

ВЛИЯНИЕ НА ВАКСИНАТА СРЕЩУ ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМЕН ВИРУС ВЪРХУ ЗАБОЛЯЕМОСТТА ОТ РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА В ЕВРОПА И БЪЛГАРИЯ: ОБЗОР НА ТЕНДЕНЦИИТЕ

Д. Русчукова¹, Б. Кузманов¹, Л. Георгиева¹, А. Петрова¹, П.-П. Петров²

¹Катедра по акушерски грижи, ФОЗ, Медицински университет – Пловдив

²Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет – Пловдив

IMPACT OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE ON CERVICAL CANCER INCIDENCE IN EUROPE AND BULGARIA: A REVIEW OF TRENDS

D. Ruschukova¹, B. Kuzmanov¹, L. Georgieva¹, A. Petrova¹, P.-P. Petrov²

¹Department of Midwifery Care, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

²Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

Резюме. Ракът на маточната шийка е глобален здравен проблем, отличаващ се с висока смъртност и инвалидизация сред женската популация. Основният етиологичен фактор е персистиращата инфекция, причинена от човешки папилома вирус (HPV). През последните десетилетия стратегиите за контрол включват въвеждане на профилактични ваксини, ефективен скрининг за наличие на HPV и препоръки, насочени към елиминиране на карцинома на маточната шийка. Целта на проучването е да се извърши обзор върху влиянието на ваксината срещу HPV върху заболяемостта от рак на маточната шийка в Европа и в България. Проведено е насочено търсене в база данни на PubMed по ключови думи (основно на английски език) и публикации на автори от страната. Настоящият обзор обобщава доказателствата за ефективността на имунизационните програми срещу HPV в европейски държави с висок ваксинационен обхват и предлага препоръки за тяхното приложение в България. В страните с добре развити системи за ранна диагностика и превенция на рака на маточната шийка се отчитат значително по-ниски заболяемост и смъртност, свързани с това заболяване. Включването на момчета в имунизационните програми засилва колективния имунитет, а въвеждането на Националната програма за първична профилактика на HPV асоциирани ракови заболявания (2025-2030) представлява ключова стъпка към ефективна и всеобхватна защита на населението. Общопрактикуващите лекари играят решаваща роля за успеха на националната HPV програма чрез активно информиране, насърчаване и прилагане на ваксинацията сред подрастващите.

Ключови думи: ваксина, ефективност, карцином на маточната шийка, превенция, човешки папиломен вирус

Abstract. Cervical cancer (CRC) is a global health problem, characterized by high mortality and disability among the female population. The main etiological factor is a persistent infection caused by human papillomavirus (HPV). In recent decades, control strategies have included the introduction of prophylactic vaccines, effective screening for the presence of HPV, and recommendations aimed at eliminating cervical cancer. The aim of this review is to analyze the impact of HPV vaccination on cervical cancer incidence in Europe and Bulgaria. A targeted search was conducted in the PubMed databases using keyword-based queries (primarily in English), complemented by a review of publications authored by researchers from Bulgaria. This review summarizes the evidence on the effectiveness of HPV immunization programs in European countries with high vaccination coverage and provides recommendations for their adaptation in Bulgaria. Countries with well-developed systems for early diagnosis and prevention demonstrate significantly lower cervical cancer incidence and mortality. The inclusion of boys in vaccination programs enhances herd immunity, while the introduction of the National Program for Primary Prevention of HPV-Associated Cancer (2025-2030) represents a crucial step toward a comprehensive and effective population protection. General practitioners play a pivotal role in the success of the national HPV vaccination program through active education, promotion, and administration of the vaccine among adolescents.

Key words: vaccine, effectiveness, cervical cancer, prevention, human papillomavirus

ВЪВЕДЕНИЕ

Човешкият папиломен вирус (HPV) е най-честата полово предавана инфекция и е основен етиологичен фактор за развитието на рак на маточната шийка (РМШ). Високорисковите типове, особено HPV 16 и 18, са отговорни за над 70% от случаите [1, 2]. Въпреки че при повечето жени инфекцията се елиминира спонтанно, персистирането ѝ може да доведе до предракови и инвазивни лезии [2].

Системният скрининг и профилактичната ваксинация са основни инструменти за контрол на заболяването. Ваксините срещу HPV доказано

намаляват честотата на предраковите изменения и заболяемостта, като осигуряват над 90% защита срещу основните онкогенни типове [1]. Въпреки това в Европа се наблюдават значителни различия във ваксинационното покритие – докато Северна и Западна Европа постигат високи нива, България, Франция и Гърция остават с обхват под 30% [3].

