



Изх. №19 / 09.08.2021 г.

**ДО:**  
**Д-Р СТОЙЧО КАЦАРОВ**  
**МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**ДО:**  
**ДОЦ. Д-Р АНГЕЛ КУНЧЕВ, ДМ**  
**ГЛАВЕН ДЪРЖАВЕН ЗДРАВЕН ИНСПЕКТОР**

**КОПИЕ ДО:**  
**Д-Р ИВАН МАДЖАРОВ**  
**ПРЕДСЕДАТЕЛ НА БЛС**

**КОПИЕ ДО:**  
**Д-Р НИКОЛАЙ БРЪНЗАЛОВ**  
**ЗАМ.-ПРЕДСЕДАТЕЛ НА БЛС**

## **ПРЕДЛОЖЕНИЕ**

**Уважаеми д-р Кацаров,**

В процеса на ваксинапрофилактика срещу КОВИД-19 възникнаха казуси, които изискват кратки, систематизирани и удобни за ползване препоръки, които биха улеснили вземането на решения както от медицинските лица, участващи във ваксинационната кампания, така и от гражданите. Това бе нашето основание да систематизираме тези въпроси и да потърсим експертно становище, което любезно ни бе предоставено от проф. д-р Мария Християнова Николова, дмн, специалност - клинична имунология, зав. отдел "Имунология" в Национален център по заразни и паразитни болести, София и оформихме приложения документ. (Приложение №1)

Предлагаме, тези препоръки да бъдат официализирани и разпространени от Министерство на здравеопазването. Могат, по Ваша преценка, да бъдат допълнително консултирани и допълнени.



**НАЦИОНАЛНО СДРУЖЕНИЕ НА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИТЕ ЛЕКАРИ В БЪЛГАРИЯ**  
ЧЛЕН НА АСОЦИАЦИЯТА НА ЛЕКАРИТЕ ПО ОБЩА/ФАМИЛНА МЕДИЦИНА ОТ ЮГОИЗТОЧНА ЕВРОПА  
ЧЛЕН НА СЪЮЗА НА БЪЛГАРСКИТЕ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ  
ЧЛЕН НА EUROPEAN GENERAL PRACTICE RESEARCH NETWORK (EGPRN)



---

1407 София, бул. „Н. Й. Вапцаров“ № 17- 21, ет.2, ап.5 тел./факс: 02/ 868 28 94,  
Моб.: 0886 614 589 e-mail: [nsoplб@gmail.com](mailto:nsoplб@gmail.com) <http://www.nsoplб.com>

Ще бъде необходимо, ако в НИЗС съществуват ограничения относно прилагането на тези препоръки (например срокове за поставяне на втора доза ваксина) същите да бъдат премахнати.

Използваме случая да поставим за преценка и решение и следния въпрос, свързан с трудностите по набиране на достатъчен брой хора за прилагане на един флакон ваксина, поради ниския интерес от страна на българските граждани. Вероятно е необходимо да се обмисли минимален изискуем брой дози, които да бъдат прилагани от всеки флакон, ако няма достатъчно желаещи, за да се реализират всички дози, както и възможност за споделяне на един флакон между най-малко двама лекари. Последното ще наложи промяна в начина на отчитане на оползотворяването на съответния флакон с ваксина.

