

НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ЗА ПЪРВИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА РАКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА 2021 – 2024 г.

I. ВЪВЕДЕНИЕ И ОБОСНОВКА

1. Значение на проблема

Човешкият папилома вирус (ЧПВ) е глобално разпространен и е най-честата сексуално предавана инфекция.

Вероятността човек да се зарази с ЧПВ до края на живота си, ако има само един партньор от противоположния пол е 84.6% за жените и 91.3% за мъжете. До навършване на 45 г. 80% от жените и мъжете се заразяват с ЧПВ.

Идентифицирането на ЧПВ като причина на практиката за всички случаи на рак на шийката на матката коренно промени подхода към профилактиката и диагностиката на заболяването. Съществуват и други онкологични и неонкологични лезии с други анатомични локализации, свързани с ЧПВ не само при жени, но и при мъже, от които гениталните кондилиоми са най-често срещани и при двата пола.

След въвеждането на профилактичните ваксини срещу **рак на маточната шийка** (РМШ) през 2006 г. се създадоха ръководства и програми за първична профилактика на РМШ. През 2008 г. Европейският център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) разписа документ, в който се дават насоки за определяне на целевата популация, мониториране и оценка на ефекта от ваксинирането, извършване на оценка на разходната ефективност от ваксинирането срещу ЧПВ. В последващ документ от 2012 г. ECDC прави оценка за разходната ефективност на ваксинирането на мъже и предлага включването им в съществуващите национални имунизационни програми. През 2020 г. ECDC разширява препоръките си към лица, живеещи с HIV и обобщава данните за ефективността и безопасността на деветвалентната ваксина срещу ЧПВ.

През 2020 г. Световна здравна организация (СЗО) публикува стратегия за елиминиране на рака на шийката на матката, която предлага до 2030 г. 90% от момичетата да са изпълнили ваксинационната схема, 70% от жените до 35 г. да се скринират и скринингът да се повтори когато навършат 45 г. и 90% от жените диагностицирани с цервикален рак да започнат лечение.

Също през 2020 г. няколко европейски дружества по онкология предлагат стратегия за елиминиране на рака на шийката на матката, която включва до 2025 г.

всеки национален раков план да включва и полово неутрално ваксиниране срещу ЧПВ, до 2030г. да е постигнато ваксинално покритие от 90% и при двата пола, до 2030 г. най-малко 70% от жените до 35 г. да са скринирани веднъж и втори път на 45 г. и до 2030 г. 90% от жените с цервикална интраепителна лезия от степен III да започнат лечение в рамките на 3 месеца.

2. Медико-социална значимост на заболяването

Ракът на шийката на матката продължава да е значим здравен проблем, който засяга жените в средна възраст, предимно в по-слабо икономически развити страни. С увеличаването на ваксиналното покритие и скрининга би могло в следващите десетилетия ракът на шийката на матката да се превърне в рядко заболяване. В световен мащаб през 2018 г. ракът на шийката на матката е четвъртият най-често срещан рак при жени след рака на гърдата (2.09 млн. случаи), колоректалния рак (0.79 млн. случаи) и рака на белия дроб (0.73 млн.), и четвърти по честота като причина за смърт след рака на гърдата (627 000 случаи), рака на белия дроб (576 000 случаи) и колоректалния рак (387 000 случаи).

Прогнозите са, че ако не се предприемат спешни мерки, до 2040 г. заболяемостта ще достигне 780 000 случая годишно и броят на смъртните случаи ще достигне 460 000, което е увеличение съответно с близо 25% и 50%.

Ракът на шийката на матката е вторият по честота сред жените между 15 и 44 години в Европа. Ежегодно близо 325.3 милиона жени, навършили 15 годишна възраст са в риск от развитие на рак на шийката на матката. Всяка година приблизително 61 072 жени се диагностицират с цервикален карцином и 25 829 умират от това заболяване.

В рамките на 28-те страни членки на Европейския съюз се наблюдава тенденция към намаляване на смъртността в държавите от Западна и Централна Европа и нарастване на смъртността в държавите от Източна Европа.

В България през 2017 г. диагностицирани с рак на шийката на матката са 15 691 (431.1/100 000), от които 908 (24.9/100 000) са новооткрити случаи. През 2018 г. числата са съответно 15 759 (435.8/100 000), от които 850 новооткрити (23.5/100 000).

Близо 27% от новооткритите случаи са диагностицирани със стадии III или IV. (*раков регистър*) Смъртността от РМШ в България е близо два пъти по-висока от средната за ЕС (9/100 000 спрямо 5/100 000) и докато средната стойност за ЕС е с тенденция към намаляване в смъртността от РМШ, в България е с тенденция към нарастване. Петгодишната преживяемост в България също е под средната за Европа, 55% при 63% за ЕС. В рамките на Европа България е на трето място по смъртност след Румъния и Молдова.

Прогнозите показват, че имунизационна програма насочена само към момчетата в страните с нисък и среден доход, където е и България ще доведе до намаляване на случаите от РМШ от средно 19.8/100 000 до 2.1/100 000 или намаляване с 89.4% в рамките на следващото столетие. Включването на двукратен скрининг ще доведе до заболяемост от 0.7/100 000 или намаляване с 96.7%.

Включването на момчетата в имунизационните програми ще увеличи ефекта на груповата защита, ще намали времето до постигане на елиминация и ще намали трансмисията при мъжете, които правят секс с мъже.

3. Риск от папиломна вирусна инфекция и РМШ

Човешкият папилома вирус (ЧПВ) е вторият по честота инфекциозен агент след Хеликобактер пилори, който причинява рак при човека.

Ролята на някои човешки папиломни вируси като причинители на цервикалния карцином (рака на маточната шийка) е доказана през 80-те години на миналия век от изтъкнатия немски учен професор Цурхаузен. Заедно със своите сътрудници той идентифицира ЧПВ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 и 52 като причинители на рак на шийката на матката, вулвата и пениса.

