

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
Катедра „Здравни грижи“

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

На тема:

**СОЦИАЛНИ И ЗДРАВНИ АСПЕКТИ НА ПРЕВЕНЦИЯТА НА
РАКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА**

за присъждане на образователна и научна степен“ Доктор“ от област на
висше образование 7. Здравеопазване и спорт в професионално
направление 7.4. Обществено здраве по докторска програма „Социална
медицина и организация на здравеопазването и фармацията“

Докторант: Боряна Трайчева Симеонова

Научни ръководители:

Проф. Силвия Младенова, дм

Доц. Д-р Борислав Маринов, дм

София

2016 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	6
1.1. Епидемиология на рака на маточната шийка	6
1.1.1. Анализ на ситуацията в света	6
1.1.2. Анализ на ситуацията в България	7
1.2. Същност и класификации на цервикалният карцином	9
1.2.1. Локализация и вид на процеса според основните класификатори	9
1.2.2. Патологоанатомия на рака на маточната шийка	11
1.3. Откритието на Харалд цур Хаузен - причинителят на цервикалния рак	11
1.4. Характеристика на човешките папиломни вируси	12
1.5. Риск от папиломавирусна инфекция и рак на маточната шийка	15
1.6. Рискови фактори, свързани с рака на маточната шийка	19
1.7. Профилактика – същност и видове	21
1.7.1. Първична профилактика – същност и методи за провеждане	21
1.7.1.1. Профилактични ваксини	22
1.7.1.2. Място и роля на специалистите от Първичната медицинска помощ при профилактика на рака на маточната шийка	42
1.7.1.3. Бариери пред приложението на HPV ваксините	42
1.7.1.4. Ползите от ваксинацията срещу рак на маточната шийка	43
1.7.2. Вторична профилактика – същност и методи на провеждане	43
1.7.3. Третична профилактика	52
1.8. Онкологичен скрининг на рак на маточната шийка	52
1.8.1. Същност и видове скрининг	52
1.8.2. Цервикален скрининг	54
1.8.3. Нови стандарти за скрининг на цервикален карцином	56
1.8.4. Скрининг на цервикалния карцином при подрастващи	58
1.8.5. Ползата от въвеждане на масова скринингова програма	58
1.9. Национални и международни препоръки за първична и вторична профилактика	60
1.10. Изводи от литературния обзор	61
2. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	62
2.1. Цел	62
2.2. Задачи	62
2.3. Обект на изследването	62
2.4. Предмет на изследването	62
2.5. Техническа единица на изследването	62
2.6. Логическа единица на изследването	62
2.7. Признаци на наблюдение на логическите единици	62
2.8. Характер на проучването	63
2.9. Обем на проучването	63
2.10. Място и време на проучването	63
2.11. Органи на наблюдение	63
2.12. Методология на изследването	63
2.12.1. Предварително/сондажно/ изследване	63
2.12.2. Етапи на проучването	63
2.12.3. Методи за събиране на информация	65
2.12.4. Методи за обработване на получената информация	65

2.12.5. Методи за проверка на хипотези	65
2.13. Формулирана научна хипотеза	65
3. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ	66
3.1. Информираност на ученички на 12 и 13 годишна възраст относно профилактиката на рака на маточната шийка	66
3.2. Информираност на здрави жени относно профилактиката на рака на маточната шийка	80
3.3. Информираност на пациентки с рак на маточната шийка относно профилактиката му	109
3.4. Модел на тема „Профилактика на рака на маточната шийка“ към учебната програма по „Човекът и природата“ на ученици на 12-13 годишна възраст	132
3.5. Информационна брошура за здрави жени относно профилактиката на рака на маточната шийка	135
3.6. Информационна брошура за пациентки с рак на маточната шийка	140
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	144
4.1. Изводи	144
4.2. Препоръки	145
4.3. Приноси	146
Библиография	147
Приложения	157

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

АГ – Акушерство и гинекология
БНРР – Български национален раков регистър
ДНК – Дезоксирибонуклеинова киселина
ЕС – Европейски съюз
МБАЛ – Многопрофилна болница за активно лечение
МЗ – Министерство на здравеопазването
МОН – Министерство на образованието и науката
МУ – Медицински университет
НСОУ – Национално средно образователно училище
ОУ – Основно училище
ПМП - Първична медицинска помощ
РМШ – рак на маточната шийка
САЩ – Съединени американски щати
СЗО – Световна здравна организация
СОУ – Средно образователно училище
СОУЕЕ – Средно образователно училище за европейски езици
УСАГБАЛ – Университетска специализирана АГ болница за активно лечение
ФОЗ – Факултет по обществено здраве
CIN – Цервикална интраепителна неоплазия
HIV – Човешки имунодефицитен вирус
HPV – Човешки папиломен вирус
РАР тест – Тест на Папаниколау
ECDC - European Center for Disease Control and Prevention
CDC - Center for Disease Control and Prevention

Въведение

Високата честота и неблагоприятната прогноза на заболяването рак на маточната шийка определят медико-социално значение на проблема за съвременното обществено здравеопазване. Цервикалният карцином е третото най-често злокачествено заболяване при жените и водеща причина за смърт, поради онкологична патология в развитите страни. В света ежегодно се регистрират около 0,5 млн. новизаболели и 250 000 смъртни случаи. Повече от 80% от тези случаи са в развиващите се страни. През последните години честотата на заболяването в развитите страни намаля поради съществуващите програми за скрининг и въвеждането в клиничната практика на HPV ваксините. Въпреки това, цервикалният карцином е причина за 1.3% от смъртността, причинена от онкологични заболявания и 6.5% от смъртността поради гинекологични онкологични заболявания. В Европа той е на второ място по честота и смъртност при жените от 15- до 44-годишна възраст след рака на гърдата. В България данните на Националния раков регистър показват, че годишно новите случаи са 1100-1200. За малко под 400 жени изходът е смърт. Това означава, че всеки ден в България умира средно по една жена от рак шийката на матката, а се диагностицират три нови случая.

С дейността си акушерката може да допринесе в значителна степен за прекратяването на тази негативна тенденция. Профилактиката в онкологичната практика цели да предотврати заболяванията и умиранията от различните форми на злокачествени новообразувания. Тя представлява обширна система от мерки, целящи ограничаване и отстраняване на факторите, водещи до поява, развитие и рецидив на рака на маточната шийка. Условие за нейното осъществяване е познаването на причината и механизма за възникване и развитие на дадено заболяване. Профилактиката бива първична, вторична и третична. В нейното осъществяване ролята и мястото на акушерката са съществени. Освен в профилактичните изследвания и мероприятия, в които акушерката активно се включва, би могло да се разшири дейността ѝ по повишаване информираността на обществото и по-специално на младите момичета и жени за риска от рак на маточната шийка и възможностите за профилактика му.