България е единствената държава в ЕС без национална скринингова програма за РМШ, което обуславя по-висока заболяемост и смъртност [4]. Приемането на Националната програма за първична профилактика на HPV асоциирани ракови заболявания (2025-2030) представлява ключова

стъпка към интегриран подход, включващ имунизация, скрининг и здравно образование, в съответствие със стратегическите цели на СЗО за елиминиране на РМШ като общественоздравен проблем, което е един от най-важните прерогативи на системата на общопрактикуващите лекари в България [5]. Според препоръките за България добре структурирани програми за HPV могат съществено да ограничат честотата на рак на маточната шийка и други HPV свързани заболявания [6].

Това обзорно проучване цели да се потърсят и анализират данните относно влиянието на ваксината срещу HPV върху заболяемостта от цервикален карцином в Европа и България.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ВИРУСА И ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ЧОВЕШКОТО ЗДРАВЕ

Инфекцията с човешкия папиломен вирус е най-разпространената полово предавана болест, като сексуалният контакт е основният път за предаване на гениталната инфекция [1].

Има над 100 вида HPV, като близо 40 от тях засягат половите органи. Тези типове се делят на високорискови и нискорискови [2, 7].

Високорисковите HPV са етиологичен фактор за редица злокачествени заболявания, включително цервикалния карцином – втория по честота при жените на възраст 15-44 години в Европа [8]. Те са свързани и с неоплазии на ануса, гениталиите, както и на орофарингеалната област при двата пола. Нискорисковите типове предизвикват генитални и анални брадавици [2, 9].

Човешкият папилома вирус е широко разпространен дори сред жени без видими патологични промени в цитонамазката. Проучвания установяват висока честота на HPV инфекциите у нас – близо 30% сред жени с нормална цитология и над 60% в определени групи, с доминиращ дял на онкогенен HPV тип 16, отговорен за приблизително 50% от глобалните случаи на рак на маточната шийка [8].

Макар честотата на HPV инфекцията да варира между отделните региони по света, няколко типа – 16, 18, 31, 52 и 58 – се откриват последователно като едни от най-разпространените във всички географски области [10].

Ракът на маточната шийка е значим глобален здравен проблем, характеризиращ се с висока смъртност и инвалидизация сред жените [11, 12, 13, 14].

ПРОФИЛАКТИКА СРЕЩУ ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМА ВИРУС

Основният етиологичен фактор е персистиращата инфекция с човешки папиломен вирус. През последните десетилетия стратегиите за контрол включват въвеждане на профилактични ваксини и ефективен скрининг, включващ комби-

нираното изследване на PAP/течно базирана цитология и HPV PCR тест, и неинвазивно тестване за HPV в урината [15, 16].

Скрининговите програми предоставят възможност за ранно откриване на предракови лезии на маточната шийка, които подлежат на своевременно лечение, предотвратяващо тяхната прогресия до инвазивен карцином. За съжаление, поради липсващи скринингови програми в по-бедните страни случаите на рак на маточната шийка заемат изключително голям дял, докато в държави с високи доходи се наблюдава значително понижение на заболяемите и починалите от цервикален карцином [17, 18].

България е единствената държава в Европейския съюз (ЕС) без национална скринингова програма за рак на маточната шийка, което води до по-висока заболяемост и по-ниска преживяемост [4]. Данните от редица европейски страни показват, че организираният скрининг е най-ефективният инструмент за ограничаване на заболяемостта както в непосредствен, така и в продължителен времеви аспект. В случаите, че не бъде въведен и не се разширят границите на ваксинация, заболяемостта в България ще остане висока, въпреки че разширената имунизация сама по себе си може частично да подобри тенденцията [19, 20].

Разбирането на естествения ход на HPV инфекцията е от съществено значение за оценка на ефективността на профилактичните мерки, тъй като при повечето хора тя протича безсимптомно и обикновено вирусът се елиминира от имунната система в рамките на една до две години без дълготрайни последствия [9]. Персистиращите инфекции с високорискови онкогенни типове на HPV, като 16 и 18, могат да предизвикат развитие на рак на маточната шийка дори след десетилетия [1, 21]. Макар че повечето нови HPV инфекции се наблюдават при юноши, те могат да възникнат и при сексуално активни възрастни, които са изложени на вируса чрез нов партньор [1]. Идентифицирането на причинно-следствената зависимост между HPV инфекцията и цервикалния карцином е сред ключовите постижения на науката, тъй като създава основа за ефективна профилактика посредством ваксини [19, 22, 23, 24].

