Планирования и дифференциация мер на следующие месяцы и годы должны теперь быть ускорены. Основой для этого должны явиться несколько независимых друг от друга моделирований. Сделать это, кроме прочих, должен быть уполномочен федеральным правительством Имперский колледж в Лондоне.
2. Фракционированное распространение инфекции должно осуществляться сразу же после первого эффекта торможения, чтобы избежать чрезмерной по силе 2-й волны эпидемии.
3. Было бы безответственно полагаться на наличие только незначительно протестированной вакцины. Если это и будет возможным при еще небезопасном вакцине-кандидате, то только для людей с повышенным личным риском (уязвимые группы).
4. Философия Канта - это руководство вне времени для нестабильных, неопределенных, сложных и неоднозначных ситуаций, а также для необходимых изменений в поведении и управлении на личностном уровне, релевантных условиям пандемии.

Соблюдение этических норм

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Данная статья не содержит исследований, касающихся людей или животных, а также личных данных.

Ссылки

1. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth DT (2020) How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5)
2. Anderson RM, Fraser c, Ghani AC et al (2004) Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Phil Trans R SocLond B* 359: 1091-1105
3. An der Heiden M, Buchholz U (2020) Modellierung von Beispielszenarien der SARS-CoV-2-Epidemie 2020 in Deutschland. | DOI 10.25646/6571.2 https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Modellierung_Deutschland.pdf?__blob=publicationFile (aufgesucht 24.3.2020)
4. Covey SMR (2006) *The speed of trust – the one thing that changes everything*. Free Press, New York
5. Czub M, Weingartl H, Czub S et al (2005) Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets. *Vaccine* 23: 2273-2279
6. D’Alessandro DF, Owens M (2008) *Executive warfare – 10 rules of engagement for winning your war for success*. McGraw-Hill, New York
7. Edwards K, Hanquet G, Black S et al (2019) Meeting report narcolepsy and pandemic influenza vaccination: What we know and what we need to know before the next pandemic? A report from the 2nd IABS meeting. *Biologicals* 60: 1-7
8. Etheridge EW (1992) 1976. In: *Sentinel for health – a history of the Centers for Disease Control*, University of California Press, Berkley, Seiten 247-267
9. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G (2020) Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16. März; Imperial College COVID-19 Response Team DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
10. Fidler D (2004) *SARS, Governance and the Globalization of Disease*. Palgrave MacMillan, Basingstoke
11. Fumanelli L, Ajelli M, Merer S, Ferguson NM, Cauchemez S (2016) Model-based comprehensive analysis of school closure policies for mitigating influenza epidemics and pandemics. *PlosComputBiol* 12: e1004681. doi:10.1371/journal.pcbi.1004681
12. Guan W, Ni Z, Hu Y et al (2020) Clinical characteristics if coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 3.3.2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Haw DJ, Cummings DAT, Lessler J et al (2019) Differential mobility and local variation in infection attack rate. *PlosComputBiol* 15: e1006600. doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006600
14. Höffe O (2000) *Immanuel Kant. Becksche Reihe; 506: Denker*, Verlag C.H. Beck, München