1. Литературен обзор

1.1. Епидемиология на рака на маточната шийка

1.1.1. Анализ на ситуацията в света

Ракът на маточната шийка е едно от най-разпространените онкологични заболявания в световен мащаб. По данни на СЗО, той се нарежда на 5 място с дял от 7,3% сред всички локализации при двата пола, като 15% от рака на жените се пада на рака на маточната шийка или годишно в света заболяват около 500 000 жени. Около 20% от тези случаи се установяват в развитите страни и 80% в бедните и развиващите се страни на Латинска Америка, Африка и Индийския субконтинент. През последните 50 години в развитите страни се наблюдава 75% намаление на заболеваемостта и смъртността от рак на маточната шийка, докато в развиващите се страни той е втората по-честота причина за смърт от злокачествено заболяване. Това в голяма степен се дължи на мащабните програми за профилактика на рак на маточната шийка в развитите страни, каквито на практика не съществуват в повечето от развиващите се страни. Поновите прогнозни данни показват, че тази тревожна тенденция предстои да бъде утежнена, като за 2050г. новозаболените от рак на маточната шийка се очаква да достигнат около 1,9 млн. жени, по-голямата част от които – около 1 млн. в развиващите се страни. Установяват се големи различия в разпространението на заболяването, както между отделните страни по света, така и в рамките на една страна, като честотата е в зависимост от социално-икономическите фактори, етническата и расовата принадлежност, качеството на осъществявания скрининг, както и от влиянието на рисковите фактори на заболяването. В Африка, Централна и Южна Америка, Южна и Югоизточна Азия, рака на маточната шийка е най-често срещаният карцином и съставлява 20-30% от злокачествените новообразувания при жените. Най-ниски нива на заболеваемост са в Северна Америка, Австралия, Близкия Изток и Западна Европа, където тя е само 4-6 %, докато в Източна Европа, рака на маточната шийка заема междинна позиция[34, с.20].

Американското раково дружество съобщава, че в САЩ през 2012 г. са диагностицирани 12 170 нови случая. Общо по света, повече от 500 000 годишно са новозаболените, като честотата на заболяването е в широките граници от 4.5 на 100 000 жени в Западна Азия до 34.5 на 100 000 жени в Източна Азия. Анализът на 187 страни за периода 1980-2010 г. показва, че е налице общо увеличаване на заболеваемостта, като от 378 000 случая годишно (1980 г.) тя е нараснала до 454 000 случая годишно за 2010 г. с темп на нарастване от 0.6%. Същевременно, въпреки че е налице намаляване на смъртността, тя все още засяга над 200 000 жени годишно в развиващите се страни, от които 46 000 във възрастта между 15-49 год. и 109 000 случая над 50-годишна възраст[40, с. 58].

В Европейският регион на СЗО ракът на маточната шийка е второто по честота заболяване сред жените между 15 и 44 години, след рака на гърдата. Данните показват, че всяка година нови 60 000 жени развиват рак на маточната шийка и почти половината от тях умират от заболяването, като зад тези общи цифри анализът разкрива драстични различия на показателите за заболеваемост и смъртност в отделните страни. Най-голяма е тежестта на проблема в Източна Европа, където средната смъртност от цервикален карцином е над два пъти по-висока, отколкото в останалите части на региона, в които от години успешно се провежда организиран гинекологичен скрининг на популационен принцип. За сравнение в най-засегнатите страни като Румъния, Албания, Сърбия и Черна гора честотата на заболяването е в границите на 24-27/100 000 жени, а на смъртните случаи от 10-13/100 000 жени, докато в страни като

Финландия, Швейцария, Малта, Испания, Италия и Холандия смъртността е сведена до около 2/100 000 жени[67, с. 1].

1.1.2. Анализ на ситуацията в България

За съжаление мястото, което заема България в сравнителната Европейска статистика е по-близо до това на най-неблагополучните страни. Още по-неблагоприятен факт представлява трайната възходяща тенденция на годишните показатели за заболяемост и смъртност, наблюдавана през последните години. Според данните на националния раков регистър, честотата на новоткритите на случаи на рак на маточната шийка се е увеличила почти трикратно – от 10,0/100 000 през 1981г. до 28,2/100 000 през 2007г. Броят на новите заболявания за последните години е от порядъка на 1100-1200 годишно, а на смъртните случаи - между 350-400. Това означава, че в България всеки ден една жена умира от рак на маточната шийка и се диагностицират три нови случая на заболяването[68, с. 4].

За България, по данни на Националния раков регистър (2010), рактът на маточната шийка заема 2^{-ро} място в структурата на гинекологичните неоплазми с честота 33.44% и е на 4^{-то} място (7.2%) в общата онкологична заболяемост при жените, с пик между 30-49-годишна възраст, като новозаболените са 1 109 при фактическа заболяемост от 28.5 на 100 000 жени, а починалите са 359 при смъртност от 9.2 на 100 000 жени[40, с. 58]. През 2011 г. са регистрирани 1073 нови случаи. Фактическата заболяемост е 28.5 на 100 000. Починали са 348 жени, а фактическата смъртност е 9.2 на 100 000 [33, с. 53]. По данни на Българския Национален Раков Регистър за 2012 г. броя на новозаболените е 1068. Фактическата заболяемост е 28.5 на 100 000. Починали са 382 жени, а фактическата смъртност е 10.2 на 100 000[12, с.53]. През 2013 г. са регистрирани 1090 нови случаи, а фактическата заболяемост е 29.2 на 100 000 жени. Починали са 352 жени, а фактическата смъртност е 9.4 на 100 000 жени. За 2014г. новозаболените са 1128 жени [11, с.54]. За 2015 г. - новодиагностицирани случаи с рак на маточната шийка са 1105. Заболяемостта и смъртността от рак на маточната шийка се увеличават съответно с 2.6 % и с 1.7 % средногодишно. Заболяемостта от рак на маточната шийка се увеличава с напредване на възрастта след 25 години и достига своя пик при 45-49 годишните (56.3 на 100 000 жени). За съжаление през последните години се наблюдава подмладяване на заболяването, като зачестяват случаите с рак на маточната шийка и преди 30-годишна възраст.

Заболяемостта от рак на маточната шийка е най-висока в областите Враца, Кюстендил, Видин, Сливен и Търговище (над 26 на 100 000). Смъртността от рак на маточната шийка е най-висока в областите Видин, Враца и Велико Търново(над 11 на 100 000). Морфологично доказани са 97.5 % от случаите и при мнозинството от тях е диагностициран плоскоклетъчен карцином (85.8 %). Около 2/3 от пациентите (64.3 %) се диагностицирани в начален (първи и втори) стадий на заболяването. При 27.6 % то е в трети и четвърти стадий, при останалите – стадият е неуточнен[11, с.54]. У нас проблем е откриването на заболяването в ранен стадий. Данните са изключително тревожни поради липсата или ако трябва да сме точни, поради разрушената стройна система на масовите профилактични гинекологични прегледи в страната[58, с.28]. Заболяемостта от рак на маточната шийка в България е по-висока от средната за Европа. Данните за 2012 г. показват заболяемост за България 28.5 на 100 000 жени, при средна за Европа – 13.4 на 100 000 жени[185]. Стандартизираната смъртност от рак на маточната шийка в България е по-висока от средната за Европа – 8.8 и 4.9 на 100 000 жени, съответно /Фиг. 1 и 2/[192]. Релативната петгодишна преживяемост от рак на маточната шийка в България е 54.8 %. Тя е по-ниска от средната за Европа – 65.4 %.

Прогнозните данни за 2016 г. сочат (95 % доверителен интервал: от 931 до 1215) новодиагностицирани случаи с рак на маточната шийка[11, с. 54].

Сравнителният анализ на проучените основни епидемиологични показатели за рак на маточната шийка показва, че България се нарежда сред високо засегнатите страни в Европа и заема междинно място в световен мащаб. Тези данни са особено тревожни на фона на очерталите се в последните години неблагоприятни социално-демографски промени, намаляване числеността на женското население в следствие намалената раждаемост и увеличената емиграция. В рамките на Европейския съюз България попада в групата страни с най-висока заболяемост и смъртност от рак на маточната шийка. В сравнение с много от страните-членки на Европейския съюз у нас се наблюдава висока и нарастваща смъртност и същевременно ниска преживяемост сред онкологично болните (според статистиката на СЗО и отчетите на МЗ).