Проучване в България при жени с инвазивен карцином на шийката на матката показва присъствие на ЧПВ 16 в 67.7% от случаите, ЧПВ 18 в 6.3% и ЧПВ 16+18 в 3.2%.

Проучване за честота на ЧПВ при жени с генитални лезии от областта на цервикса и вагината показва носителство на ЧПВ 16 в 38% от случаите, ЧПВ 18 в 18% и ЧПВ 6 в 10%.

Човешките папиломни вируси са ДНК вируси с извънредно широко разпространение. Около 10% от жените с нормална цитология са носители на ЧПВ инфекция, като в зависимост от географския район честотата варира между 6.1% до 35.5%.

В България, ЧПВ с онкогенен потенциал се открива при 29.8% от жените между 15 г. и 54 г. С най-голям дял в носителството във всички възраствни групи е ЧПВ 16, следван от ЧПВ 56 и 33. От щамовете, които се свързват с генитални кондилони, с водеща честота е ЧПВ 6, следван от ЧПВ 11 и ЧПВ 42.

Проведено проучване в САЩ, Бразилия и Мексико определя честота на носителство на онкогенни ЧПВ типове при мъже от 12%. Полиинфекция с няколко ЧПВ типа е открита при 25.7% от участниците в проучването.

Днес са известни и описани над 200 типа ЧПВ като около 40 типа от неговия α (alpha) генус са свързани с инфекции в гениталната област. В зависимост от епидемиологичната им връзка с развитието на цервикален карцином полово предаваните типове ЧПВ се категоризират като:

а) **ниско рискови (неонкогенни) типове ЧПВ**, напр. ЧПВ 6, 11, 42, 43, 44, 40, 61, 54, 55, 70, 57, 71, 72, 84, 26, които причиняват доброкачествени или нискостепенни лезии на цервикалния епител и аногенитални брадавици (*Condylomata acuminata*)

б) **високо рискови (онкогенни) типове ЧПВ** - само за няколко се приема, че съществуват достатъчно доказателства да се класифицират като онкогенни: ЧПВ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81 и 82. Те са „средно и високорискови“ сексуално-трансмисивни ЧПВ. Персистиращата инфекция с тези типове ЧПВ може да доведе до развитието на цервикална интраепителиална неоплазия (CIN) и рак на маточната шийка, вулварна интраепителиална неоплазия (VIN) и рак на вулвата, пенисна интраепителиална неоплазия (PIN) и съответен рак, и/или анална интраепителиална неоплазия (AIN) и рак на ануса. Те се установяват в 99,7% от случаите на рак на маточната шийка, като най-голям дял имат ЧПВ 16 и 18 (причинители на 71,5% от РМШ в Европа), следвани от ЧПВ 45, 31 и 33. ЧПВ 6 и 11 са причина за 90% от случаите с аногенитални кондиломи.

Полиинфекцията с няколко от най-често срещаните ЧПВ типа може да увеличи риска от развитие на РМШ до 94.1%.

С петте типа високорискови ЧПВ са свързани около 80% от заболяванията от РМШ. Онкогенните типове ЧПВ, предимно ЧПВ 16 и 18, причиняват и голяма част (40-90%) от аногениталния рак при жените и мъжете, както и част от случаите на орофарингеален рак и плоскоклетъчен белодробен карцином.

Персистиращата (хронична) инфекция с онкогенни типове ЧПВ се явява задължителен причинен фактор за развитие на цервикален карцином. Рискът от персистиране и прогресиране към развитие на преканцерозни лезии (цервикална интраепителиална неоплазия) и РМШ варира според типа ЧПВ, като ЧПВ 16 е с най-висок онкогенен потенциал. Според досегашните проучвания този високо рисков тип ЧПВ има преобладаващо значение и у нас.

Установените при епидемиологични наблюдения допълнителни рискови фактори, допринасящи за развитие на РМШ, са: имуносупресия, тютюнопушене, множество раждания, по-висока възраст, продължителна употреба на перорални противозачатъчни препарати, половопредавани болести, т.е. съпровождаща инфекция с хламидии, херпес симплекс вирус, HIV.

Гениталната ЧПВ инфекция се приема за най-честата полово-предавана вирусна инфекция, с висока поразеност сред сексуално активните жени и над 75 - 80% пожизнен риск от заразяване. На практика, почти всяка жена прекарва една или повече ЧПВ инфекции, обикновено скоро след началото на сексуалния живот, като рискът нараства при по-голям брой партньори, общо и за конкретния период. Освен ефективното предаване за широкото разпространение допринасят и особености на имунитета при ЧПВ инфекциите, които протичат до голяма степен „скрито” от имунната система на макроорганизма (само при 50-60 % се установяват серумни антитела), тъй като имат локален характер - остават ограничени на ниво кожен и лигавичен епител. Иmunният отговор при естествената инфекция е типowo специфичен, но не винаги има протективен характер, т.е. първичната инфекция с ЧПВ не е последвана от изграждане на стабилен имунитет и жената не е предпазена от повторно заразяване със същия или други типове ЧПВ. Това означава, че рискът от ЧПВ инфекция и свързаните с нея предракови изменения и РМШ остава реален през целия период на сексуална активност на жената.

Човешкият папилома вирус е добре адаптиран към човека и успява да установи хронична инфекция като избягва вродения имунен отговор на организма.

Антитела срещу ЧПВ изграждат между 50% и 70% от жените и между 80% и 90% от заразените изчистват вируса в рамките на 12-24 месеца, като следва да се има предвид и естественият цикъл на механично изчистване на клетките от повърхностния слой. Антителата, образувани след заразяване с ЧПВ, осигуряват недостатъчна защита срещу последващи заразявания с ЧПВ, което е предпоставка за развитие на лезия при последващо заразяване с ЧПВ.