Ваксинацията е най-ефективната стратегия за превенция на инфекция с човешки папилома вирус, цервикален карцином и други неоплазии, свързани с него [18, 25], особено когато е проведена при момичета и млади жени на възраст 15-26 години. Най-силен е защитният ефект срещу онкогенните типове HPV 16 и 18 и при лица без предходна инфекция. При по-възрастни жени ефективността остава умерена, но значима при липса на активна инфекция [25]. Ваксините имат висок профил на безопасност, без установени сериозни нежелани реакции или свързани смъртни случаи [26].

За съжаление, цервикалният карцином продължава да бъде водеща причина за инвалидизация и смъртност сред жените и представлява сериозно финансово и обществено здравно предизвикателство [14]. Доказано е, че освен физически, РМШ нанася и психологични вреди [27].

ВЛИЯНИЕ НА ВАКСИНАТА СРЕЩУ HPV ВЪРХУ ЗАБОЛЯЕМОСТТА ОТ РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА В ЕВРОПА И В БЪЛГАРИЯ

Световната здравна организация прогнозира съществено увеличаване на заболяемостта и смъртността от рак на маточната шийка в периода 2025-2050 г. Очаква се броят на новорегистрираните случаи да нараства с около 50 000 на всеки пет години, а на починалите – с приблизително 30 000 за същия период. За целия 25-годишен период се очакват приблизително 246 000 нови случая и 151 000 летални изхода [28].

В отговор на тази глобална тежест Световната здравна организация (СЗО, WHA 73.2) приема стратегия за елиминиране на рака на маточната шийка. Целите са елиминиране на HPV асоциирания рак на маточната шийка, като до 2030 г. 90% от момичетата да бъдат напълно ваксинирани, 70% от жените да преминат скрининг на 35 и 45 години и 90% от жените с предракови или инвазивни лезии да получат лечение [29]. Реализирането им би предотвратило до 74 млн. заболявания и би спасило над 62 млн. живота до 2120 година [30].

Елиминирането на рака на маточната шийка като обществен здравен проблем е постижимо до края на века, с потенциално до 97% намаление на заболяемостта особено в страните с ниски и средни доходи, по данни от проведен анализ в 78 държави. Това се постига благодарение на високо-ефективна ваксинация срещу HPV и активен скрининг. За достигане на глобалните цели са необходими значителен международен ангажимент и ресурси, особено в най-засегнатите региони, като това ще подкрепи стратегията на СЗО за ускоряване на елиминирането, която е представена пред Световната здравна организация, 2020 г. [31, 32].

През април 2025 г. България одобрява Национална програма за първична профилактика на HPV асоциирани ракови заболявания (2025-2030). Програмата осигурява безплатна двудозова ваксинация срещу основните онкогенни и нискорискови HPV типове за момичета (10-15 г.) и момчета (10-14 г.), с прилагане на втора доза 6-12 месеца след първата. Планирано е поетапно разширяване на възрастовия обхват до 21 години за женския пол до 2029 г., като ключова мярка за повишаване на имунизационното покритие и за укрепване на общественото здраве чрез по-широка защита срещу HPV свързани заболявания.

Пълният ваксинационен курс е необходим за изграждане на устойчив имунитет [5, 33].

Европейският план за борба с рака препоръчва на всички страни – членки на ЕС, да прилагат стратегии за ваксинация, обхващащи и двата пола, както и да проследяват резултатите от тяхното изпълнение [34]. В периода 2021-2024 г. България и Румъния са единствените държави от ЕС/ЕИП, в които се провежда национална политика за имунизация срещу HPV само на момичета [8].

Включването на момчета в HPV имунизационните програми засилва колективния имунитет и допринася за ограничаване на рака на маточната шийка, на други HPV свързани неоплазми и генитални брадавици. Към момента 39 държави в региона ваксинират двата пола, като Португалия е една от страните, поддържащи устойчиво високо покритие над 90% при момичетата [18]. Този подход е в пълно съответствие с международните препоръки, според които HPV ваксините следва да се прилагат на всички момичета във възрастовия диапазон 9-14 години, преди започване на сексуална активност, за да се осигурят максимална ефективност на имунопрофилактиката и дългосрочна защита на населението [2, 5, 29]. В ЕС са известни различията относно годините за ваксиниране [34].

Заедно с възрастовите указания е важно да се подчертаят и основните характеристики на HPV ваксините. Те са рекомбинантни, не съдържат жив вирус или вирусна ДНК и следователно не могат да индуцират рак или други HPV асоциирани заболявания. Ваксинацията има изцяло превантивна роля и не оказва терапевтичен ефект при вече настъпила инфекция или свързани с нея патологични състояния [29].

В Европа са достъпни три основни ваксини срещу HPV – Cervarix, Gardasil и Gardasil 9, като последната осигурява най-широка защита, покривайки около 90% от онкогенните типове [35].