**София**

**09.08.2021 г.**

**Доц. д-р Любомир Киров, дм**

**За УС и НС на НСОПЛБ,**

**Експертен съвет по Обща медицина**



## Приложение 1

КАЗУС	РЕШЕНИЕ СПОРЕД ОФИЦИАЛНИТЕ РАЗПОРЕДБИ	ОТ НАУЧНА ГЛЕДНА ТОЧКА
1. Поставена първа доза. П заболява от К в периода до втората доза. <sup>1,2,3,4</sup>	П се изолира за мин. срок от 10 дни и изчаква пълно възстановяване преди да се яви за поставяне на втора доза.	Зависи от интервала между първата доза и инфекцията. Ако интервалът е минимум 10-14 дни и лицето няма някаква форма на имунен дефицит*, няма необходимост от втора доза. Изключение- разпространение на нов щам със значителни генетични изменения. Препоръчва се оценка на специфичния имунен отговор* след 3-6 месеца.
2. Доказано преболедувал от К (домашно лечение) без поставена ваксина <sup>1,2,3,4</sup>	П се имунизира 90 до 180 дни след оздравяване.	Ако лицето е под 65 г. и няма някаква форма на имунен дефицит, една доза от ваксините с двудозов режим е достатъчна. Актуалните научни данни показват, че имунният отговор след леко и средно тежко боледуване води до формиране на трайна имунна памет. Изключение – разпространение на нов щам със значителни генетични изменения. Препоръчва се оценка на специфичния имунен отговор след 3-6 месеца.
3. Доказано преболедувал от К (болнично лечение) без поставена ваксина <sup>1,2,3,4</sup>	П се имунизира 90 до 180 дни след оздравяване.	Ако лицето е под 65 г. и няма някаква форма на имунен дефицит, една доза от ваксините с двудозов



		режим е достатъчна. Нещо повече, актуалните научни данни показват, че имунният отговор след леко до средно тежко боледуване най-вероятно създава дългогодишна имунна памет. Изключение-разпространение на нов щам със значителни генетични изменения. Препоръчва се оценка на специфичния имунен отговор след 3-6 месеца.
4. Отложена втора доза от ваксината поради остро възникнала друга инфекция.	П изчаква пълно възстановяване преди да се яви за поставяне на втора доза, възможно най-близо до препоръчителния интервал.	
5. Няма официално регистриран в НЗИС, диагностициран К. Установен е титър на вирус-неутрализиращи антитела в посочения от лабораторията протективен референтен диапазон <sup>1,3,4</sup>	В случай че няма анамнестични данни за скорошна инфекция и е клинично здрав, П може да проведе пълен курс на ваксиниране без отлагане	Ако лицето е под 65 г. и няма някаква форма на имуен дефицит, една доза от ваксините с двудозов режим е достатъчна са придобиване на протективен имунитет.
6. При изследване на антитела $\geq 1$ месец след приключване на ваксинационния курс резултатът е: липсват или не са в протективния диапазон <sup>5</sup>	При отрицателен резултат- оценка на имунния статус за изключване на първичен или вторичен имуен дефицит. Изследва се вирус-специфичен Т-клетъчен имуен отговор.	Може да се опита бустер (трета игла) с различен тип ваксина, поне един месец след първия ваксинационен курс.
7. При изследване на антитела $\geq 1$ месец след изтичане на карантината при доказано чрез PCR или Ag тест преболедуване от К,	Провежда се пълен курс на ваксиниране без отлагане	Препоръчителна е оценка на имунния статус за изключване на първичен или вторичен имуен дефицит.



независимо от тежестта, резултатът е: липса или пониска от протективния титър концентрация на антитела <sup>5</sup>				
8. Доказан чрез Ag тест, проведен в дома или в нелицензирана лаборатория, К.1,3,4	П се изследва за наличие на вирус-неутрализиращи антитела 1 месец след положителния тест. Пълен курс на ваксиниране се провежда, в зависимост от резултата, 90 - 180 дни след оздравяването			При установяване на вирус-неутрализиращи антитела в протективен титър, ако лицето е под 65 г. и няма никаква форма на имунен дефицит, една доза от ваксините с двудозов режим е достатъчна. Нещо повече, актуалните научни данни показват, че имунният отговор след леко до средно тежко боледуване най-вероятно създава дългогодишна имунна памет. Изключение – разпространение на нов щам със значителни генетични изменения . Препоръчва се оценка на специфичния имунен отговор след 3-6 месеца .
9. Ако се налага по причини извън медицинските показания, до колко дни след определения за втора доза срок същата може да се постави? <sup>6,7,8</sup>	<b>Pfizer</b>	<b>Moderna</b>	<b>Astra Zeneca</b>	Сроковете, посочени в КХП, са установените в клинични проучвания срокове, в които ваксината има максимален протективен ефект. Това не изключва възможността за по-късно прилагане на втората доза, която във всички случаи ще подобри качествата на индуцираната от първата доза
	12 седмици след първа доза	10 седмици след първа доза	12 до 45 седмици след първа доза	