По-голяма част от цервикалните ЧПВ инфекции са временни и преминават без цитологични промени и клинична симптоматика. В около 20 % от случаите обаче инфекцията не завършва със спонтанно оздравяване, а напредва бавно и стъпаловидно от ниско и високо степенна цервикална лезия към инвазивен карцином, т.е. РМШ. **При нелекувани жени периодът между инфектирането и развитието на РМШ се измерва с десетилетия, обикновено 20-30 години.** Тъй като честотата на ЧПВ инфекциите е най-висока във възрастовата група 16 - 20 години, най-засегнати от РМШ са жените над 40 години. Много рядко се наблюдават случаи на заболяването преди 30-годишна възраст.

Освен с рак на шийката на матката ЧПВ се свързва с 90%-93% от случаите с рак на ануса, орофарингеален рак 12%-63%, рак на пениса 36%-40%, рак на вагината 40%-64% и рак на вулвата 40%-51%.

Статистическите оценки за САЩ и Европа дават представа за широкото разпространение и голямата честота на персистиращите (хронични) ЧПВ инфекции, свързани с предракови цервикални лезии. Според тези данни в европейския регион броят на жените, при които има висок риск от РМШ надхвърля 1 милион, тъй като не успяват да елиминират вируса в продължение на 6 - 12 месеца (жени с персистираща инфекция). В САЩ редовният скрининг показва ежегодно около 4,7 млн. резултати с цитологични отклонения от нормата, които трябва да бъдат проследявани и лекувани при нужда.

4. Анализ на ситуацията в Република България

Данните за 2018 г. (<http://eco.iarc.fr/EUCAN/>) показват, че заболяемостта от РМШ за България е 28.7 на 100 000 жени, при средна за Европа – 13.4 на 100 000 жени. Смъртността от рак на маточната шийка в България е по-висока от средната за Европа – съответно 10.3 и 5.3 на 100 000 жени. (Български национален раков регистър; Заболеваемост от рак в България, 2015; Том XXV, Volume XXV, 2017. http://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov_registar/PD-Rakov-2015.PDF).

Ракът на маточната шийка е на четвърто място по честота при жените и представлява 7.2 % от всички злокачествени заболявания при тях. През 2015 г. са регистрирани 1 059 нови случаи. Фактичестката заболяемост е 28.7 на 100 000 жени. През 2015 г. от рак на маточната шийка са починали 381 жени. Фактичестката смъртност е 10.3 на 100 000 жени. Заболеваемостта и смъртността от рак на маточната шийка се увеличават съответно с 2.6 % и с 1.7 % средногодишно. (Български национален раков регистър; Заболеваемост от рак в България, 2015; Том XXV, Volume XXV, 2017. http://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov_registar/PD-Rakov-2017.PDF).

Важни резултати, подкрепящи прогнозираното значение на първичната профилактика у нас, са получени при системните целенасочени проучвания в референтната вирусологична лаборатория на Националния център по заразни и паразитни болести. За 8-годишен период са изследвани над 1 900 жени на възраст 16-70 години с клинична диагноза цервикална интраепителна неоплазия и инвазивен карцином. Резултатите потвърждават, че най-често срещани и в България са високорисковите типове ЧПВ 16 и 18, отговорни за 80 % от предраковите и ракови изменения.

Проучвания на Ковачев и сътр. от 2017 г. („Епидемиология и клинично развитие на инфекцията с Човешки Папиломен Вирус в цервикални проби на български жени“ - Дисертационен труд по научната специалност „Акушерство и Гинекология“- Военномедицинска академия, София) показват при изследвани 5 277 български жени на възраст от 16 г.- 55 г. от областите: София, Пловдив, Варна, Бургас, Плевен, Видин

положителни за ЧПВ инфекция с един или повече генотипове на вируса са 1570 (37.07%) от тях. Отрицателни за ЧПВ инфекция са 3707 (62.93%) жени. Най-много положителни за ЧПВ жени - 28.1% има във възрастова група 25-34 г., докато най-висок е процента на инфектираните спрямо здравите във възрастовата група от 15-24 г. (33.3% инфектирани срещу 66.7% здрави). Най-ниска е честотата на инфекцията след 45 г. - 18.2%. Най-често изолираният генотип ЧПВ в изследваните български жени е ЧПВ 16. Той се среща в 687 (13%) от цервикалните проби на всички жени и при 45.6% от всичките 1507 инфектирани с вируса. Веднага след него е ЧПВ 56, който се изолира при 333 (6.3%) от всички изследвани и при 22.1% от 1507-те (100%) позитивни. На трето място е ЧПВ 33, изолиран при 209 (4.0%) от изследваните или при 13.9% от позитивните 1507 за инфекция жени, а на четвърто място ЧПВ 31 (3.6% от изследваните). Установената висока честота на цервикална ЧПВ инфекция у нас и в проучвания от целия свят, потвърждават правилната здравна политика за поголовна ваксинация срещу него. Високият процент на инфекция с високорискови генотипове на ЧПВ, който се установява в нашата страна, предполага и обяснява по-високия риск и заболяемост от рак на маточната шийка.

5. Профилактични ваксини срещу РМШ

В Европа са регистрирани три ваксини срещу ЧПВ: *Gardasil* и *Gardasil 9* с производител Merck Sharp & Dohme и *Cervarix*® с производител GlaxoSmithKline Biologicals. *Gardasil* съдържа вирусоподобни частици от ЧПВ 6, 11, 16 и 18, *Gardasil 9* от ЧПВ 6,11,16,18, 31, 33, 45, 52 и 58, а *Cervarix* от ЧПВ 16 и 18.