Фиг. 1



Фиг. 2



1.2. Същност и класификации на цервикалния карцином

Ракът на маточната шийка е злокачествено заболяване с първичен тумор, изхождащ от плоския или цилиндричния епител. Злокачественият тумор започва най-често на база на предхождаща цервикална интраепителна неоплазия [40, с. 58]

1.2.1. Локализация и вид на процеса според основните класификатори:

А. Топографска локализация на рака на маточната шийка по МКБ – 9 ревизия от 1975г.

1. Ендоцервикс/180.0/.
2. Екзоцервикс/180.1/.
3. Други/180.8/.

4. Шийка на матката, без уточнение/180.9/.
- Б. Клинико-морфологична класификация на рака на маточната шийка
 - I. Фонови процеси – псевдоерозио, левкоплакия, полип, плосък кондилом.
 - II. Преинвазивен рак /по Betesta/.
 1. Нискостепенна интраепителна неоплазия /включително койлоцитна дисплазия/ /CIN I/;
 2. Високостепенна интраепителна неоплазия / CIN II, CIN III, carcinoma in situ/.
 - III. Инвазивен карцином:
 1. Вроговяващ, невроговяващ и верукозен плоскоклетъчен карцином /около 90% от всички карциноми на шийката/;
 2. Аденокарцином;
 3. Смесени форми, мукоепидермоиден карцином;
 4. Нискодиференциран карцином, включително дребноклетъчен;
 5. Меланом.
- В. Клинично стадиране. Въз основа на клиничната находка и направените изследвания се определя TNM и стадият, като се използва международната класификация TNM/FIGO за рак на маточната шийка /табл. 1/.

Табл. 1. FIGO системата за стадиране при цервикален рак (2009).

Стадий I	Карциномът е ограничен в шийката (разпространение към маточното тяло се изключва).
IA	Инвазивен карцином, който може да се диагностицира само микроскопски, с най-дълбока инвазия ≤ 5.0 mm и най-голяма ширина ≤ 7.0 mm.
IA1	Измерена стромална инвазия ≤ 3.0 mm в дълбочина и хоризонтално разпространение ≤ 7.0 mm.
IA2	Измерена стромална инвазия > 3.0 mm и не $>$ от 5.0 mm в дълбочина и хоризонтално разпространение не $>$ от 7.0 mm.
IB	Клинично видими, лезии ограничени в шийката, или предклиничен рак по-голям от IA стадий.
IB1	Клинично видима лезия ≤ 4 cm в най-големия си размер.
IB2	Клинично видима лезия > 4 cm в най-големия си размер.
Стадий II	Карциномът излиза извън матката, но не достига до тазовите стени или до долната 1/3 на влагалището.
IIA	Без параметрална инвазия.
IIA1	Клинично видима лезия ≤ 4 cm в най-големия си размер.
IIA2	Клинично видима лезия > 4 cm в най-големия си размер.
IIB	С параметрална инвазия.
Стадий III	Туморът се разпространява до тазовите стени и/или засяга долната трета на влагалището, и/или причинява хидронефроза или афункция на бъбрека.
IIIA	Туморът засяга долната трета на влагалището, без да се разпространява до тазовите стени.
IIIB	Туморът се разпространява до тазовите стени и/или причинява хидронефроза или афункция на бъбрека.
Стадий IV	Карциномът излиза извън таза или засяга (биопсично потвърдено) лигавицата на пикочния мехур или ректума. Булозният едем не е основание за класифициране като IV-ти стадий.
IVA	Разпространение към съседни органи.
IVB	Разпространение към далечни органи.

- Разпространението на неопластичният процес се извършва в няколко направления:
- Директна инвазия – в цервикалната строма, тялото на матката, влагалището и параметриума.
 - Лимфогенно метастазиране – със засягане първоначално на регионалните лимфни

възли - парацервикални, параметрални, хипогастрални (вътрешни илиачни и обтураторни), общи и външни илиачни, пресакрални и латерални сакрални, и на второ ниво – парааортални.

- По-рядко е разпространението по кръвен път и по перитонеалната повърхност.
- Далечните метастази в костите, белия и черния дроб са редки, а в мозъка са по изключение.

Прогностичните фактори на заболяването са свързани с хистологичната характеристика на тумора и стадия на заболяването – големината на тумора, дълбочината на инвазия, въвличането на парацервикалните тъкани, статуса на лимфните възли и лимфните съдове[41, с. 61-62].

1.2.2. Патологоанатомия на рака на маточната шийка

Главната хистологична разлика между *Ca in situ* и истинския */Ca invasivum/* рак на маточната шийка е, че базалната мембрана е пробита и в подлежащата строма се наблюдават гнезда от ракови клетки. Макроскопски в зависимост от посоката, в която се разраства туморът, се различават екзофитна и ендофитна форма. Екзофитната форма се представя като тумор с папиларна, трошлива и лесно кървяща повърхност. При ендофитната форма повърхностният контур на шийката в началото е запазен. Скоро обаче туморът екзулцерира и върху *portio colli uteri* се появява язва или кратер. В зависимост от локализацията на тумора се различават екзоцервикални и ендоцервикални карциноми. Ендоцервикалното разположение на тумора го прави много труден за диагностициране. Тази локализация се среща по правило при жени в менопаузата, чийто шийки променят своята форма – раздуват се бъчвовидно. Туморът обаче е недостъпен за оглед със-speкулум. Раковите клетки много бързо инфилтрират параметралните съединителнотъканни пространства. Хистологично най-чести */90-95%/* са плоскоклетъчните карциноми */спиноцелуларни/*. Жлезистите карциноми */аденокарцинома/* са от 5 до 20 %. Най-често започват развитието си в ендоцервикса и коварно дълго време остават невидими при гинекологични прегледи[46, с. 125-126]. Счита се, че аденокарциномът е:

- Биологично по-агресивен от спиноцелуларния;
- По-резистентен на лъчево лечение;
- По-податлив на химиотерапия[81, с. 54].

1.3. Откритието на Харалд цур Хаузен - причинителят на цервикалния рак

В края на 60-те години на миналия век сред научните среди витаела идеята, че цервикалният рак се причинява от инфекциозен агент. На базата на някои серологични резултати възникнало подозрението, че това е херпес симплекс вирус тип 2/*ХСВ-2/*. Ето защо цур Хаузен решил да приложи научените от него похвати за търсене на генетични последователности на *ХСВ-2* в биопсични проби от цервикален рак.