				дълготрайна имунна памет. Препоръчва се оценка на специфичния имунен отговор две седмици след втората доза. Тъй като удължаването на интервала, обаче, оставя индивидите с по-ниско ниво на защита за по-продължително време и увеличава риска от инфекция, CDC препоръчва максимален интервал от 6 седмици за двудозовите ваксини.
--	--	--	--	--

**К**- Ковид-19; **П**- Пациент; **Аg**- антигенен; **Специфичен имунитет** - имунна реакция, насочена срещу конкретен антиген (в случая антигени на SARS-CoV-2) и осъществявана от вирус-специфични антители и ефекторни Т-клетки; както и – наличие на В- и Т-клетки на имунната памет, специфични за SARS-CoV-2, които при повторна среща с вируса образуват достатъчно бързо антители и ефекторни Т лимфоцити, така че инфекцията не се проявява клинично. **Начин на изследване**- наличието на SARS-CoV-2 специфичен хуморален имунитет се удостоверява с наличието на RBD- специфични антители с вирус-неутрализираща активност (RBD = receptor binding domain). За изследването им се използват различни техники (ELISA, CLIA и пр.). Има смисъл изследването на IgG антители, които се откриват в серума по-продължително време след преболедуване/ваксинация. Препоръчва се да се използват сертифицирани за съответния метод лаборатории. Интерпретацията следва да съдържа референтни стойности и по-възможност – еквивалент на протективна стойност. Наличието на SARS-CoV-2 специфичен клетъчен имунитет се удостоверява с наличието на SARS-CoV-2 специфични Т-клетки, най-често – по продукцията на интерферон гама след стимулиране с пептиди от вируса. Използват се най-често техниките ELISA и ELISpot.

**Имунен дефицит**- вроден (първичен) или придобит (вторичен) - състояние, при което се нарушават един или повече от механизмите на имунния отговор. То може да се изрази с количествени промени в елементите на имунната система или да се прояви само функционално. При лица в зряла възраст преобладават вторичните имунни дефицити. Най-чести причини са: инфекции, имunosупресираща терапия, тумори, неправилно хранене, неинфекциозни заболявания, засягащи индиректно имунната система като диабет, хронична бъбречна недостатъчност, хормонални и невроендокринни нарушения. Най-честите първични имунни дефицити, проявяващи се в зряла възраст са свързани със селективен дефицит на IgA и/или IgG субкласове.



1. Установено е, че нивата на специфични антитела, образувани след прилагане на една доза ваксина при лица, прекарвали COVID-19 преди ваксинирането, са сравними с нивата на специфични антитела, които се образуват след пълен курс на имунизация от лица, които не са прекарвали инфекцията. Това проучване дава основание да се счита, че една бустерна доза ваксина е достатъчна при преболедувалите. Разбира се, необходимо е дългосрочно проследяване, за да се установи трайността на имунния отговор след еднократно ваксиниране на преболедували.

### References:

[Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2](#). Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, Frias EC, Stewart JL, Van Eyk JE, Braun JG, Cheng S, Sobhani K. *Nat Med*. 2021 Apr 1. doi: 10.1038/s41591-021-01325-6. Online ahead of print. PMID: 33795870.

Krammer, F, Srivastava, K., PARIS team, Simon, V. (2021) Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. MedRxiv [Preprint]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1>

Saadat, S., Rikhtegaran-Tehrani, Z., Logue, J., et al. (2021) Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. MedRxiv [Preprint]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v2>

July 14, 2021 Study Suggests Lasting Immunity After COVID-19, With a Big Boost From Vaccination. Jennifer Abbasi JAMA. Published online July 14, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11717

2. Препоръчва се да се изчака поне 14 дни след диагностицирането или появата на симптоми на Covid-19, преди прилагане на анти-Covid-19 ваксина. Това важи както за първата, така и за втората доза от ваксината. Независимо, че ще се наруши препоръчителния интервал между дозите. Препоръчва се изолиране най-малко за 10 дни и пълно възстановяване преди имунизацията. Ако е прилагано лечение с моноклонални антитела или реконвалесцентна плазма, този срок следва да е най-малко три месеца, тъй като през това време част от антителата продължават да циркулират и могат да блокират ефекта от ваксината.
3. Все повече изследвания доказват, че след преболедуване, вт.ч. леко, се генерира трайна имунологична памет: дългоживеещи плазмоцити и паметови Т-клетки, които осигуряват хуморален и клетъчен имунен отговор в продължение на години.