Всички ваксини съдържат вирусоподобни частици от ЧПВ 16 и 18, които се свързват със 70 % от случаите на РМШ, а деветвалентната ваксина съдържа типове, които заедно с ЧПВ 16 и 18 се свързват с 90 % от случаите на ЧПВ-свързана онкологична лезия. Ваксините са получени с рекомбинантна технология - съставени са само от един вирусен протеин на ЧПВ под формата на вирусоподобни частици и не съдържат вирусен генетичен материал, следователно не са инфекциозни. Прилагат се чрез интрамускулно инжектиране в двудозова или тридозова схема в зависимост от възрастта на подлежащото на имунизация лице. Главната прицелна точка на ваксините са двата най-често срещани високорискови онкогенни типове ЧПВ 16 и ЧПВ 18. И трите ваксини са с добър профил на безопасност, описан в клиничните изпитвания и пострегистрационните проучвания.

В България към момента са разрешени две ваксини: *Gardasil* с производител Merck Sharp & Dohme и *Cervarix*® с производител GlaxoSmithKline Biologicals.

Постмаркетинговите наблюдения върху приложените вече милиони дози ваксини в страните от Северна Америка и Европа, въвели планова имунизация, също потвърждават добрия профил на безопасност на тези ваксини в кратко- и дългосрочен план. HPV ваксините не са предназначени за приложение при бременни жени, но има случаи на настъпила бременност по време на клиничните опити. В тези случаи наблюдаваните усложнения или вродени аномалии не се различават по вид и честота от обичайните за съответната възрастова група на жената и няма основание да се преценяват като вакиносвързани. Не се различава съществено профильт на безопасност при жени с или без данни за прекарана или настояща ЧПВ инфекция.

Ваксините срещу човешки папиломен вирус (ЧПВ) са разрешени в Европейския съюз от 2006 г. за предотвратяване на рак на маточната шийка и различни други видове рак, причинени от ЧПВ инфекция.

След регистрирането на ваксините срещу ЧПВ през 2006 г. са се натрупали доказателства за тяхната ефективност и влияние върху населението по отношение на разпространението на вируса и честотата на аногениталните кондилими и високостепенните цервикални лезии. Мета-анализ от 2015 г. и впоследствие допълнен през 2019 г., включващ 40 проучвания от 15 държави, показва значими разлики между пред- и поствакцинационните периоди. Проучването установява ефект на групова защита и кръстосана защита срещу неваксиналните типове при високо ваксинално покритие. По отношение на ЧПВ инфекцията данните показват 83% намаление в честотата на разпространение на ЧПВ 16 и 18 при момичета между 13 г. и 19 г. при покритие от поне 50%. Допълнителни 54% намаление се наблюдава при ЧПВ типове 31, 33 и 45 в същата група. Намалена честота на разпространение на ЧПВ е документирана в Австралия, Белгия, Франция, Финландия, Германия, Япония, Нидерландия, Испания, Швеция, Уганда и Великобритания. Намалена честота на високостепенни лезии е описана в Австралия, Канада, Дания, Испания, Швеция, Великобритания и САЩ. Австралия публикува данни за намаление на високостепенните предракови лезии при жени до 30 г. Друг мета-анализ показва значително намаление на гениталните кондилими с 67% и 48% при момичета и съответно момчета между 15 г. и 19 г. и 54% и съответно 32% при жени и мъже между 20 г. и 24 г. Популационният ефект върху гениталните кондилими е документиран в Австралия, Белгия, Канада, Дания, Германия, Израел, Италия, Нова Зеландия, Испания, Швеция, Великобритания и САЩ.

Към 2020 г. повечето страни от ЕС и ЕИП ваксините срещу ЧПВ са въведени в националните имунизационни програми с включени момичета между 9 г. и 14 г. Десет

държави са включили и момчетата от същата възрастова група (Австрия, Хърватия, Чехия, Дания, Франция, Германия, Ирландия, Италия, Нидерландия и Швеция) и три планират да ги включат (Норвегия, Лихтенщайн и Република Ирландия).

Според регистрационните данни, описани в кратката характеристика на продуктите, разрешените ваксини притежават над 90% ефикасност по отношение превенцията на предракови изменения и РМШ, причинно-свързани с ваксиналните онкогенни типове ЧПВ 16 и ЧПВ 18.

6. Въвеждане на ваксините срещу РМШ в имунизационната практика

За успеха на имунизационната програма е важно прилагащите ваксината медицински лица да се съобразяват с няколко принципни постановки, специфични за тази ваксинация:

а) **Основната целева група за имунизация са момчетата преди започването на полов живот** – целта е образуваните постваксинални антитела да ги предпазят от онкогенна ЧПВ инфекция, като предотвратят навлизането на вируса в клетките на цервикалния епител.

б) **ЧПВ ваксините са профилактични ваксини, те нямат терапевтичен ефект** върху вече настъпила инфекция или заболяване - по тази причина и поради по-ниската имуногенност при жените в по-висока възраст се очаква по-ниска ефикасност на ЧПВ ваксините. Тази възрастова група остава на втори план при въвеждане на имунизацията, но в много страни се предлага т.н. догонваща имунизация (catch-up) при младите жени до 25-годишна възраст. При тях имунизацията е оправдана поради факта, че персистиращата инфекция и преканцерозите много рядко са свързани с повече от един тип ЧПВ, докато ваксините осигуряват защита срещу най-разпространените онкогенни типове.

в) Предвид широкия спектър онкогенни типове ЧПВ и продължителният рисков период за осъществяване на полово-предавана ЧПВ инфекция, важно изискване към **ваксините е да притежават широкообхватна ефикасност и да осигуряват дълготрайна защита** - запазване на високо ниво на протективните антитела.

г) За постигане на оптимален ефект от приложението на ваксините е необходимо **да се поддържа висок имунизационен обхват**.

