**Приложение I**

**Подробна разбивка на броя издадени цифрови COVID сертификати на ЕС
(до 13 октомври 2021 г.)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Издадени сертификати за ваксинация | Издадени сертификати за направено изследване (NAAT[[1]](#footnote-1)) | Издадени сертификати за направено изследване (RAT[[2]](#footnote-2)) | Издадени сертификати за преболедуване | Общо издадени |
| Австрия | 11 125 292 | 10 872 756 | 20 482 546 | 577 981 | **43 058 575** |
| Белгия\* | 17 440 792 | 5 822 096 |  | 608 250 | **23 871 138** |
| България | 1 372 297 | 307 779 | 705 533 | 37 251 | **2 422 860** |
| Чехия | 7 199 918 | 1 935 056 | 3 413 355 | 377 589 | **12 925 918** |
| Дания\*\* |  |  |  |  |  |
| Германия\*\*\* | 119 750 418 | 1 629 445 | 1 267 528 | 607 075 | **123 254 466** |
| Естония\* | 662 125 | 3073 |  | 63 597 | **728 795** |
| Ирландия | 3 978 823 | 186 203 | 37 461 | 69 317 | **4 271 804** |
| Гърция | 3 419 809 | 17 064 | 200 551 | 471 751 | **4 109 175** |
| Испания\* | 25 371 410 | 809 495 |  | 515 562 | **26 696 467** |
| Франция | 72 186 091 | 24 593 086 | 38 226 112 | 1 896 065 | **136 901 354** |
| Хърватия | 1 600 824 | 17 241 | 597 661 | 126 353 | **2 342 079** |
| Италия | 72 726 630 | 7 078 397 | 15 092 611 | 2 160 524 | **97 058 162** |
| Кипър | 739 837 | 14 118 | 314 614 | 76 179 | **1 144 748** |
| Латвия | 1 387 323 | 270 523 | 21 397 | 77 337 | **1 756 580** |
| Литва | 1 770 546 | 3 501 075 | 358 855 | 333 994 | **5 964 470** |
| Люксембург | 1 363 875 | 621 868 | 138 140 | 46 493 | **2 170 376** |
| Унгария | 4 746 433 | 183 653 | 79 521 | 356 155 | **5 365 762** |
| Малта\* | 282 886 | 619 |  | 145 | **283 650** |
| Нидерландия\*\*\*\* | 42 179 079 |  |  |  | **42 179 079** |
| Полша\* | 14 098 319 | 307 336 |  | 495 632 | **14 901 287** |
| Португалия | 7 147 103 | 81 387 | 178 954 | 227 940 | **7 635 384** |
| Румъния | 4 726 990 | 61 642 | 98 909 | 111 190 | **4 998 731** |
| Словения | 4 170 614 | 473 674 | 1 582 643 | 561 128 | **6 788 059** |
| Словакия | 4 623 889 | 933 324 | 1 046 082 | 214 011 | **6 817 306** |
| Финландия | 1 820 819 | 202 113 | 5386 | 28 533 | **2 056 851** |
| Швеция\* | 4 857 039 | 143 834 |  | 1573 | **5 002 446** |
| Исландия | 538 095 | 73 760 | 148 121 | 3431 | **763 407** |
| Лихтенщайн | 47 288 | 21 975 | 13 830 | 1322 | **84 415** |
| Норвегия\*\*\*\* | 6 175 000 |  |  |  | **6 175 000** |
| Общо ЕС/ЕИП | **437 509 564** | **60 162 592** | **84 009 810** | **10 046 378** | **591 728 344** |

\* Общ сбор на сертификатите за направено изследване NAAT и за направен бърз антигенeн тест (RAT).
\*\* Няма налични данни.
\*\*\* Докладване за сертификати за RAT тестове, издадени едва от 27 септември 2021 г.
\*\*\*\* Общ брой на издадените сертификати от всичките три вида.

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**Насоки, предоставени от Европейския център за профилактика и контрол върху заболяванията**

**Евентуално издаване на сертификати за преболедуване въз основа на резултати от бърз антигенен тест**

Надлежно валидираните бързи антигенни тестове (RADT) могат да се използват за издаване на сертификати за преболедуване за целите на Цифровия COVID сертификат на ЕС. Препоръката на Съвета относно обща рамка за използването и валидирането на бързите антигенни тестове предвижда взаимното признаване на резултатите от тестове за COVID-19 в ЕС (2021/C 24/01) и общия списък на бързите антигенни тестове за COVID-19, чието използване е преценено за подходящо в ситуациите, посочени в препоръката на Съвета. Бързите антигенни тестове за самотестуване НЕ следва да се използват за целите на издаването на официален сертификат, като например сертификати за направено изследване или за преболедуване. Правилното вземане на пробите е една от най-важните стъпки за диагностициране на SARS-CoV-2 и ако се извърши неправилно, не може да се гарантира надежден резултат от теста.[[3]](#footnote-3)