Всички опити обаче се провалили. В този момент цур Хаузен си спомнил за някои научни съобщения, които срещал през изминалите години и приемал със снизхождение. В тях се описвала конверсията на гениталните брадавици в сквамозноклетъчен карцином. Те доказвали, че в гениталните брадавици се съдържат типични папиломни вирусни частици. Това било достатъчно за цур Хаузен, за да започне да се съмнява, че те може да са причина за развитието на рак. На базата на тази хипотеза, той стартирал в Ерланген програма за изследване на папиломните вируси. С помощта на дерматологичната болница в града получил голям брой биопсии на кожни брадавици. От тях успял да отдели вирусни частици и през 1974г. цур Хаузен публикувал доклад, в който демонстрирал крос-хибридизация на вирусната ДНК с някои брадавични клетки. За сметка на това биопсиите от гениталните брадавици и цервикалния рак били негативни. Това бил първият сигнал, че съществуват различни

типове папилома вируси. През следващите няколко години екипът на цур Хаузен, както и научна група на Герард Орт в Париж, идентифицирали голям брой типове папилома вируси, като така потвърдили първоначалната хипотеза за плуралността на това вирусно семейство. През 1977г. цур Хаузен бил назначен за ръководител на Института по вирусология към университета във Фрайбург, Германия. Там той, заедно с по-голяма част от неговия екип, продължили работа по изследване на човешките папилома вируси /HPV/. Две години по-късно, през 1979г., двама негови сътрудници – Лутц Гисман и Етел-Мишел де Вилие успешно изолирали и клонирали за първи път ДНК от генитална брадавица. Това бил HPV-6. Той им дал насока и подпомогнал изолирането на друг, сходен папилома вирус – HPV-11. Използвайки HPV-11 като проба, 24 биопсии от цервикален рак ставали положителни. Освен това, в много други проби се забелязвали някои слаби реакции, което създавало съмнението, че може би има други сходни HPV в цервикалния рак. Двама бивши студенти на цур Хаузен и негови сътрудници – Матиас Дюрст и Михаел Босхарт, клонирали материали от пробите и през 1983г. те изолирали ДНК от HPV-16, а на следващата година и от HPV-18. Те установили, че ДНК от HPV-16 присъства при почти 50% от биопсиите от цервикален рак. Така се създава хипотезата, че HPV-16 и 18 може би играят важна роля в развитието на цервикален рак. В допълнение на това те установили, че част от генома на вирусната ДНК се изтрива по време на вирусната интеграция. Два гена, Е6 и Е7, постоянно са транскрибирани в туморните клетки. Прекурсорни лезии на цервикален рак също съдържали тези вируси и експресирали тези гени. От екипа на цур Хаузен направили опити да представят на някои фармацевтични компании идеята за създаване на ваксина срещу HPV, но те отказали със становището, че липсва пазар за такива ваксини. За щастие, по-късно нещата се променили.

Ранната хипотеза, че цервикалният рак се причинява от папилома вируси, успешната изолация и характеризация на два от най-често срещаните типове HPV при този рак, както и последващите стъпки, водещи до по-добро разбиране на механизма на HPV-медираната карциногенеза и създаване на ваксинопрофилактика, станали причина Харалд цур Хаузен да бъде награден с Нобелова награда по медицина през 2008г[106, с. 9-10].

1.4. Характеристика на човешки папиломни вируси

Първият папиломен вирус е описан през 1933 г. от Richard Shope – откривател на заешкия папиломен вирус – етиологичен агент на папиломатоза при зайците. Това е първият идентифициран ДНК-ов туморен вирус. Годици след откриването им папиломните вируси остават встрани от интензивните специализирани проучвания главно поради отсъствието на клетъчни системи за *in vitro* култивирането им. Успешното изолиране и клониране на папиломавирусния геном през 70-те години на XX в. разкри възможности за неговото картиране, секвениране и по-задълбочено изучаване на неговата структура и функции. Научният интерес към папиломните вируси се засилва през 80-те години на XX в., когато се разработват различни методи за *in vitro* изучаване на клетъчната трансформация. Отначало като модел за изучаването на молекулярните свойства и патогенетичния потенциал на папиломните вируси е използван говеждият папиломен вирус тип 1. При проучването на вирусната туморна генеза важна роля играят наблюденията при различни гръбначни животни. Постепенно научните интереси се фокусират върху онкогенния потенциал на човешките папиломни вируси и това интензифицира проучванията върху възможното участие на HPV при индукцията на малигнена клетъчна пролиферация.

През 80-те години на XX в. с бързото навлизане на молекулно-биологичните методи за откриване и анализ на специфични (вирусни) нуклеинови киселини бе

доказано, че HPV присъства в свободна и/или интегрирана форма в клетки от доброкачествени и злокачествени лезии на различни органи. Постепенно са натрупани научни и практически данни, които разширяват познанията относно молекулярните механизми на канцерогенезата и позволяват търсене и анализ на връзките между определени генетични характеристики и клиничните прояви на инфекцията. Едновременно с това започва разработването на диагностични тестове, базирани на молекулярните техники за типизация на различни вирусни геноми. Това позволява точното определяне на параметрите на инфекцията (качествени и количествени) и допринася както за определяне на подходящ терапевтичен подход, така и за прогнозиране на хода и изхода от заболяването. Съществен резултат от задълбочените проучвания на патогенезата на HPV на молекулярно ниво е разработването на анти-HPV ваксини с възможен профилактичен и/или терапевтичен ефект.

През 2000 г. Международният комитет по таксономия на вирусите отдели тези вируси в самостоятелно семейство – Papillomaviridae. Според морфологичната характеристика, вирусните частици са с големина около 55 nm, имат двойноверижен ДНК геном и капсид. Капсидът е необвит, с икосаедрална симетрия, изграден е от 72 пентамера. Вирусният геном е с големина около 8000 bp и съдържа вирусните гени, които се означават като ранни и късни според момента на активирането им по време на вирусната репликация. Ранните гени /E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7/ кодират съответни регулаторни протеини. E3 генът няма кодираща функция, а E8 е установен само при говеждите папиломни вируси. Късните гени /L1, L2/ кодират капсидните протеини.

Човешките папиломни вируси са устойчиви на различни химични и физични въздействия. Вирусните капсиди издържат на обработка с етер, киселина и загряване за 1 час на 50°C. За тоталната им инактивация е необходима обработка на 100°C за 1 час. Нещо повече, топлината, генерирана по време на лазерна хирургия или електрокоагулация, произвежда аерозолен облак, съдържащ вирусна ДНК, чрез която е възможно заразяване на персонала, извършващ манипулациите. Стандартното автоклавиране трябва задължително да се използва за стерилизация на хирургичните инструменти, а аерозолите, получавани по време на манипулациите, да се евакуират по съответния начин[56, с. 5-9].

Проучвания в урогинекологични клиники намират мукозна HPV ДНК върху гинекологичните столове, леглата, инструменти и в банята на пациентите. Дори след щателни дезинфекционни процедури HPV ДНК все още се намира по повърхността на медицински инструменти, ползвани при пациенти с доказана HPV генитална инфекция. Ма и съавтори намират 7.5% положителни проби с HPV ДНК върху трансвагинална сонографска (ТВС) сонда в спешното отделение. Изводът е, че е нужно почистване и щателна дезинфекция на сондата след всяка вагинална ехография. Casalegno и съавт. откриват ДНК на HPV при 18% проби след преглед и при 28% от пробите преди преглед. След дезинфекция на сондата със слаби дезинфектанти (LLD) 3.0% от пробите отново съдържат HPV типове (16, 31, 53 и 58)[58, с. 29].