д) **Въвеждането на ЧПВ ваксините (първичната профилактика на РМШ)** не отменя стандартната практика за предпазване от полово-предавани инфекции, както и необходимостта от редовни гинекологични прегледи с цитонамазка (вторичната профилактика на РМШ) при жените в полово активна възраст, поради отложения във времето ефект от имунизацията.

е) При взимане на решение и разработване на националните профилактични програми следва да се намери точният баланс и съчетаване с другия основен компонент – организираня цервикален скрининг. В това отношение много полезни са точните количествени оценки, основаващи се на математическо моделиране, които показват **почти двукратно по-голям ефект от самостоятелно приложената имунизационна стратегия в сравнение с плановия скрининг (43 % срещу 26 % снижение на заболяемостта) и най-висока профилактична ефективност на комбинираня подход (имунизация и цервикален скрининг)**. Освен това анализът на ситуацията в различните страни показва, че точно в тези от тях, които нямат добре организиран скрининг и заболяемостта е с възходяща тенденция, се очаква най-голям ефект от профилактичната имунизация при постигне на обхват над 75 %.

7. Основни изводи от опита на страните с въведена имунизация срещу РМШ

Въз основа на публикуваните анализи, обобщаващи резултатите от приложението на ЧПВ ваксините в страните от Америка и Европа, могат да се направят няколко важни изводи с основно значение за успеха на всяка национална програма за първична профилактика на РМШ:

а) **Основни целеви групи, при които се очаква максимална ефикасност на ЧПВ имунизацията са момчетата преди започване на полов живот** – за европейските страни това е възрастовата група на 10 - 13 години.

б) Осигуряване на популяционен ефект, т.е. действително ограничаване на онкогенните ЧПВ инфекции и причинявания от тях РМШ е възможно само при **постигане и поддържане на висок ваксинален обхват над 75 % от подлежащите на имунизация момчета на 10-годишна и 13-годишна възраст**.

в) Ежегодно обхващане и постигане на висок ваксинален обхват на основните целеви групи в продължение на период от 5 - 10 години **ще направи излишна допълнителната имунизация на жените от възрастовата група до 25 години**.

На този етап от провежданата ваксинапрофилактика у нас не се предвижда обхващане на деца и младежи от мъжки пол предвид факта, че поради изключително ниския постигнат имунизационен обхват у нас при момчетата съотношението полза/риск от универсалната имунизация и на момчетата не може да бъде определено.

г) **За успешното постигане на висок ваксинален обхват решаващо се явява осигуряването на публични средства за ЧПВ ваксините**, тъй като една от основните

причини за отказ от имунизация остава високата цена на ваксините и непосилната финансовата тежест за голяма част от родителите.

д) Различните страни използват различни здравни структури – засега най-високо ваксинално покритие е постигнато във Великобритания и скандинавските страни, където имунизацията е училищно базирана, както и в Португалия, където имунизацията в здравните практики е много добре организирана, съпроводена от интензивна информационна кампания. **И в двата случая осигуряването на публични средства за ЧПВ ваксините се подчертава като условие за успеха на програмите.**

8. Икономическа оценка на разходите за здравеопазването в България
Световната здравна организация публикува технически указания за управляващи и политици във връзка с ваксините срещу РМШ. След като изчисляват разходите за ваксините - приложение, доставка, консумативи, както и разходите за скрининг и лечение на заболяванията, и ги съпоставят със загубите от преждевременна смърт, експертите на СЗО установяват, че ваксинацията е по-ефективна и рентабилна спрямо скрининга, провеждан 2 до 3 пъти в живота. Рентабилността зависи от цената на ваксината, но при 75 щатски долара разходи на ваксиниран стойността ефективност е 2000 щатски долара за спасена година живот.

Проучване от Естония, където честотата на рак на шийката на матката е висока, а обхвата на скрининга е нисък, показва, че приложението на две дози дву- или четиривалентна ваксина срещу ЧПВ на 12 годишните момичета при 70 % ваксинално покритие би довело до съответна добавена стойност от €14,007 и €14,067 за QALY.³⁰

Проучване от Норвегия, където годишната заболяемост от рак на шийката на матката е близка до тази в България, показва спестяване от ваксинация от 17 милиона евро годишно.

Проучване върху разходната ефективност в 179 държави, което включва и България, определя ваксинирането срещу ЧПВ при момичета като разходнонефективно за България, като стойността на всеки спасен живот е 7 пъти по-малка от брутният вътрешен продукт на глава от населението, ако се ваксинира цялата кохорта (100% ваксинално покритие).

Сравнителната оценка на алтернативите, които стоят пред българското здравеопазване (първична профилактика чрез ваксинация, вторична профилактика чрез скрининг или пасивно поведение чрез лечение на откритите случаи) показва, че като обща стойност разходите за ваксинация на основната целева група момичета, тези преди започване на полов живот, са най-ниски. Разходите за скрининг са приблизително три пъти по-високи и също са изчислени за еднократно организиране,

но според литературните данни в зависимост от възрастта на жената трябва да се провежда скрининг на всеки 3 до 5 години. Към тези разходи също така трябва да се включат и разходите за лечение на новооткритите случаи, които са по-ниски от тези при пасивното поведение, тъй като ранната диагностика ще намали броя на тежките случаи и следователно и разходите за лечение. Най-висока е стойността на разходите при пасивно поведение, защото то е свързано с изключително високи индиректни разходи и загуби, поради преждевременна смърт на жените с късно установен цервикален карцином. Въз основа на данните от анализа на рентабилността се установява, че цената на един спасен живот на ваксинирана жена в България е 62 573 лв. От преждевременната смърт на същата жена на 42-годишна възраст България би загубила най-малко 288 000 лв. (18 години оставащ живот по 16 000 лв. брутен национален продукт на година).

9. Опитът на България в изпълнението на Националната програма за първична профилактика на рака на маточната шийка 2012 - 2016 г.