Ваксинацията срещу HPV в рамките на Европейския съюз се покрива от публичните здравни системи, като обхватът на безплатния достъп се различава според организацията и особеностите на националните здравни модели. В ЕС съществуват различия в прилагането на HPV ваксинацията – от национални програми и училищни кампании до финансиране чрез социално осигуряване. Тези вариации показват отсъствието на унифициран подход към превенцията. Тези особености се открояват и при анализа на конкретните страни. В повечето държави от Европейския съюз безплатната имунизация на момчета и момичета срещу HPV се осъществява единствено с деветвалентната ваксина Гардасил 9 (Австрия, Франция, Белгия, Дания, Италия, Унгария, Испания, Португалия, Словакия, Словения, Латвия, Малта, Хърватия, Кипър, Естония и България).

Във Финландия и Нидерландия публично финансирана е само бивалентната ваксина, докато в Чехия, Германия и Полша безплатно се предлагат Cervarix и Gardasil 9 [34]. Независимо от избора на ваксина, принципът на действието им е чрез включване на имунната система, произвеждайки антитела срещу HPV. Попадайки в контакт отново с вируса, организмът го разпознава и унищожава, справяйки се с инфекцията [36, 37].

Различията в националните подходи към HPV ваксинацията налагат анализ на тяхната ефективност, като данни от проучвания в отделни държави показват реалното въздействие върху честотата на инфекциите и свързаните с тях заболявания.

Обхватът на HPV ваксинацията сред жените в държавите от ЕС демонстрира съществени различия. Едва ограничен брой страни постигат целевото ниво от близо 80% ваксинационно покритие, докато в България, Франция и Гърция стойностите остават значително под този праг. В държавите от Западна и Южна Европа приблизително една трета от жените в целевите възрастови групи провеждат цялостния имунизационен курс, докато в източноевропейските страни този показател спада до около една пета. Най-високи нива на ваксинационно покритие се отчитат в Северна Европа, където имунизацията обхваща близо две трети от женската популация [7].

Актуални данни на Министерството на здравеопазването (МЗ, 2025) показват, че HPV ваксинационният обхват в България остава сравнително нисък, което подчертава необходимостта от допълнителни усилия за подобряване на имунизационното покритие. До 2030 г. Националната програма за първична профилактика на ракови заболявания цели покритие на 70% от момчетата (10-14 г.), 10% от жените (15-21 г.) и 40% при момчета на възраст 10-13/14 г. Липсват устойчиви комуникационни стратегии и ефективен национален регистър за проследимост [38].

Проучване, проведено при скандинавски жени, установява, че деветвалентната HPV ваксина осигурява дългосрочна и стабилна защита срещу високорискови генотипове, с ефективност над 90% в рамките на поне 12 години [39].

Натрупаните епидемиологични и клинични данни от Италия потвърждават високата ефективност и добрия профил на безопасност на ваксините срещу HPV. Най-изразен защитен ефект се наблюдава при имунизация преди началото на сексуална активност и при високо ваксинационно покритие в популацията [40].

Разпространението на високорисковите HPV генотипове, особено HPV 16, което съответства на глобалните епидемиологични тенденции, и установената връзка между HPV инфекцията и тежестта на цитологичните промени подчертават ключовата роля на ваксинопрофилактиката

като основен инструмент за намаляване на честотата на HPV асоциираните неоплазии [41].

Най-широко използвана е деветвалентната ваксина Gardasil 9, препоръчвана основно за лица до 26 години и при по-възрастни – след индивидуална клинична оценка [40, 41]. Според информация на Националната програма за първична профилактика на ракови заболявания, причинени от човешки папилома вирус, в България също отчитаме като доминиращ онкогенният HPV тип 16 – основен причинител на рак на маточната шийка [8].

Резултатите от имунизационната активност срещу HPV инфекциите във Франция и Швеция показват значително понижаване на риска от цервикален карцином, като краен продукт (в резултат) на ваксинационните програми [42, 43]. Установено е, че допълнителни стратегии при жените могат да подобрят ефективността на тези програми. В сходство с нашата страна във Франция се съобщава за ниско ниво на ваксинационно покритие, което подчертава необходимостта от прилагането на такива допълнителни подходи [42].

Проучване в Германия показва значителен спад на ваксиналните HPV типове сред млади жени, включително индиректна защита при неваксинираните, особено срещу HPV 16 и HPV 18. По-ниската ефективност вероятно се дължи на особености в изследователския дизайн [44].

Оценка на рентабилността на HPV ваксинацията при момчета в Белгия – преди и след полов контакт, показва, че разширяването на имунизационния обхват и при жени, започнали полов живот, може да доведе до значително редуциране на бремето на рака на маточната шийка и се оценява като икономически ефективна стратегия в условията на белгийската здравна система [45].