Като цяло RADT имат по-ниска чувствителност, но по-висока специфичност. Използването на RADT е предназначено главно за откриване на лица с настъпила инфекция със SARS-CoV-2, т.е. докато те са най-заразни. Използването на RADT е подходящо в условията на висока степен на разпространение на COVID-19, когато получаването на положителен резултат вероятно показва действителна инфекция, както и в условията на ниска степен на разпространение за бързо идентифициране на силно заразни лица. Използването на RADT в условията на ниска степен на разпространение може да доведе обаче до погрешно положителни резултати от тестовете. Колкото по-ниска е степента на разпространение сред населението, което се изследва, толкова по-голяма е вероятността от погрешно положителни резултати от тестовете. Това означава, че е възможно част от хората да са получили сертификати за преболедуване, докато все още са възприемчиви (т.е. хора с погрешно положителен резултат от RADT за COVID-19). Това важи за всички видове тестове.

При всички тестове за COVID-19, включително NAAT, е налице риск от получаване на погрешно положителни резултати от тестовете, но този дял може да бъде по-висок за RADT, отколкото за RT-PCR, ако клиничното действие (т.е. нивото на специфичност) на използвания тест е по-ниско. Ако се използват RADT с по-ниска специфичност, това следва да бъде взето под внимание, по-специално в условията на ниска степен на разпространение, когато тези тестове се използват за скрининг на асимптоматични лица и където положителната прогнозна стойност на RADT следователно ще бъде ниска. Срокът на валидност на сертификата за преболедуване ще бъде един и същ при положителни RADT и при положителни NNAT.

Списъкът на взаимно признатите RADT се актуализира редовно от техническата група по диагностичните тестове за COVID-19 и се одобрява от Комитета за здравна сигурност.

**Евентуално издаване на сертификати за преболедуване въз основа на резултати от изследване за антитела**

Що се отнася до изследванията за антитела, Европейският център за профилактика и контрол върху заболяванията (ECDC) и Съвместният изследователски център (JRC) са изготвили технически бележки,[[4]](#footnote-4) в които са изброени основните въпроси, които трябва да бъдат разгледани, а именно:

* Понастоящем изследванията за антитела се използват предимно при научни изследвания (сероепидемиологични изследвания) на населението, отколкото за индивидуална диагностика на случаи на COVID-19.
* Откриването и количественото определяне на антителата не могат да се използват като пряк показател за защитен имунитет.
	+ Положителен резултат от изследване за антитела може да бъде доказателство за инфекция в миналото, но не е абсолютно доказателство, че дадено лице не е заразно и/или е защитено срещу нова инфекция и не може да предава вируса на други.
	+ До момента не е известно какви нива на антителата могат да ни защитят срещу повторна инфекция.
	+ От друга страна, лица, които са преболедували, могат да не дадат положителен резултат при серологични изследвания (за продължителен период).
	+ Освен това не всички антитела, индуцирани от инфекция със SARS-CoV-2, неутрализират ефективно вируса.
	+ При повечето налични изследвания за антитела не може да се прецени дали откритите антитела предоставят ефективна защита.
* С изследванията за антитела не може да се определи моментът на заразяването.
	+ Изследванията за антитела не могат да предоставят каквато и да е информация за момента на заразяването, така че без допълнителни доказателства, например изследване NAAT и/или RAT, извършени към момента на заразяването, е невъзможно да се определи срокът на валидност на сертификата за преболедуване.
	+ Възможно е скоро след положителен резултат от изследване за антитела да се окаже, че такива не могат да бъдат открити.
* Съществува риск откритите чрез използваните понастоящем в търговската мрежа тестове да изключват инфекция с нововъзникващи варианти на SARS-CoV-2.
	+ Настоящите системи за изследване не са валидирани спрямо новите варианти.
* Когато резултатите от серологично изследване са положителни, това не означава непременно, че лицето е преболедувало SARS-CoV-2.
	+ Например пациенти, които са получили една доза ваксина, могат да развият антитела, подобни на наличните при преболедували пациенти, и тази категория би представлявала „погрешно положителни резултати“.
	+ Това е доказателство за високия риск от погрешно положителни резултати в области с ниска степен на разпространение на SARS-CoV-2.
	+ Регионалните различия при разпространението на инфекциите със SARS-CoV-2 могат да окажат въздействие върху (положителната/отрицателната) прогнозна стойност на серологичните изследвания.
	+ Наличните при автоимунни заболявания антитела (напр. ревматоидни фактори) могат да дадат положителен резултат, без лицето да се е заразявало някога.
* Разнообразието от изследвания за антитела е много голямо и поради това разнообразие и поради липсата на стандартизация сравняването на резултатите от изследванията е изключително трудно.
	+ Използваните понастоящем в държавите членки изследвания за антитела не са хармонизирани/стандартизирани и резултатите не са съпоставими.
	+ Лабораторните методи могат да са насочени към различни антитела (IgM/IgG), с които могат да се разпознават и различни части на вируса.
	+ Повечето изследвания, които могат да бъдат намерени в търговската мрежа, предоставят само количествени резултати (наличие или отсъствие на антитела).
	+ Тези качествени изследвания за антитела са полезни от гледна точка на населението, но не и от индивидуална гледна точка.
	+ Комплектите за количествено откриване се използват предимно за изследователски цели, но съпоставимостта на резултатите между лабораториите се възпрепятства от липсата на наличен референтен материал.
	+ Поради това не е възможно да бъде предложен единен списък на препоръчаните серологични изследвания, които да се прилагат в целия ЕС.
* Използват се сертификати, издавани въз основа на положителни изследвания за антитела (IgM и IgG), в контекста на мерките в областта на общественото здраве.
	+ Възможно е лица, притежаващи сертификати, издадени въз основа на положителен резултат от изследване за антитела, да получат погрешна увереност, че могат да не се придържат толкова строго към поведение, което е от съществено значение за ограничаване на риска от инфекция и по-нататъшното ѝ предаване, като например спазването на физическа дистанция, използването на маски и миенето на ръцете. Както беше посочено по-горе, макар че положителен резултат от изследване за антитела може да подсказва за предишна инфекция, той не може да гарантира защита от повторна инфекция или от нововъзникващи варианти с възможен потенциал за избягване на имунитета.
	+ Всяко използване на сертификати въз основа на положителен резултат от изследване за антитела трябва да бъде внимателно обмислено и да бъде придружено от категорични публични послания и съответната комуникация относно важността както на ваксинацията, така и на мерките в областта на общественото здраве за намаляване на предаването на SARS-CoV-2.