Гостоприемникът на човешките папиломни вируси е строго специфичен – епителната клетка (кератиноцит). Проникването в клетката се осъществява с помощта на рецептори, които все още са с недостатъчно изяснена природа. Вирусът бързо прониква в ядрото на заразената клетка и се интегрира в молекулата на клетъчната ДНК. Механизмите на вирусната репликация и на клетъчната трансформация под влияние на вируса продължават да се изучават. За да се развие инфекцията, необходимо е вирусът да проникне в базалната епителна клетка. Това обикновено изисква нарушаване на целостта на многослойния епител. Такива лезии не винаги са явни и може да настъпят, когато кожата е изложена на въздействие на фактори,

предизвикващи микротравми. Навлизането на вирусните частици е бавен процес, който продължава няколко часа и се извършва чрез ендоцитоза на везикули, покрити с белтъка клатрин. След разсъбличането на вируса геномната му ДНК се транспортира в ядрото. Известни са три етапа в процеса на репликацията на висурската ДНК. Първият протича в базалните кератиноцити, в които вирусният геном се размножава до 50-100 копия/клетка. Следва етап на “геномно поддържане”, който протича в активно делящите се базални клетки на долните слоеве на епидермиса. Вирусните геноми се реплицират средно веднъж на един клетъчен цикъл по време на S- фазата, в синхрон с клетъчните хромозоми. Този начин на ДНК репликация осигурява поддържането на инфекцията в базалните клетки на епидермиса в латентно състояние. Третият етап, наречен геномна амплификация, се извършва в по-диференцираните епителни клетки. В тях вече не се синтезира клетъчна ДНК, но има усилена продукция на вирусна ДНК. Формирането на зрели инфекциозни вирусни частици се извършва в средните и горните слоеве на епитела. За изграждането на една зряла вирусна частица се използват 360 копия на протеина L1 и 12 копия на L2, организирани в 72 капсомера с икосаедрална симетрия. Въпреки, че вирусоподобните частици могат да се сглобяват и при липсата на L2, този протеин вероятно подпомага пакетирането и е от значение за инфекциозността. Два от специфичните вирусни белтъка притежават силно изразена трансформираща активност за гостоприемната клетка—онкопротеините E6 и E7. Те изпълняват функциите си чрез взаимодействие с различни клетъчни белтъци, като ги увреждат или разрушават. Основната активност на E6 и E7 се проявява при взаимодействието им с клетъчните тумор-супресорни белтъци p53, pRb и други. По този начин те блокират възможностите на клетката за самоконтрол. В резултат на тези процеси настъпва автономна пролиферация и растеж на епителните клетки, т.нар. „клетъчно безсмъртие“. Човешкият папиломен вирус не предизвиква разрушаване на клетката и не напуска клетката, преди тя да достигне епителната повърхност. Новото поколение вирусни частици се освобождава при излющването на мъртвите кератиноцити.

Видът, продължителността и механизмите на анти-HPV имунния отговор все още не са напълно изучени. Основни причини за това са особеностите в патогенезата на инфекцията: HPV са строго интраепителиални патогени, те не предизвикват виремия и не водят до системни прояви. Тези вируси не са цитолитични и вирусната инфекция не предизвиква възпалителен отговор от страна на организма. Способността на HPV лезиите да персистират с години означава, че HPV са инфекциозни агенти с ниска имуногенност. Има обаче и данни, които свидетелстват, че имунната система активно участва в процесите на ограничаване и дори елиминиране на HPV инфекциите.

Основните места за клинична изява на инфекциите, причинени от човешкият папиломен вирус, са кожата, полулигавиците и лигавиците. Половопредаваните вирусни типове засягат предимно гениталиите и перианалната област. Човешките папиломни вируси са причина за възникване и развитие на различни заболявания — както доброкачествени, така и злокачествени. В голяма част от случаите заболяването не предизвиква видими изменения или клинични прояви. Доказано е, че почти половината от жените, както и повечето от мъжете, заразени с HPV, не показват никакви симптоми на инфекция. Те всъщност не знаят, че могат да пренасят заразата на други и че те самите могат да развият някое от усложненията на тази инфекция[56, с. 5-9].

До момента се съобщава за около 200 различни типа HPV, от които 50 засягат гениталния тракт. Класифицирането им се осъществява на базата на фенотипни

характеристики и нуклеотидната им последователност. Според онкогенната си значимост, папиломните вируси се разделят на две групи:

- ниско-рискови онкогенни типове HPV - типове HPV6 и HPV11, които причиняват доброкачествени или нискостепенни лезии на цервикалния епител и аногенитални брадавици/Condylomata acuminata/;
- високо-рискови онкогенни типове HPV - общо 20, причинно свързани с развитието на цервикален карцином - установяват се в 99,7% от случаите, като най-голям дял имат HPV16 и HPV18/причинители на 71,5% от рак на маточната шийка в Европа/, следвани от HPV45, 31 и 33. С тези пет типа са свързани около 80% от заболяванията на рак на маточната шийка. Онкогенните типове HPV, предимно HPV16 и 18, причиняват и голяма част /40-90%/от ано-гениталния рак при жените и мъжете, както и част от случаите на орофарингеален рак[68, с. 3].

Според онкогенния им потенциал W. Tjalma et al./2004/ разделят HPV типове на три групи:

- Високорискови: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 75, 82.
- Вероятно канцерогенни: 25, 53, 66.
- Нискорискови: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81[35, с. 20-21].

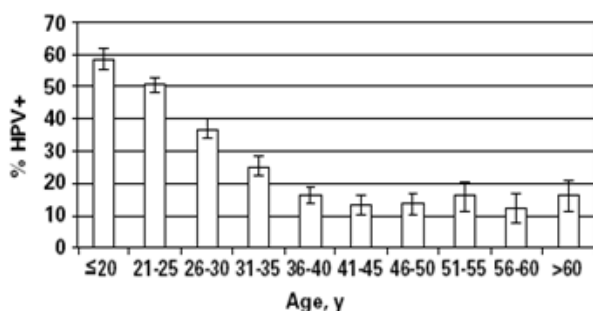
1.5.Риск от папиломавирусна инфекция и рак на маточната шийка

В последните 25 години, етиопатогенезата на предрака и рака на маточната шийка се свързва основно с папиломната вирусна инфекция. Пръв zur Hausen (1976), изказва хипотезата, че човешкия папиломен вирус, като сексуално-трансмисивен агент е причинно-следствено свързан с рак на маточната шийка. Това постави началото на многобройни изследвания, които обосноваха мястото на HPV в етиологията на аногениталните неоплазми.

Гениталната HPV инфекция се предава главно по сексуален път и най-често се среща в началото на половия живот на индивидите. Класическите данни отчитат, честота на клиничната изява на инфекцията от 1.0 до 12.5% на жените в полово зряла възраст (между 15 и 39 години). Най-засегнатата възрастова група са младите жени и младежи до 25 г. Инфектиране е възможно по всяко време от живота както на жените, така и на мъжете (Фиг. 3).

Фиг. 3.

Разпространение на HPV по възраст*



Населението - подобни (Джана, Кълман, 2003-2006)

Независимо, че е трудно да се оцени общата честота на гениталната HPV инфекция, за САЩ се приема, че 75% от населението е имало или има различни форми на папиломна инфекция. От тях при 1% от сексуално активните лица е клинично изявена инфекция, а за 14% са налице данни за субклинична или латентна инфекция. Съобщава се, че около 60%

от женското население се среща с папиломния вирус поне един път в живота си, като при повечето от тях инфекцията е преходна. Значимостта на асимптомна инфекция се определя от съобщаваната висока честота на тази форма на заболяването – в границите от 5 до 40% от жените в репродуктивна възраст.

Понастоящем ролята на HPV инфекцията се определя от факта, че от регистрираните в СЗО ежегодно нови 460 000 пациентки с рак на маточната шийка, връзката с папиломния вирус се открива в повече от 200 000 случая. Случаите с HPV (human papilloma virus) инфекция, които се регистрират, са около 300 милиона, от тях с нискостепенни преанцерози са 30 млн, а с високостепенни - 10 млн. жени. Някои автори установяват данни за HPV инфекция в 99% от случаите с цервикален карцином. За Англия и САЩ повече от 2/3 от пациентките са на възраст между 19 и 22 години, като честотата на взаимовръзката с различните степени на дисплазии и карицнома е в диапазона между 50% и 80%[58, с. 29].