В отговор на необходимостта от намаляване на заболяемостта и смъртността от рак на маточната шийка, по които България е на първо място в Европа, Министерският съвет прие с протоколно решение № 29 от 25 юли 2012 г. Национална програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в Република България 2012 - 2016 г. С приемането на програмата България стана 24-та държава в Европа, която осигурява публични средства за имунизация срещу РМШ за 12-годишните момичета при запазване на препоръчителния характер на имунизацията. Финансирането на разходите по програмата в частта за профилактичните ваксини и дейностите по поставянето им се извършва от Националната здравноосигурителна каса чрез трансфер на средства от Министерството на здравеопазването. По този начин държавата, чрез осигуряването на средства по бюджета на Министерството на здравеопазването, гарантира правото на гражданите на достъпна първична профилактика, без за целта да вменява задължения, а като дава правото на избор на лицето, респ. на неговия настойник. Същевременно се разходват толкова средства, колкото са приложените дози ваксини. С протоколно решение № 4 на Министерския съвет от 28 януари 2015 г. са осигурени публични средства за имунизация срещу РМШ и за 13-годишните момичета и схемата на приложение е променена от 3 на 2 дози съгласно промените в кратките характеристики на ваксините.

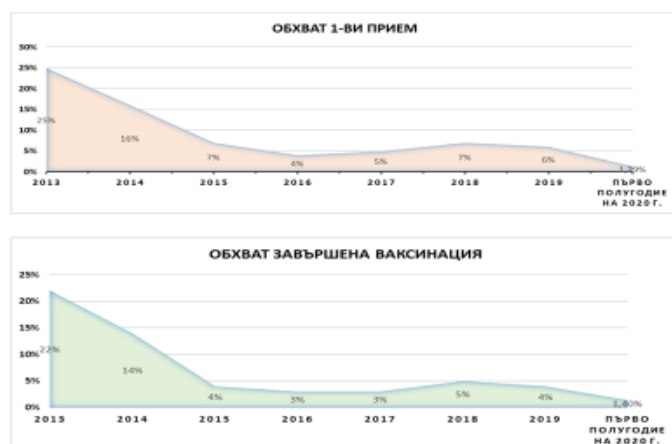
За времето на действие на националната програма са проведени над 40 000 информационни срещи с родители за риска от РМШ и значението на имунизацията в предпазването от заболяване, обучителни срещи с над 14 000 общопрактикуващи

лекари, медицински специалисти и здравни медиатори за човешките папиломни вируси и тяхната роля в половопредаваните инфекции, за значението на първичната профилактика, за профила на поносимост и безопасност на ваксините срещу РМШ, раздадени са над 100 хил. информационни материали. Постигнатият имунизационен обхват с пълна схема с три приема през 2013 г. е 23,83 %, а през 2014 г. - 19,6 %. През 2015 г. след въвеждането на 2-дозовата схема при 12-годишните момичета обхватът е 2,68 %, а при 13-годишните - 0,75 %. Този рязък спад във ваксиналното покритие през 2015 г. е свързан с широката антиваксинална медийна кампания, обявила имунизацията срещу РМШ при 12-годишно момиче за причина за появата на тежко аутоимунно заболяване и последвалите отрицателни нагласи в обществото към имунизацията. Въпреки заключението на специалистите, че предоставените данни по случая не дават основание да се приеме доказана причинно-следствена връзка между проведената ваксинация срещу човешкия папиломен вирус и възникналото заболяване, настъпилите недоверие и отказ от имунизация сред родители, учители и цялото общество показват нуждата от своевременно предоставяне на точна, пълна и достоверна информация по всички въпроси, свързани с ваксината и нейното прилагане. Независимо от незадоволителния имунизационен обхват, Комисията по здравеопазване към 43-то Народно събрание на свое редовно заседание през май 2016 г. изказа становище за продължаване действието на програмата за първична профилактика на РМШ в страната, като подкрепи усилията на правителството и в частност на Министерството на здравеопазването и останалите партньори да превърнат националната програма за първична профилактика на РМШ в иновативен подход в прилагането на ваксини у нас, като одобри продължение на Програмата за следващите 4 години – от 2017 до 2020 г.

През периода на действие на Програмата 2012-2020 г. постигнатият имунизационен обхват срещу ЧПВ в страната е незадоволителен, което допълнително налага да се положат усилия в подобряване на информираността и отговорността на родители и настойници в предпазването на момичетата от целевата група от РМШ.

Фигура 1. Имунизационен обхват с ваксини срещу ЧПВ по Националната програма за първична профилактика на РМШ (2012-2020 г.)

Имунизационен обхват 2013 г. – I-во полугодие 2020 г. в България



10. Предпоставки за продължаване на активностите по Националната програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в България 2017- 2020 г. за следващ период от 4 години – 2021 до 2024 г.

От направения ситуационен анализ се налагат няколко изводи, които потвърждават необходимостта от продължаване изпълнението на активностите по националната програма за първична профилактика на РМШ в България и през следващия период – 2021 - 2024 г. в съответствие с политиката и препоръките на СЗО и Европейския съюз:

а) **Висока е здравната, социалната и икономическата цена**, която обществото в страната заплаща поради тежестта и интензивното разпространение на РМШ. Налице е **уникална възможност за първична профилактика, предоставена от наличието на високо ефективни и с добра поносимост HPV ваксини**, която е основание за въвеждане на имунизацията като основен елемент на съвременните програми за контрол и превенция на заболяването. Приоритетна група с най-голям профилактичен ефект са момичетата от 10 до 13 години, преди започването на полов живот.

б) У нас HPV ваксините са включени в списъка на препоръчителните имунизации, съгласно Наредба № 15 от 2005 г. за имунизациите в Република България (обн., ДВ, бр. 45 от 2005 г.), прилагат се срещу заплащане и се препоръчват за имунизация на момичета между 9 и 18 години, с възможност да се прилагат и при жени до 25 години. Наличието на финансови затруднения у родителите е сред основните причини за неприлагането на ваксините.