В страни като Швеция, Белгия, Португалия, Испания, Австралия, с висок ваксинационен обхват – над 80%, и добре организирани системни програми, те доказано водят до резки спадове в HPV инфекцията и предраковите лезии, драстично намаляване на инвазивния рак при ваксинирани кохорти, значими икономии и качествени печалби за здравните системи и индивидите (WHO 2023; ECDC Review) [43, 45, 46]. Оценявайки положителните страни на невалентната ваксина в Испания, авторите на проучване заключават, че деветвалентната HPV ваксина е по-рентабилна и по-ефективна от четиривалентната, като ваксинацията и при двата пола допринася за допълнително намаляване на HPV свързаните заболявания в Испания [47].

Австралия демонстрира едни от най-убедителните резултати в глобален мащаб, като отчита ранен и значим ефект от четиривалентната HPV ваксина при високо имунизационно покритие сред момчета и млади жени до 26-годишна възраст [48], а внедряването на полово неутрална вакси-

национна политика, включваща и момчета, допълнително засилва колективния имунитет и достъпа на уязвими групи. В съчетание с модернизиранията национална скринингова програма (NCSP) и включването на деветвалентната ваксина, страната се превръща във водещ модел за ефективна превенция и е сред първите, които са на път да елиминират HPV свързаните заболявания [49].

Данни относно въздействието на ваксинацията срещу HPV, базирани на дългосрочната ефективност в Нидерландия, посочват, че двувалентната HPV ваксина осигурява по-големи дългосрочни ползи от очакваното, включително по-силна защита срещу заболявания на маточната шийка и намалена нужда от лечение [50].

Наличните данни категорично показват, че високият имунизационен обхват и многокохортното приложение на HPV ваксинацията водят до значимо намаляване на HPV инфекциите, предраковите лезии и аногениталните брадавици при двата пола, осигурявайки силен директен и колективен защитен ефект [51].

Основната цел на ваксинацията срещу човешкия папиломен вирус е превенцията на свързаните с него злокачествени и предракови заболявания, с фокус върху цервикалния карцином. Анализът на реалната ефективност показва висок протективен ефект на ваксината при момичета, имунизирани преди 20-годишна възраст. Липсата на значим ефект при жени, ваксинирани между 20 и 30 години, подчертава ключовото значение на ранната ваксинация [52, 53].

В България се отчита висока смъртност от рак на маточната шийка (11,9 на 100 000), поставяща страната сред държавите с най-неблагоприятни показатели в Европа, последвана от Литва и Латвия, след Румъния, която заема водещо място. Наблюдават се регионални различия, с по-висока заболяемост в северните области, свързана със социално-икономически фактори, и по-ниска честота в южните региони поради културни и религиозни особености, отразяващи различия в начина на живот. Подобни тенденции има и в други източноевропейски държави с ниско ваксинално покритие. Въпреки усилията високата заболяемост и ниската имунизация в страната ни подчертават нуждата от актуализирана стратегия и по-ефективни превантивни кампании [54].

Проследявайки времето, необходимо за постигане на целите за ваксинация срещу HPV в цяла Европа, се установява, че повечето европейски държави няма да достигнат 90% ваксинационно покритие до 2030 г., затова са необходими спешни и целенасочени действия, за да се ускори напредъкът към елиминиране на рака на маточната шийка и намаляване на HPV свързаните заболявания. Това ваксинационно ниво е

постижимо само за девет от страните – членки на ЕС – Исландия, Норвегия, Португалия, Ирландия, Унгария, Испания, Швеция, Дания и Швейцария. В България това се очаква да се случи не по-рано от 2040 г. [55]. Вероятната причина за това забавяне в страната е липсата на задължителна ваксинация, в контраст с практиките в повечето европейски държави [56].

Успешните примери от Европа ясно показват, че чрез висока ваксинационна активност ракът на маточната шийка може да бъде почти елиминиран. България има значителен потенциал, но са необходими структурни, комуникационни и политически промени. Ефективното повишаване на ваксинационния обхват изисква интегриран подход, включващ достъп до ваксини, икономическа ефективност, въвеждане на училищна програма, здравно образование, обучение на здравни специалисти, системен мониторинг и целенасочена стратегия, които ще позволят постигане на резултати, сходни с водещите държави в ЕС [6].