След прегледа на техническите бележки и публикуваните по-късно доказателства стигаме до заключението, че наличните понастоящем изследвания за антитела не са подходящи, за да се преценят моментът на заразяването и имунният статус на даден индивид. Поради това положителните резултати от изследване за антитела не се считат за достатъчни за издаването на сертификат за преболедуване, който би освободил този, който го притежава, от определени мерки в областта на общественото здраве.

ECDC и JRC ще продължат да извършват мониторинг на изследванията за антитела и тяхното използване, включително чрез „базата данни за изследвания за диагностициране на COVID-19“ на JRC и мрежата за сероепидемиологични изследвания в европейския регион на СЗО, която се координира съвместно от ECDC и Регионалния офис на СЗО за Европа.

**Срок на валидност на сертификатите за преболедуване**

Доказателствата за продължителността на имунитета за преболедували лица се получават в идеалния случай от надлъжно кохортно проучване, при което се сравнява рискът от инфекция сред неваксинирани и преболедували лица през 3- или 6-месечни интервали. За съжаление такива проучвания се провеждат рядко. Систематичният преглед на 11 ключови проучвания, проведени от Органа за здравна информация и качество в Ирландия, показва, че рискът от повторна инфекция сред преболедували лица е нисък (абсолютен процент 0—1,1 %), като защитата се запазва до 10 месеца след първоначалната инфекция [1]. Съвсем наскоро Vitale и др. извършиха наблюдение на защитата от повторна инфекция при преболедували лица за срок от най-малко 12 месеца [2]. Съществено ограничение за тези проучвания представлява обаче фактът, че техните периоди на наблюдение предхождат появата и последващото доминиране на пораждащия загриженост (VOC) B.1.617.2 („Делта“) вариант на SARS-CoV-2 в ЕС/ЕИП.

Предварителният анализ на националните данни от наблюдението от Обединеното кралство показва, че преболедувалите лица са изложени на повишен риск от повторна инфекция с вариант „Делта“ в сравнение с доминиращия преди това щам B.1.1.7 („Алфа“), като общите коефициенти са с около 46 % по-високи [3]. Анализът на Public Health England включва 83 197 лица на възраст 15 и повече години, които са били с положителен PCR тест за SARS-CoV-2 в рамките на 11-седмичен период на наблюдение (между 12 април и 27 юни 2021 г.), като при 980 (1,2 %) от тях са били възможни повторни инфекции. Коригираното съотношение на коефициентите за повторна инфекция с вариант „Делта“ беше 1,46 (95 % доверителен интервал (CI) от 1,03 до 2,05) в сравнение с предишния доминиращ вариант „Алфа“. **Рискът от повторна инфекция** за вариант „Делта“ не се е повишил, при условие че първичната инфекция е била <180 дни (коригирано съотношение на коефициентите = 0,79, 95 % CI от 0,49 до 1,28), но е **по-висок при тези с предишна инфекция ≥180 дни по-рано** (коригирано съотношение на коефициентите = 2,37, 95 % CI от 1,43 до 3,93). Тази констатация все още не е възпроизведена в други условия и са необходими допълнителни данни по възрастова категория за риска от повторна инфекция във времето, по-специално в контекста на вариант „Делта“.