Важен факт, който определя медико-социалното значение на инфекциите с HPV е тяхното широко разпространение. Гениталната HPV 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 HPV инфекции, обикновено, скоро след началото на сексуалния живот, като рискът нараства при по-голям брой партньори общо и за конкретния период. Във възрастово отношение има два пика на инфектиране с онкогенни типове на HPV, скоро след започване на полов живот и в много по-ниска степен - на 30-40 години. Повечето жени се заразяват скоро след старта на полов живот, а най-високата честота на инфектиране се наблюдава във възрастта 20-25 години. След тази възраст честотата на инфектиране намалява. При младите жени и при жените в средна възраст инфекциите с HPV са предимно транзиторни, като най-често се установяват преходни инфекции с различни или с едни и същи HPV типове. Налице е и втори пик на инфектиране с онкогенни HPV в средна възраст – около и над 45 години, близо до пиковата възраст на самия цервикален карцином. Високата честота на инфектиране в различни възрастови групи, а не само скоро след започване на полов живот, предполага профилактичните ваксини да са способни да осигурят продължителна във времето защита срещу онкогенни HPV[82, с. 5].

Освен при полов акт, вирусът може да се предаде от човек на човек и при всеки кожен контакт. HPV е много чест и повечето възрастни хора се заразяват с него в някакъв момент от живота си. Тя най-често се разпространява чрез генитално-генитален контакт, орогенитални и мануално-генитални контакти. По-рядко става чрез медицински манипулации (биопсия, конизация на маточната шийка или вагинална ехография) и вертикално предаване при раждане от майката на новороденото (респираторни папиломатози). Презервативите са много ефективни за предотвратяване на инфекции, предавани по полов път, но те не са толкова ефективни за предотвратяване на зараза с HPV, защото той може да се открие върху кожата, която не е покрита от презерватива. Презервативите предоставят ~60% протекция срещу инфектиране с HPV[96, с. 50-51].

Освен ефективното предаване, за широкото разпространение допринасят и особености на имунитета при HPV инфекциите, които протичат до голяма степен „скрито“ от имунната система на макроорганизма/само при 50-60% се установяват серумни антители/, тъй като имат локален характер – остават ограничени на ниво кожен и лигавичен епител. Естественят имунен отговор на HPV инфекцията е бавен и слаб, проявяващ се 6-12 месеца след заразяването и то не при всички жени. Антителата срещу един тип HPV могат да предпазват срещу реинфекция със същия или близък тип. Иmunният отговор варира в зависимост от типа на вируса. Иmunният отговор при естествената инфекция е типово специфичен, но не винаги има протективен характер, т.е. първичната инфекция с HPV не е

последвана от изграждане на стабилен имунитет и жената не е предпазена от повторно заразяване със същия или други типове HPV. Това означава, че рискът от HPV инфекция и свързаните с нея предракови изменения и рак на маточната шийка остава реален през целия период на сексуална активност на жената. Следователно е от изключителна важност HPV ваксинацията да се постави на момичета преди започване на полов живот и след започване на полов живот да се правят редовни профилактични прегледи при акушер-гинеколог[68, с. 3].

Патогенезата не включва виремична фаза. Липсват системни прояви на инфекцията. Отсъствието на вируса в кръвта на гостоприемника означава, че антигените на HPV почти не се срещат с представителите на имунната защита. Оттам и гостоприемникът не съумява да генерира силен антителин отговор. Вирусът остава „скрит“ в епидермиса. HPV не „убива“ клетките, в които се развива. Периодът между инфектирането на базалния кератиноцит и освобождаването на новите вируси е около 3 седмици. Това е времето, необходимо на кератиноцитите да преминат през процеса на пълна диференциация и „отлющване“. За разлика от много други инфекции инфекцията с HPV не води до възпаление. В края на естествения си жизнен цикъл кератиноцитът се отлющва от повърхността на епитела като мъртва клетка, така че не е необходимо HPV да лизира клетката, за да я унищожи. Ако такова лизиране се осъществяваше, то би послужило като сигнал за имунната система. Липсата на такъв процес предпазва вируса да бъде открит от имунната ни система. Клетъчно-медирираният имуноен отговор е от основно значение за „очистването“ на инфектираните с вируса клетки и за развитието на имунна памет. По-голяма част от цервикалните HPV инфекции са временни и преминават без цитологични промени и клинична симптоматика. Повечето (80% до 90%) от гениталните HPV инфекции се „очистват“ след време, като нискорисковите HPV типове се „очистват“ по-бързо (за 5-6 месеца), докато „очистването“ на високорисковите типове е по-бавно (8-14 месеца). В до 20% от инфекциите, вирусната ДНК не се „очиства“ и инфекцията преминава в „персистираща“. Персистиращата инфекция се асоциира с висок риск от прогресиране до неоплазия. Персистиращата /хронична/ инфекция с онкогенни типове HPV се явява задължителен, причинен фактор за развитие на цервикален карцином. [58, с. 29]. Инфекцията не завършва със спонтанно оздравяване, а напредва бавно и стъпаловидно от ниско- и високо-степенна цервикална лезия към инвазивен карцином т.е. рак на маточната шийка. При нелекувани жени периодът между инфектирането и развитието на рак на маточната шийка се измерва с десетилетия, обикновено 20-30 години. Тъй като честотата на HPV инфекциите е най-висока във възрастовата група 16-20 години, най-засегнати от рак на маточната шийка са жените над 40 години, много рядко се наблюдават случаи на заболяването преди 30 годишна възраст.

Статистическите оценки за САЩ и Европа ни дават представа за широкото разпространение и голяма честота на персистиращите HPV инфекции, свързани с преканцерозни цервикални лезии. В Европейския регион броят на жените, при които има висок риск от рак на маточната шийка, тъй като не успяват да елиминират вируса в продължение на 6-12 месеца (персистираща инфекция), надхвърля един милион. В САЩ редовният скрининг показва всяка година около 4.7 милиона резултати с цитологични отклонения от нормата, които трябва да бъдат проследявани и при нужда, лекувани[68, с. 4].

Около 15% от всички видове човешки рак са причинени от вируси, а човешкият папиломавирус (HPV) е отговорен за най-малко 5% от туморите в световен мащаб. Ракът на маточната шийка представлява около 10% от всички случаи на рак при жените в развиващите се страни[134]. Това показва, че HPV инфекциите, които са свързани с развитието на рак са основен световен проблем за общественото здраве. През 2013 г.

проведените изследвания потвърдиха, че HPV инфекцията се прицелва в клетките и предразполага към развитието на предрак и рак на шийката на матката. В развитите страни скринингът насочен към HPV показва по-висока защита отколкото цитологичния скрининг[158].

Най-известният клиничен израз на вирусната инфекция са кондиломите или гениталните брадавици, свързани в приблизително 90% от случаите на инфекции от HPV6 и HPV11 и по-рядко с HPV42 и HPV16. Тези вирусни видове могат да се предават от майката на новороденото по време на раждането и да причинят оток и папиломатоза на ларинкса. Неопластичните лезии на маточната шийка (CIN), вулвата (VIN), вагината (VaIN), пениса (PIN) и ануса (AIN) са свързани понякога с „доброкачествени“ или „ниско рискови“ HPV като HPV6 и HPV11, но по-често с „висок риск“ канцерогенен и онкогенен HPV, като HPV16, 18, 45 и 31. Повече от 35 вида HPV са били изолирани в неопластични лезии на аногениталния тракт. За рак на маточната шийка играят роля високорисковите HPV 16, 18, 6, 31, 33[181]. Ракът на маточната шийка в 70% от случаите е причинен от HPV 16 и 18, а при нецервикалния рак (анален, вулва и орофарингеален) HPV16 и 18 се установяват в 90%.