ПРЕПОРЪКИ ЗА БЪЛГАРИЯ В СЪОТВЕТСТВИЕ С ЕВРОПЕЙСКИТЕ НАСОКИ

Препоръките включват въвеждане на училищно базирани програми за ваксинация при момичета и момчета на възраст 12-13 г.; гарантиране на достъпна и безплатна национална програма за скрининг и имунизация, подкрепена от ефективна и последователна комуникационна стратегия; създаване на национална система за регистриране и мониторинг на HPV ваксинацията и скрининга до 2025 г. в съответствие с препоръките и стратегическите насоки на Европейския съюз; информационни кампании в училища и социални мрежи относно безопасността на ваксините срещу HPV инфекцията и обучителни програми за различните работни класи [57]. В крайна сметка добре организиранията програми за HPV имунизация имат потенциала да предотвратят значителна част от случаите на рак на маточната шийка, както и на други заболявания, свързани с HPV инфекцията [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият обзор обобщава доказателствата за ефективността на имунизационните програми срещу HPV в европейски държави с висок ваксинационен обхват и предлага препоръки за тяхното приложение в България. В страниците с добре развити системи за ранна диагностика и превенция на рака на маточната шийка се отчитат значително по-ниски заболяемост и смъртност, свързани с това заболяване. Включването на момчета в имунизационните програми засилва колективния имунитет, а въвеждането

на Националната програма за първична профилактика на HPV асоциирани ракови заболявания (2025-2030) представлява ключова стъпка към ефективна и всеобхватна защита на населението. Ангажирането на общопрактикуващите лекари в информационните и имунизационните дейности е предпоставка за успешното прилагане на националната стратегия за превенция на HPV асоциираните заболявания и за постигане на целите, заложи от СЗО и Европейския съюз.