в) Както се препоръчва и в консенсусните декларации на педиатрите и онкогинеколозите, ЧПВ имунизацията за профилактика на РМШ следва да бъде

извършвана приоритетно **при здрави момичета на 10 – 13 години** (за нашите условия), **които не са започнали да водят полов живот.**

II. ИНСТИТУЦИОНАЛНА РАМКА НА ПРОГРАМАТА

Разработването и изпълнението на националната програма е съобразено със следните стратегически принципи:

1. Наличие на политическа воля, лидерство и отговорност на правителството, че здравето и благоденствието на хората в България са основна предпоставка за осигуряване на устойчивост на националния отговор и практическо реализиране на тази програма.

2. Консенсус между органите на държавната и местната власт, политическите сили, бизнес средите, гражданските и неправителствените организации за значението на РМШ за съдбата на нацията, както и неотложността на мерките в тази област.

3. Ангажиране в пряко участие на органите на изпълнителната и местната власт, здравни и лечебни заведения, национални и местни средства за осведомяване, неправителствени организации.

4. Осигуряване на универсален достъп до първична профилактика на лицата от основната целева група.

5. Разработване, планиране, изпълнение, мониторинг и оценка на дейностите за постигане на стратегическата цел на програмата, въз основа на научни доказателства за тяхната ефективност.

6. Широка информираност на обществото и на целевите групи и осигуряване на фокусно обучение по оперативните цели на програмата.

7. Планиране, приоритизиране и оптимизиране на дейностите по програмата в условията на ограничени ресурси.

8. Осигуряване на адекватно по размер, предвидимо и устойчиво във времето финансиране за постигане на стратегическата цел на програмата.

III. СТРАТЕГИЧЕСКА ЦЕЛ НА ПРОГРАМАТА

Снижаване на заболяемостта от рак на маточната шийка.

IV. ОПЕРАТИВНИ ЦЕЛИ НА ПРОГРАМАТА

1. Имунизационна защита на момичета между 10 и 13-годишна възраст от онкогенни папиломавирусни инфекции.

2. Информираност на родителите на момичета, млади жени и населението за риска от РМШ и начините за предпазване.

V. ЦЕЛЕВИ ГРУПИ ПО ПРОГРАМАТА

1. Момичета на 10 и 13-годишна възраст – основна целева група за имунизация чрез прилагане на две дози ЧПВ ваксина с 6-месечен интервал между приемите.

2. Родители, млади жени до 25-годишна възраст, медицински специалисти, общественост – целева група за информация.

VI. ПРИОРИТЕТИ ПО ПРОГРАМАТА

1. Провеждане на интензивна и постоянна информационна кампания на национално, регионално и местно ниво за тежестта и разпространението на заболяването и за ефективността и профилактичния ефект на ваксините срещу РМШ

Планирано е: разработване, издаване и разпространение на различни информационни и обучителни материали, включително аудио- и видеоклипове и филми, предназначени за нуждите на отделните целеви групи (момичета, родители, учители); провеждане на информационни кампании в сътрудничество с национални и местни медии за разясняване на риска от заболяването и необходимостта от защита чрез имунизация; провеждане на национални и регионални семинари за различните групи изпълнители с цел подобряване уменията им за работа с родителите за информиран и отговорен избор и промоция на имунопрофилактиката срещу РМШ и другите ваксинопредотвратими заболявания.

2. Осигуряване на високо ваксинално покритие на основната целева група за имунизация чрез:

а) Осигуряване с публични средства на ваксините и приложението им за основната целева група.

б) Идентифициране на подлежащите на имунизация от основната целева група с участието на здравни медиатори, пациентски и други неправителствени организации.

в) Обучение, мотивиране и ангажиране на общопрактикуващите лекари като основни изпълнители на имунизацията.

VII. ПЛАН ЗА ДЕЙСТВИЕ ПО ПРОГРАМАТА

Националната програма ще бъде реализирана посредством пет групи оперативни дейности:

1. Осигуряване на ефективно управление и координация на националната програма.

2. Усъвършенстване на механизма за изпълнение на профилактичната имунизация, отчет и осигуряване с публични средства на ваксините срещу ЧПВ и на приложението им за основната целева група.

3. Предприемане на дейности, целящи повишаване нивото на информираност със специална насоченост към целевите групи и изпълнителите на програмата, за значимостта на РМШ и възможностите за първична профилактика чрез имунизация.

4. Осигуряване на имунизационно покритие на основната целева група, включително и при уязвими групи от населението.

5. Мониторинг и оценка на дейностите по програмата.

Оперативна дейност 1. Осигуряване на ефективно управление и координация на националната програма.

Основни области, в които е насочена дейността (поддейности):

1. Сформиране на Национален координационен съвет по първична профилактика на рака на маточната шийка и утвърждаване на правила за дейността му.

2. Определяне на национален координатор и секретариат за програмата.

3. Определяне на регионални координатори по програмата.

Оперативна дейност 2. Усъвършенстване на механизма за изпълнение на профилактичната имунизация, отчет и осигуряване с публични средства на ваксините срещу ЧПВ и на приложението им за основната целева група.

Основни области, в които е насочена дейността (поддейности):

1. Изготвяне на механизъм за заявяване, доставяне и отчитане на ваксините срещу РМШ и приложението им, съобразен с действащата нормативна уредба.

2. Изготвяне на указания относно реда за предписване, отпускане, получаване и отчитане на ваксините срещу РМШ, съобразени с действащата нормативна уредба.

Оперативна дейност 3. Предприемане на дейности, целящи повишаване нивото на информираност със специална насоченост към целевите групи и изпълнителите на програмата, за значимостта на РМШ и възможностите за първична профилактика чрез имунизация.