В България, данните от досегашните проучвания (изследвани >1900 проби) за 8-годишен период при жени на възраст 16-70 години, с клинична диагноза цервикална интраепителна неоплазия (CIN) и инвазивен карцином, показват, че петте най-често срещани високорискови типове HPV16,18, 31, 33 и 45 са отговорни за 96% от предраковите и раковите цервикални лезии[89, с. 12-13].

Най-висока честота на високо-рисковият вирус е установен при жени на възраст от 20 до 24 год., след което прогресивно намалява с увеличаване на възрастовите групи. При проучване е установено разпространение на HPV в 20.6% от случаите, като се наблюдават вариации. Така при 20-23-годишни жени разпространението е 46.0%, докато при жени на възраст 65 год. или повече е 5.7%. HPV 16 е най-разпространеният тип. При предраковите състояния на маточната шийка (CIN) най-често е установен HPV16. Наличието на HPV16 и /или HPV18 е доказано в 74% от случаите на рак на маточната шийка, а наличието на HPV16/18/31/33/45/52/58 е доказано в 89% от случаите на рак[148].

В друго проучване също е установено намаляване на дяла на HPV16/18 за развитието на рак на маточната шийка с увеличаване на възрастта. Честотата на HPV16/18 е в 77.0% от случаите за жени под 65 год. и 62.7% за жени на възраст 65 и повече год. Авторите смятат, че ако бъдат ваксинирани жените на възраст до 25 год. преди сексуална активност, честотата на рака на маточната шийка се очаква да бъде около 3.5 на милион до 2020 година[168].

Изследване, което е свързано с нивото на HPV16, показва, че при болните с карцинома ин ситу високо ниво се установява 5 год. преди поставяне на диагнозата, а при болните с инвазивен карцином високо ниво се установява 3 години преди поставяне на диагнозата[172]. В световен мащаб HPV 33 е член на групата на HPV18 и се среща в около 5% от случаите на цервикален рак, като има два подтипа. HPV45 е член на групата на HPV18 и е установен в приблизително 5% от всички случаи на рак на шийката на матката в света, като са идентифицирани общо 43 варианти[136].

При изследване на над 6 000 жени от 17 Европейски държави, от които 3 103 с високостепенен CIN и 3 162 с инвазивен карцином на маточната шийка за HPV, е установено неговото наличие в 98.5% и 91.8% съответно. При CIN най-често са установени HPV16/33/31 (59.9%, 10.5% и 9.0%), а при карциномът на маточната шийка HPV16/18/45 (63.3%, 15.2% и 5.3%). Нещо повече, установена е разлика между хистологичните видове. Така при спиноцелуларния карцином най-чести са HPV16/18/33 (66.2%, 10.8% и 5.3%), а при аденокарцинома най-чести са HPV16/18/45 (54.2%, 40.4% и 8.3%). Получените

резултати показват, че в Европа най-чест е HPV16, но първичната профилактика следва да обхваща HPV16/18/45[175].

Болните с високостепенни интраепителиални неоплазии на маточната шийка показват различна честота на инфектиране с различните подтипове, а именно: HPV16 (32%), HPV31 (22%), HPV39 (11%), и HPV52 (11%). HPV18 е отговорен в 7% от случаите на CIN. Както е видно сред многообразните типове на HPV инфекцията, 20 се асоциират директно с рак на маточната шийка. Тези данни показват не само голямото разнообразие на HPV при предрака и рака на маточната шийка, но е установено намаляване на дяла на HPV16/18 за развитието на рак на маточната шийка с увеличаване на възрастта[120, с.74-76].

Най-голямото до момента епидемиологично проучване на премалигнените цервикални лезии и цервикалния карцином, обхващащо 14 249 жени от 38 държави в Европа, Северна и централна Южна Америка, Африка, Азия и Океания доказва, че най-често срещаните HPV типове във всяка хистологична група са 16, 18 и 45. Те причиняват 75% от плоскоклетъчния/сквамозния карцином и 94% от аденокарциномите. При 71% от жените, участвали в изследването, са открити типове HPV16 и 18, при 6% - 45 тип. Следващите по честота са типове 31 и 33, съответно с 4 %. Това доказва резултатите от по-стари проучвания, според които HPV 45, 31 и 33 са отговорни за най-малко още 10% от случаите на рак на маточната шийка, а 16 и 18 - за 70% от случаите. Други данни от същото проучване, показват, че серологичните типове HPV 16, 18 и 45 са най-честата находка във всяка хистологична група (плоскоклетъчен, аденокарцином и смесен/ аденосквамозен карцином. HPV 18 и 45 се откриват в 44% от аденокарциномите, срещу едва 14% при плоскоклетъчен карцином, а жените с инвазивен рак, свързан с HPV 18 и 45, са много помлади от жените с рак, инфектирани с HPV 16. Инвазивен карцином, свързан с HPV 16, 18 и 45, се диагностицира средно с четири години по-рано,

Инфекциите с онкогенни типове на човешки папиломен вирус, освен патогенетичен фактор за цервикален карцином са и рисков фактор за сърдечносъдови заболявания показваха резултатите от проучване, публикувани в списание Journal of the American College of Cardiology. Учените от University of Texas са анализирали връзката на HPV генотипите с риска за сърдечносъдови заболявания и са установили, че онкогенните HPV са били свързани в най-висока степен на риск за инфаркт или инсулт. Според авторите, взаимовръзката между HPV и повишения сърдечносъдов риск е неясна, но най-вероятно роля играе инактивирането на тумор-супресиращи продукти/p53 и pRb/ от онкопротеини, които ускорят процесите на атеросклероза[111, с. 8].

1.6. Рискови фактори, свързани с рака на маточната шийка

Големият напредък на онковирусологията показва убедително, че в цервикалната онкогенеза значителна роля играе хроничната инфекция с Човешкия папиломен вирус (HPV вирусът). Развитието на рака на маточната шийка се влияе и от типични за повечето видове рак рискови фактори, които отслабват имунната защита на организма.

Според В. Борисов и съавт. „рисковият фактор е такъв признак или елемент от жизнената среда на човека /климат, сезон, местоживееене, тип хранене, стрес, вредни навици и др./, който създава условна вероятност за възникване на една или друга болест“. Авторите обръщат специално внимание на важните особености на рисковите фактори:

- Факторите на средата стават рискови /т.е. създават вероятност за възникване на заболяване/ не сами по себе си, автоматично, а само при определени условия, при съчетание с други специфични фактори.
- Рисковите фактори най-често влияят върху организма не изолирано, поединично, а взаимосвързано в динамично изменящи се комплекси.
- Един и същи фактор може да бъде рисков едновременно за няколко заболявания – например тютюнопушенето за миокарден инфаркт, хроничен бронхит, рак на

маточната шийка и др., стресът за психоневрози, диабет, хипертония и други. Това обстоятелство има важно значение за промоцията на здраве, тъй като преодоляването на един рисков фактор има многопосочен положителен ефект[7, с. 26].