Библиография

1. Meites E, et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68:698-702. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
2. European Vaccination Information Portal. Human papillomavirus (HPV). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Commission and the European Medicines Agency (EMA) [cited 2025 Oct 5]. Available from: <https://vaccination-info.europa.eu/en/human-papillomavirus-hpv>
3. European Cancer Organisation. Action area 1: HPV prevention via gender neutral vaccination programmes [cited 2025 Sep 15]. Available from: <https://www.european-cancer.org/content/hpv-action-area-1-hpv-prevention-via-gender-neutral-vaccination-programmes.html>
4. Кърчева М, Йорданов А, Цветкова С. Актуално бреме на рака на маточната шийка в България – епидемиологично проучване. *Европейско списание за обществено здраве*, 2020, 30(Suppl 5):скаа166.1091. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/скаа166.1091> // Karcheva M, Yordanov A, Tsvetkova S. The current burden of cervical cancer in Bulgaria – an epidemiological study. *European Journal of Public Health*, 2020, 30(Suppl 5):скаа166.1091. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/скаа166.1091>
5. Министерство на здравеопазването. Национална програма за първична профилактика на ракови заболявания, причинени от човешки папилома вирус (HPV) 2025–2030 г. София: Министерство на здравеопазването; 2025 Apr 09 [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://plusmen.bg/bg/national-programs/hpv> // Ministry of Health. National program for primary prevention of cancers caused by human papillomavirus (HPV) 2025–2030. Sofia: Ministry of Health; 2025 Apr 09 [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://plusmen.bg/bg/national-programs/hpv>
6. Valdecantos RL, Sorrentino M, Mercogliano M, et al. The structural and organizational aspects of human papillomavirus vaccine affecting immunization coverage in Europe: a systematic review. *BMC Public Health*, 2025, 25:1254. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22343-w>
7. Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol Infect*, 2006, 134(1):1-12. doi: [10.1017/S0950268805005728](https://doi.org/10.1017/S0950268805005728)
8. Министерство на здравеопазването на Република България. Национална програма за първична профилактика на ракови заболявания, причинени от човешки папилома вирус (HPV) 2025–2030. София: Министерство на здравеопазването; 2025 [cited 2025 Oct 7]. Available from: [file:///D:/Downloads/проект програма HPV 2025-2030 окончателна 2025 \(1\).pdf](file:///D:/Downloads/проект програма HPV 2025-2030 окончателна 2025 (1).pdf) // Ministry of Health of the Republic of Bulgaria. National programme for primary prevention of cancer diseases caused by human papillomavirus (HPV) 2025–2030. Sofia: Ministry of Health; 2025 [cited 2025 Oct 7]. Available from: [file:///D:/Downloads/проект програма HPV 2025-2030 окончателна 2025 \(1\).pdf](file:///D:/Downloads/проект програма HPV 2025-2030 окончателна 2025 (1).pdf)
9. Crosbie EJ, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 2013, 382(9895):889-899. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60022-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60022-7/abstract)
10. Bruni L, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010, 202(12):1789-99. doi: [10.1086/657321](https://doi.org/10.1086/657321)
11. Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: a review. *Scand J Public Health*, 2018, 46(1):27-36. doi: [10.1177/1403494817715400](https://doi.org/10.1177/1403494817715400)
12. Shylasree TS, et al. Quality of life in long term survivors of cervical cancer: a cross sectional study. *Indian J Cancer*, 2021, 58(2):171-178. doi: [10.4103/ijc.IJC_712_18](https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_712_18)
13. Osann K, et al. Factors associated with poor quality of life among cervical cancer survivors: implications for clinical care and clinical trials. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(2):266-72. doi: [10.1016/j.ygyno.2014.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.08.036)
14. Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life – the components and means for management. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(3):572-577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.09.019>
15. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – second edition – supplements. Publications Office; 2015 [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/859507>
16. Cheng L, Wang R, Yan J. A review of urinary HPV testing for cervical cancer management and HPV vaccine surveillance: rationale, strategies, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2024, 43:2247-2258. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04963-z>
17. Cohen PA, et al. Cervical cancer. *The Lancet*, 2019, 393(10167):169-182. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32470-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32470-X/abstract)
18. World Health Organization. Cervical cancer elimination: progress evident, but tragically slow. 2025 Jan 27 [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/27-01-2025-cervical-cancer-elimination--progress-evident--but-tragically-slow>
19. Arbyn M, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition – summary document. *Ann Oncol*, 2010, 21(3):448-458. doi: [10.1093/annonc/mdp471](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp471)
20. Йорданов А и др. Рак на маточната шийка в България: епидемиология на една криза. *Здравеопазване (Базел)*, 2023, 11(3):318. doi: [10.3390/healthcare11030318](https://doi.org/10.3390/healthcare11030318) // Yordanov A, et al. Cancer of the cervix in Bulgaria: epidemiology of a crisis. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(3):318. doi: [10.3390/healthcare11030318](https://doi.org/10.3390/healthcare11030318)
21. Kjør SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(19):1478-88. doi: [10.1093/jnci/djq356](https://doi.org/10.1093/jnci/djq356)
22. Кеворкян А, Иванова Н, Рангелова В. Значимост на заболяванията, причинени от човешки папиломавируси, и възможности за ваксинапрофилактика в общата медицинска практика в България. *Обща медицина*, 2022, 24(6):46-54. // Kevorkyan A, Ivanova N, Rangelova V. Significance of diseases caused by human papillomaviruses, and vaccine prophylaxis opportunities in general practice in Bulgaria. *General Medicine*, 2022, 24(6):46-54.
23. Monsonego J, et al. Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *Vaccine*, 2010, 28(51):8065-8072. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.017>
24. Bosch FX, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4):244-65. doi: [10.1136/jcp.55.4.244](https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244)
25. Susanne KK, Dehlendorff Ch, Belmonte F, Baandrup L. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2021, 113(10):1329-1335. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab080>
26. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5(5):CD009069. doi: [10.1002/14651858.CD009069.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3)
27. Черкезов Д, Черкезов Т. Психологически проблеми при пациенти с HPV-инфекция и подходи за разрешаването им. В: Сборник статии. Четиридесет и седма научно-технологична сесия Контакт 2021. „Интердисциплинната идея в действие“. София, TEMTO, 2021, 117-122. // Cherkeзов D, Cherkeзов T. Psychological problems in patients with HPV-infection and approach to resolving them. In: Forty seventh scientific-technological session Contact 2021. "Interdiscipline idea in operation". Sofia, TEMTO, 2021, 117-122.
28. World Health Organization. Estimated numbers from 2022 to 2050, Males and Females, age [0-85+], Cervix uteri. IARC, Cancer Tomorrow. Data version: Globocan 2022 (version 1.1), 2024 Feb 08. Available from: <https://gco.iarc.who.int> and https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?multiple_populations=1&cancers=23