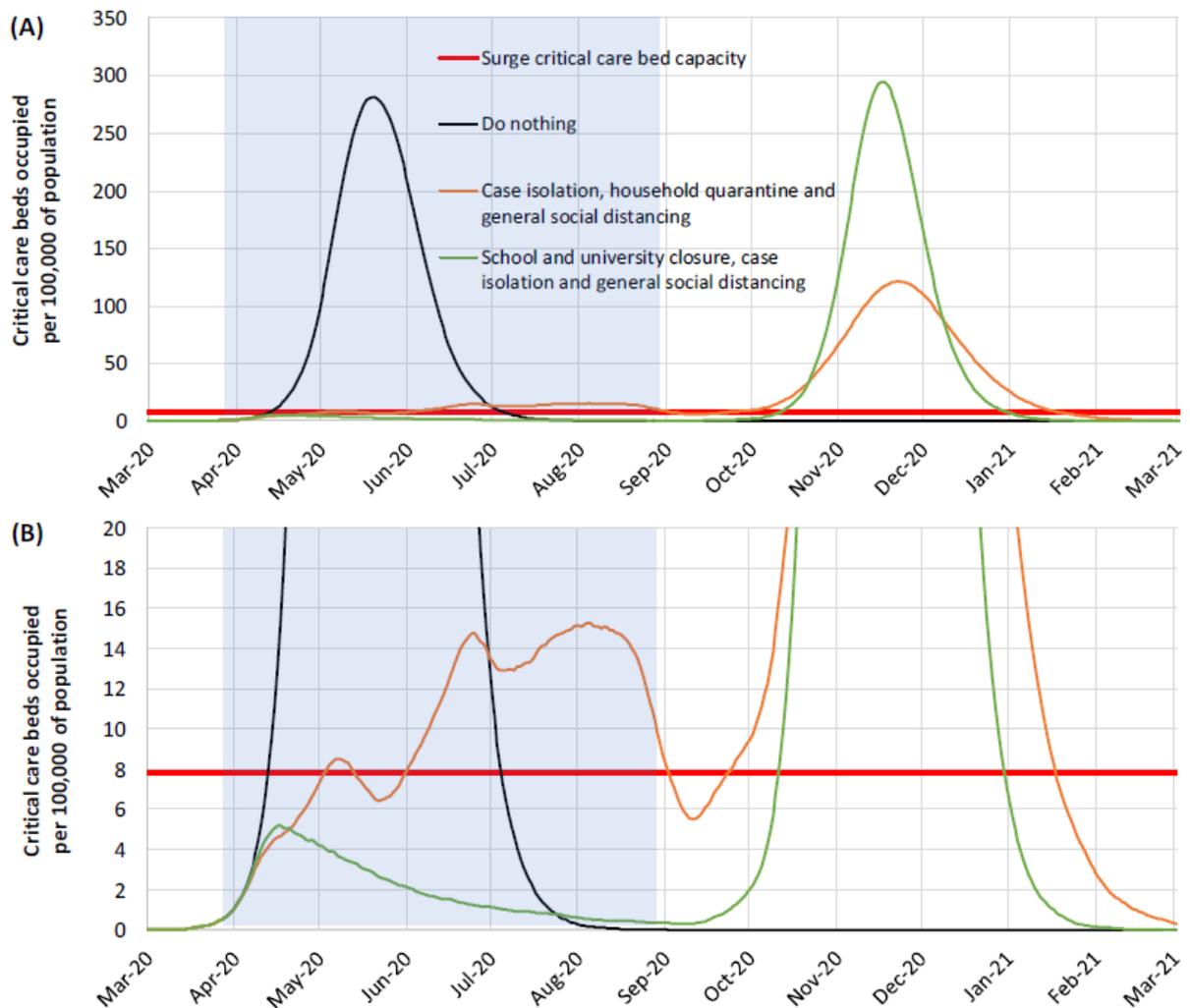
15. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K et al (2015) SARS-like cluster of circulating bat coronavirus pose threat for human emergence. Nat Med 21: 1508-1513
16. Niquet B (2007) Kant für Manager. Campus Verlag, Frankfurt am Main
17. Weigl J (2020) Das VUCA plus der Tuberkulose in Deutschland und die Notwendigkeit einer Strategie 2.0. PräwGesundheitsf2020 DOI 10.1007/s11553-020-00778-w
18. Weigl J (2020) Betrachtung der Pandemie Phase 3 – „mitigation“ – vom Endpunkt Hospitalisation her. PräwGesundheitsf DOI: 10.1007/s11553-020-00771-3
19. Weigl JAI, Puppe W, Meyer CU et al (2007) Ten years active - year round surveillance of up to 19 respiratory pathogens in children. Eur J Pediatr 166: 957-966
20. Weigl J, Forster J, Berner R et al (2003) Virale Atemwegsinfektionen mit saisonaler Häufung bei Kindern. Eine Übersicht mit Schwerpunkt auf Daten aus Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 46: 9-19
21. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al (2020) Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 367: 1260-1263