Основни области, в които е насочена дейността (поддейности):

1. Разработване, издаване и разпространение на методично ръководство за първична профилактика на РМШ и други заразни болести за ОПЛ.

2. Разработване, издаване и разпространение на информационни и обучителни материали за РМШ и методите на профилактика чрез печатни издания, интернет страници на пациентски и други неправителствени организации и медицински сдружения, средства за масово осведомяване.

3. Подобряване уменията на здравните медиатори и ОПЛ за работа с родителите за информиран и отговорен избор по отношение на имунизациите.

4. Фокусно обучение на учители и родители за запознаване с първичната профилактика на заразните болести и в частност с целите на програмата, риска от заболяването, ползата от имунизацията срещу РМШ, безопасността на ваксините.

5. Организиране на форуми за информационно отразяване на дейностите по програмата.

6. Провеждане на семинари за обучение на медицинските специалисти, изпълнители по програмата, здравни медиатори, НПО по въпросите на РМШ и необходимостта от първична профилактика чрез имунизация.

Оперативна дейност 4. Осигуряване на имунизационно покритие на основната целева група, включително и при уязвими групи от населението.

Основни области, в които е насочена дейността (поддейности):

1. Идентифициране и консултиране на лицата от основната целева група, включително с помощта на здравни медиатори, НПО и насочването им към ОПЛ за имунизация.

2. Провеждане на имунизации срещу РМШ на лицата от основната целева група.

Оперативна дейност 5. Мониторинг и оценка на дейностите по програмата.

Основни области, в които е насочена дейността (поддейности):

1. Периодична оценка и анализ на изпълнението на имунизацията срещу РМШ на подлежащите на имунизация.

2. Изготвяне на годишни отчети за дейностите по програмата.

4. Изготвяне на окончателен анализ и оценка на програмата.

VIII. ОЧАКВАНИ РЕЗУЛТАТИ

С изпълнението на националната програма се цели постигане на следните резултати:

1. Информираност на целевите групи от населението (80%) за риска от заболяването и ползата от имунизацията срещу ЧПВ;

2. Възходяща тенденция в постигнатия ваксинален обхват сред момичетата от основната целева група.

3. Подобрени умения на медицинските специалисти за работа с родителите за информиран и отговорен избор по отношение на имунизациите.

IX. РЪКОВОДСТВО, КОНТРОЛ И ИЗПЪЛНИТЕЛИ НА ПРОГРАМАТА

1. Ръководство на програмата

1.1. За координиране на дейностите по Националната програма министърът на здравеопазването създава **Национален координационен съвет по първична профилактика на рака на маточната шийка (НКС)**, определя негов председател и утвърждава правила за дейността му.

1.2. Структура на НКС:

1.2.1. **Членове на НКС** – представители на МЗ, МОН, НЗОК, БЛС, НСОПЛБ, главните координатори на експертните съвети по медицинските специалности „Акушерство и гинекология“, „Вирусология“, „Инфекциозни болести“, „Обща медицина“, „Епидемиология“, „Педиатрия“ (или посочени от тях експерти), представители на неправителствени организации, имащи отношение към целевите групи.

1.2.2. **Национален координатор** – член на НКС, пряко отговорен за изпълнението на дейностите по националната програма, осъществява оперативното ръководство по изпълнение дейностите по програмата. Избира се от НКС.

1.2.3. **Секретариат** - подпомага дейността на националния координатор. Избира се от НКС.

2. Контрол на програмата

Осъществява се от следните институции:

2.1. Министерство на здравеопазването.

2.2. Национална здравноосигурителна каса.

2.3. Национален координационен съвет по първична профилактика на РМШ.

2.3. Национален координатор и регионални координатори по програмата.

3. Изпълнители на програмата

3.1. Преки изпълнители на дейностите по програмата са:

3.1.1. За медицинските дейности по програмата - общопрактикуващи лекари (за лицата от техния пациентски списък).

3.1.2. За дейностите по промоция и здравно информиране – педиатри, акушер-гинеколози, специалисти от регионалните здравни инспекции, здравни медиатори и неправителствени организации.

3.1.3. Министерството на образованието и науката оказва съдействие чрез регионалните инспекторати по образование за провеждане на фокусно информационно обучение по настоящата програма сред учителите и родителите.

3.2. С подкрепа в областта на здравното информиране ще участват:

3.2.1. Български лекарски съюз и други професионални и научни сдружения на медицински специалисти, асоциации, съюзи и дружества.

3.2.2. Висши медицински училища и колежи.

3.2.3. Общински администрации.

3.2.4. Неправителствени организации.

3.2.5. Национални и местни средства за масово осведомяване.

X. УПРАВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА НА ПРОГРАМАТА

1. По програмата се изготвят и представят:

1.1. Ежегодни отчети от националния координатор за изпълнението на дейностите по програмата, изготвени на база на получените от регионалните координатори годишни отчети, и представяни с доклад за обсъждане и одобряване на заседание на НКС.

1.2. Мониторинг и анализ, който се извършва ежегодно на регионално ниво от регионалните координатори и на национално ниво от Националния координационен съвет, като се използват показателите за изпълнение на имунизациите.

1.3. Периодичен анализ на дейностите по повишаване нивото на информираност сред населението, който се извършва ежегодно на регионално ниво от регионалните координатори.

1.4. Окончателен анализ и оценка на програмата през 2024 г., извършен от Националния координатор и одобрен от Националния координационен съвет.

2. Резултатите от изпълнението на програмата ще бъдат представени на вътрешни и външни научни форуми, информация ще бъде предоставяна периодично на Европейския център по превенция и контрол на заболяванията и СЗО.

XI. РАБОТНА ПРОГРАМА И ФИНАНСОВ РАЗЧЕТ

Въз основа на целите, приоритетите и дейностите е съставена работната програма (Приложение № 1), както и финансов разчет към нея (Приложение № 2).