Източник: Public Health England [3].

При липсата на универсален имунен корелат, който може да бъде измерен при преболедували индивиди, за да се направи заключение относно защитата, способността на серумните антитела да неутрализират вируса представлява най-добрият в момента признак за защита от повторна инфекция. Макар че по-голямата част от заразените със SARS-CoV-2 лица развиват серумни антитела, при преболедувалите лица е налице силно променлива динамика на антителата с течение на времето [4], като отслабването на неутрализиращите антитела е широко документирано [5]. В ключово изследване на Planas *и др.* серумите, събрани от 56 възстановяващи се от преболедуване лица 6 месеца след появата на симптомите, показват четири пъти по-слабо действие срещу вариант „Делта“ спрямо вариант „Алфа“. Авторите наблюдават подобно четирикратно намаляване и при отделно кохортно проучване на 26 възстановяващи се от преболедуване лица, подложени на оценка 12 месеца след появата на симптомите, като подчертават, че неутрализиращата дейност е общо ниска към дванадесетия месец [6]. Намаляването на серумните антитела може да бъде напълно смекчено от наличието на специфични за SARS-CoV-2 В-клетки, които могат бързо да се увеличат, когато се поддържат от специфични за SARS-CoV-2 Т-клетки. Т-клетките също така могат да допринесат за защитата и възстановяването от инфекция чрез директно лизиране на заразени с SARS-CoV-2 клетки. Въпреки това специфичните Т-клетъчни корелати остават неуловими.

**Заключения**

* Продължителността на имунитета е сложен въпрос и към днешна дата все още е нужно да бъде установена взаимовръзката между измерения имунитет и клиничната защита срещу инфекцията със SARS-CoV-2.
* Валидността на сертификатите за преболедуване зависи от новите научни доказателства относно продължителността на защитния имунитет след естествена инфекция и ефективността на предишната инфекция при наличието на настоящи или потенциални бъдещи варианти, което представлява динамичен, периодично променящ се процес.
* Обобщено, в абсолютно изражение, рискът от повторна инфекция с вариант „Делта“ остава нисък 180 дни след заразяването, макар да има доказателства за повишен риск спрямо предишния циркулиращ вариант „Алфа“. С оглед на тези фактори понастоящем няма достатъчно доказателства в подкрепа на увеличаването на срока на валидност на сертификата за преболедуване над 180 дни.
* ECDC ще продължи редовно да следи съответните нови научни доказателства в тази област, за да предоставя актуална информация за продължителността на имунитета след естествена инфекция.

**Справочни документи**

1. E OM, Byrne P, Carty PG, De Gascun C, Keogan M, O'Neill M, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time. Rev Med Virol. 2021 May 27:e2260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043841>

2. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2021 May 28 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34048531>

3. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 19. London: PHE; 2021. Available at: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf>

4. 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>

5. Cromer D, Juno JA, Khoury D, Reynaldi A, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. Nat Rev Immunol. 2021 Apr 29 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33927374>

6. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. 2021 Aug;596(7871):276-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237773>

1. „Изследване за амплификация на нуклеинови киселини (изследване NAAT)“, като например полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (RT-PCR), техники на примково-медиирана изотермична амплификация (LAMP) и транскрипционно медиирана амплификация (TMA), използвани за откриване на наличието на рибонуклеинова киселина на SARS-CoV-2 (RNA). [↑](#footnote-ref-1)
2. „Бърз антигенен тест (RAT)“ означава тест, който разчита на откриването на вирусни протеини (антигени), използвайки имуноанализ с латерален поток, като дава резултати за по-малко от 30 минути. [↑](#footnote-ref-2)
3. Европейски център за профилактика и контрол върху заболяванията (ECDC) (2021 г.). Considerations on the use of rapid antigen detection (including self-) tests for SARS-CoV-2 in occupational settings (Съображения относно използването на бързи антигенни тестове (включително за самотестуване) за SARS-CoV-2 в професионално обкръжение). На разположение на адрес: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-on-use-of-rapid-antigen-detection-tests-for-SARS-CoV-2-in-occupational-settings.pdf> [↑](#footnote-ref-3)
4. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Use-of-antibody-tests-for-SARS-COV-2-in-the-context-of-Digital-Green-Certificates.pdf> [↑](#footnote-ref-4)