29. World Health Organization. Human papillomavirus and cancer. 2024 Mar 5. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
30. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Cervical cancer elimination initiative. Geneva: WHO; 2020, 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
31. Brisson M, et al. Impact of HPV vaccination on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet*, 2020, 395(10224):575-590. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30068-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30068-4/fulltext)
32. Burdier FR, et al. Accelerating HPV-related cancer elimination – a meeting report. *BMC Proc*, 2025, 19(Suppl 19):22. doi: 10.1186/s12919-025-00337-1
33. Бацелова Х. На всяка възраст има полза от ваксината срещу HPV. Коалиция HPV; 2024 [цитиран 2025 Sep 05]. Достъпно на: <https://hrvcoalition.bg/доц-д-р-христиана-бацелова-дм-на-всяка/> // Batselova H. There is benefit from the HPV vaccine at any age. HPV Coalition; 2024 [cited 2025 Sep 05]. Available from: <https://hrvcoalition.bg/доц-д-р-христиана-бацелова-дм-на-всяка/>
34. Miazga W, et al. Analysis of implementation strategies for nationwide HPV vaccination programs across European Union countries. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(12):1325. doi: 10.3390/vaccines12121325
35. European Centre for Disease Prevention and Control. A systematic review and meta-analyses of the efficacy, effectiveness, immunogenicity and safety of HPV vaccination in non-HIV immunocompromised individuals. Stockholm: ECDC; 2025. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-and-meta-analyses-efficacy-effectiveness-immunogenicity-and>
36. Kiamba EW, Goodier MR, Clarke E. Immune responses to human papillomavirus infection and vaccination. *Front Immunol*, 2025, 16:1591297. doi: 10.3389/fimmu.2025.1591297
37. NHS England. Human papillomavirus (HPV). London: National Health Service [cited 2025 Sep 23]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/human-papilloma-virus-hpv/>
38. Министерство на здравеопазването. И момчетата ще могат да се ваксинират безплатно срещу HPV. София: МЗ; 2025 Apr 09 [цитиран 18.09.2025]. Достъпно на: <https://www.mh.government.bg/bg/novini/aktualno/4437> // Ministry of Health. Boys will also be able to receive free HPV vaccination. Sofia: Ministry of Health; 2025 Apr 09 [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://www.mh.government.bg/bg/novini/aktualno/4437>
39. Kjaer SK, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine: interim results after 12 years of follow-up in Scandinavian women. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1):2377903. doi: 10.1080/21645515.2024.2377903
40. Bogani G, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination: a call for action in Italy. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(7):1132-1139. doi: 10.1136/ijgc-2023-004275
41. Agarossi A, et al. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. *J Med Virol*, 2009, 81(3):529-35. doi: 10.1002/jmv.21347
42. Ribassin-Majed L, Lounes R, Cléménçon S. Efficacy of vaccination against HPV infections to prevent cervical cancer in France: present assessment and pathways to improve vaccination policies. *PLoS One*, 2012, 7(3):e32251. doi: 10.1371/journal.pone.0032251
43. Lei J, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
44. Loenenbach A, et al. Human papillomavirus prevalence and vaccine effectiveness in young women in Germany, 2017/2018: results from a nationwide study. *Front Public Health*, 2023, 11:1204101. doi: 10.3389/fpubh.2023.1204101
45. Demarteau N, Van Kriekinge G, Simon P. Incremental cost-effectiveness evaluation of vaccinating girls against cervical cancer pre- and post-sexual debut in Belgium. *Vaccine*, 2013, 31(37):3962-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.06.008
46. Rousseau S, Gaillot-de Saintignon J, Barret AS. Vaccination contre les HPV: un enjeu de prévention des cancers [Challenges in the implementation of HPV vaccination for cancer prevention]. *Rev Prat*, 2019, 69(5):529-534. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31626462/>
47. De La Fuente J, et al. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(7-8):1949-1961. doi: 10.1080/21645515.2018.1560770
48. Monsonego J, Cortes J, Greppe C, et al. Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *Vaccine*, 2010, 28(51):8065-8072. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.10.017
49. Patel C, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*, 2018, 23(41):1700737. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737
50. Luttjeboer J, et al. An updated analysis of the impact of HPV vaccination based on long-term effectiveness in the Netherlands. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(8):2135-2145. doi: 10.1007/s40121-023-00851-9
51. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019, 394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3
52. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(10):1329-1335. doi: 10.1093/jnci/djab080
53. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(12):1413. doi: 10.3390/vaccines9121413
54. Кърчева М, Йорданов А, Костадинов С. Преглед на епидемиологията и превенцията на рака на маточната шийка в България. *Микроби*, 2020, 10(4):322-327. doi: 10.18683/germs.2020.1224 // Kyrcheva M, Yordanov A, Kostadinov S. An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in Bulgaria. *Germes*, 2020, 10(4):322-327. doi: 10.18683/germs.2020.1224
55. Gountas I. Estimating the time required to reach HPV vaccination targets across Europe. *Expert Rev Vaccines*, 2025, 24(1):165-172. doi: 10.1080/14760584.2024.2402535
56. Черкезов Д. Гениталната HPV-инфекция при мъжете – актуален проблем в дерматовенерологичната практика. *Дерматол и венерол*, 2024, 63(3):12-21. // Cherkeзов D. Genital HPV-infection in men – actual problem in the dermatovenereological practice. *Dermatology and Venereology*, 2024, 63(3):12-21.
57. OECD/European Commission. EU country cancer profile: Bulgaria 2025. EU Country Cancer Profiles. Paris: OECD Publishing; 2025. Available from: <https://doi.org/10.1787/c6533317-en>

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Дарина Русчукова
e-mail: Darina.Ruschukova@mu-plovdiv.bg