Tabelle 1. Проблемы в разработке вакцин и борьбе с пандемией

Аспект	Разработка вакцин и менеджмент	Пандемия и менеджмент	Последствия
трудные, что касается VUCA, темы и „targets“	Относительно простые промежуточные «цели» в ходе разработки вакцины уже достигнуты: текущие цели являются более сложными с иммунологической, стерео и структурно-химической и т. д. точек зрения.	Пандемия - это явление, отягощенное VUCA, и не все влияющие факторы можно контролировать, они требуют значительных вмешательств.	Вероятность успеха ограничена.
регулятивные аспекты	Органы FDA, EMA и PE приобрели с середины 2000-х годов все больше знаний в вопросах пандемии. Тем не менее, программы разработки вакцин являются очень дорогими и иногда могут быть реализованы только крупными компаниями из-за нормативных требований, если только государственный сектор (BMBF) или PPP (BMGF или CEPI) не придет на помощь.	Административным органам, включая министерства и районные администрации, необходимо инициировать и контролировать необходимое сокращение контактов в рамках NPI путем быстрых и регулирующих распоряжений.	Гибкость органов власти является центральным пунктом, учитывая самые важные пункты и их модификацию. Должны соблюдаться пропорциональность мер и аккуратность действий.
лидерство и управление	Проблемы разработки вакцин сегодня являются значительными и сложными по своей структуре. Большие компании отягощены бюрократией, а малые имеют высокий риск того, что не выживут, если потерпят неудачу. «executivewarfar» [6] препятствует разработке вакцин и иногда не дает системе использовать все ее возможности?	Проблемы пандемии очень специфичны и уникальны, поэтому постоянно необходимы решения, которые не могут быть проверены во всех направлениях, как на основе данных, так и на основе опыта, и, в конечном счете, из-за нехватки времени.	Слабость лидерства и слабость в принятии решений на верхнем уровне приводят к большим дисбалансам на нижних уровнях. Необходимо обратиться к максиме Канта: «Мы можем изменить то, что сделали» [16]. VUCAplus актуальна как никогда [17].

BMBF = Bundesministerium für Bildung und Forschung; BMGF = Bill and Melinda Gates Foundation (Seattle); CEPI = Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (London, Oslo); EMA = European Medical Agency (Amsterdam); FDA = Food and Drug Administration (US Zulassungsbehörde, Washington D.C.); NPI = nicht-pharmazeutische Interventionen; PEI = Paul-Ehrlich-Institut (Langen); PPP = Public Private Partnership; VUCA = volatile, uncertain, complex, ambiguous (нестабильно, неопределенно, сложно и неоднозначно)

Рисунок 1. Стратегии подавления пандемии в Великобритании, основанные на использовании вместимости коек для интенсивной терапии (коек на 100 000 жителей) с течением времени, согласно Ferguson et al. [9] (Разрешение на перепечатку получено от первого автора 1 апреля 2020 г.)



Surge critical care capacity = наличие мест интенсивной терапии в настоящее время

(на сегодняшний момент 8 на 100 000 жителей в Великобритании, 34 на 100 000 в Германии до получения новых мест)

Рисунок 2. Скорректированный запуск мер, когда 100 мест интенсивной терапии заняты, и их ослабление с 50 кроватями интенсивной терапии (абсолютные числа). Рассмотренные меры являются общей рекомендацией по сокращению контактов и закрытию детских садов, школ и университетов в Великобритании, согласно Ferguson et al. [9]. (Разрешение на перепечатку получено от первого автора 1 апреля 2020 г.)