Съвсем ново проучване показва, че при лицата, прекарвали SARS-CoV-2 инфекция, ваксинирането срещу COVID-19 не подобрява съществено протективния имунитет.



1407 София, бул. „Н. Й. Вапцаров“ № 17- 21, ет.2, ап.5 тел./факс: 02/ 868 28 94,  
Моб.: 0886 614 589 e-mail: [nsoplb@gmail.com](mailto:nsoplb@gmail.com) <http://www.nsoplb.com>

Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E. et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 595, 421–425 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4>; mild infection with SARS-CoV-2 induces robust antigen-specific, long-lived humoral immune memory in humans.

Dobaño, C., et al. (2021) Persistence and baseline determinants of seropositivity and reinfection rates in health care workers up to 12.5 months after COVID-19. *BMC Medicine*. [doi.org/10.1186/s12916-021-02032-2](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02032-2).

[Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection](#). Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S.

Turner, J.S., O'Halloran, J.A., Kalaidina, E. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2>

Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals Nabin K. Shrestha, Patrick C. Burke, Amy S. Nowacki, Paul Terpeluk, Steven M. Gordon medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.21258176>

4. Няма основание да се страхуваме, че ваксина, приложена след преболедуване, може да доведе до някакви отрицателни ефекти, при условие, че се спази достатъчен интервал от време между инфекцията и ваксинирането. Ваксината играе ролята на бустер, който подобрява качествата на придобития след боледуването специфичен имунитет. Има данни, че „дългият“ COVID-19, в т.ч. симптоми като лесна уморемост, главоболие, задух, безсъние се одобряват след ваксиниране. Допуска се, че ваксината пренасочва имунния отговор към вируса и остатъчната инфекция, която е в основата на тези симптоми
5. Установена е хетерогенност и липса на корелация между динамиката на хуморалния и клетъчен вирус-специфичен имунен отговор. Липсата на неутрализиращи вирус-специфични антитела в серума не изключва наличието на вирус-специфичен Т-клетъчен отговор.

Immune responses and immunity to SARS-CoV-2 [Immune responses and immunity to SARS-CoV-2 \(europa.eu\)](https://www.euro.who.org/en/health-topics/communicable-diseases/news-and-events/news/2021/03/immune-responses-and-immunity-to-sars-cov-2)

Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong SW, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe*. 2021 Mar 23 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33778792>

6. На 30.12. 2020, във Великобритания бе прието отклонение от препоръчителния протокол за прилагане на Pfizer-BioNTech Covid-19 ваксината, като интервалът между дозите бе удължен от 3 на 12 седмици. Подобно решение бе взето и за ваксината Oxford-AstraZeneca, като бе установено подобряване на имуногенността при удължаване на интервала от 6 на 12 седмици.





*Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet. 2021 Mar 6;397(10277):881-891. doi:10.1016/S0140-6736(21)00432-3.*

7. Според друго проучване, прилагането на втората доза от Pfizer-BioNTech 12 седмици след първата значимо повишава нивото на антивирусните антитела при лица над 80 г. възраст.

*Parry H, Bruton R, Stephens C, et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. MedRxiv. Preprint posted online May 17, 2021. doi:10.1101/2021.05.15.21257017*

8. В по-ново проучване е установено, че отлагането на втората доза AstraZeneca дори до 45 седмици все пак води до усилване на имунния отговор към вируса и като цяло не намалява ефективността на ваксината.

[Delaying second Covid dose by up to 10 months 'does not reduce overall double-jab immunity' \(msn.com\)](#)