Установените при епидемиологични наблюдения допълнителни рискови фактори, допринасящи за развитие на рак на маточната шийка са:

➤ Генетични фактори

Генетичното предразположение към цервикален карцином, предизвикан от HPV инфекция, е доказано при изследване на близнаци и родственици от първи ред. Жени, които имат засегнати от заболяването биологични родственици от първи ред, имат два пъти по-висок риск за развитие на рак на маточната шийка, в сравнение с тези с небологични родственици от първи ред. Генетичното предразположение е отговорно за по-малко от 1% от случаите на цервикален карцином. Генетичните промени в няколко класа гени са свързани със заболяването. Тумор некротизиращият фактор (TNF) взема участие в началната клетъчна апоптоза, а гените TNFa-8, TNFa-572, TNFa-857, TNFa-863 и TNF G-308A са свързани с висока честота на цервикален карцином. С по-висок риск са свързани още: Trp53 (участващ в апоптозата); човешкият левкоцитен антиген (HLA); хемокин рецептор-2 (CCR2) генът на хромозома 3p21 и Fas генът на хромозома 10q24.1. От друга страна, CASP8 генът (известен още като FLICE или MCH5) е свързан с намален риск за цервикален карцином.

➤ Тип и продължителност на вирусната инфекция, като заразяването с онкогенен HPV тип (най-често 16 и 18) и персистиращата инфекция са предиктори за висок риск за прогресия на заболяването.

➤ Условия от страна на пациентката:

- Тютюнопушене - смята се, че намалява значително локалния имунитет и способността на клетките на имунната система директно да унищожават вирусите. Посочва се че, тютюнопушенето играе ролята на кофактор в цервикалната онкогенеза, като се установява 2 пъти по-висок риск при пушачки, в сравнение с непушачки.

- Бременност. Общоприето е схващането, че честотата на пермагнените и малигнените изменения на маточната шийка при бременните не се различава съществено от тази при сексуално активните, небременни жени. Значение за развитието на заболяването се приема, че има и родовата травма на маточната шийка. Вероятността за поява на рак на маточната шийка нараства 2 пъти при жени с 5 и повече раждания по вагинален път.

- Дефицит на фолиева киселина.

- Отслабена имунна система - жените, които поради една или друга причина имат намален имунитет (HIV - инфекция, лечение с кортикостероиди и др.) имат значително по-голям шанс да развият злокачествен процес.

- HIV – инфекция - прието е, че наличието на HIV инфекция води до потискане на имунното разпознаване на HPV, което е свързано с по-значимо увреждане при имунокомпроментирани жени. Честотата на HPV е право пропорционална на тежестта на имунна супресия, измерена чрез броя на CD4+ Т-клетките. Цервикалният карцином е поне пет пъти по-чест при инфектирани в HIV жени – честота, която се е запазила дори след въвеждането в клиничната практика на високоефективната антиретровирусна терапия.

- Лош нутритивен статус.

- Ранна възраст на първи полов контакт.

- Множество сексуални партньори.

- Прием на перорални контрацептиви повече от 5 години
- Ултравиолетова радиация - уврежда генетичния материал на клетките, което води до развитие на рак.
- Околни фактори: ограничени медицински грижи; невъзможност за рутинен цитологичен скрининг (Pap тест)[90, с. 3-4].

1.7. Профилактика - същност и видове

Профилактиката в онкологичната практика има за цел да предотврати заболяванията и умиранията от различните форми на злокачествени новообразувания. Тя представлява обширна система от мерки, целящи ограничаване и отстраняване на факторите, водещи до поява, развитие и рецидив на рака на маточната шийка. Условие за нейното осъществяване е познаването на причината и механизма за възникване и развитие на даденото заболяване. Профилактиката бива първична, вторична и третична.

1.7.1.Първична профилактика - същност и методи за провеждане

Първичната профилактика - включва мерки за въздействие върху външната и вътрешната среда на човека, с оглед изключване или намаляване влиянието на канцерогенните или предразполагащи фактори. Чрез мероприятията на първичната профилактика се цели не само намаляване на въздействието на тези антигени, но също така и недопускане или ограничаване на контакта на отделните индивиди с тях, както и повишаване на здравната култура на населението и усвояване на знания и умения за предпазване от рак. Нейната основна задача е да не допусне заболяване и затова тя е приложима при тези форми на злокачествени тумори, за които има убедителни данни за етиологичните им фактори. При карцинома на маточната шийка е добре известна ролята на HPV, както и на различните ко-фактори свързани с половата активност, отговорни за възникването на страданието. За съжаление липсата на реални възможности за регулиране на сексуалното поведение до скоро препоръчваше за първична профилактика, а именно:

- Въздържание от сексуална активност - 100% намалява риска от заразяване с HPV; Някои особености в стила на живот, например ранно начало на сексуалните контакти и множество партньори се приемат като фактори за повишен риск за развитие на рак на маточната шийка. В проучване на К. Брок и сътрудници/1989г./ се съобщава, че при жени със 7 и повече партньори риска за рак на маточната шийка е 6 пъти по-висок от тези с един или без партньор. В тази връзка се установява зависимост и със семейния статус, като заболяемостта е по-висока при омъжените в сравнение с неомъжените, освен това рака на маточната шийка се среща по-често при вдовиците и разведените.
- Употреба на бариерни методи и/или спермицидни гелове за контрацепция при сексуален контакт - 60% намалява риска от HPV инфекция;
- Ограничаване на активното и пасивно пушене - сред инфектираните с HPV жени, бившите и настоящи пушачи развиват рак на маточната шийка от 2 до 3 пъти по-често от непушачите.
- Висок паритет - от жените, инфектирани с HPV, тези с 7 и повече бремености, износени до термин, имат 4 пъти по-висок риск за развитие на сквамозен рак на маточната шийка от нераждалите и от 2 до 3 пъти в сравнение с родилите 1 или 2 деца;
- Дълготрайна употреба на орални контрацептиви - сред жените заразени с HPV, тези употребявали орални контрацептиви 10 и повече години, имат 4 пъти по-голям риск за развитие на рак на маточната шийка;

Дискутабилна е ролята на оралните контрацептиви за възникването на рак на маточната шийка. Според някои автори употребата им е в корелация с други рискови фактори. Дисплазия и карцином ин ситу на маточната шийка се наблюдават по-често при жени, приемали орални контрацептиви повече от 6 години.

- Към мерките за първична профилактика се отнасят и някои спорни препоръки за диетичен режим, богат на фолати, бета-каротени и витамин С[103, с. 12].

На сегашният етап на ниво първична профилактика се включват:

1.7.1.1. Профилактични ваксини срещу рак на маточната шийка

Профилактичните ваксини срещу рак на маточната шийка са най-новото постижение на съвременната медицина в контрола на раковите заболявания чрез средствата на ваксинопрофилактиката. Този забележителен прогрес стана възможен след доказване на вирусната етиология на заболяването (откритие, отбелязано неотдавна с Нобелова награда), последвано от разработване и въвеждане в практиката на безопасни и високо ефективни папиломавирусни ваксини[68, с.1].

Разрешените в България две HPV ваксини - бивалентна (HPV- 16/18) и квадривалентна (HPV- 6/11/16/18) - са високо ефективни за превенция на инфекциите, причинени от високорисковите типове 16 и 18, които са отговорни за около 70% от случаите на цервикален и анален карцином. Главната прицелна точка на ваксините са двата най-чести онкогенни типове HPV16 и HPV 18. Ваксинацията срещу HPV може да понижи смъртността, свързана с рак на маточната шийка, с около две-трети при жените, както и да предотврати развитието на анален карцином и при двата пола.

HPV ваксините съдържат вирусно-подобни частици (VLP) които не са инфекциозни, тъй като нямат ДНК (използван е рекомбинантен L1 капсиден протеин на HPV). Тези частици могат, обаче, да стимулират продукцията на анти-HPV специфични антитела, които да осигурят протекция срещу целите вируси при бъдещ контакт с тях и по този начин да предпазват от появата на персистиращи инфекции в продължение на поне девет години след тяхното приложение (това е максималното време, за което има данни от наблюдения до момента. Доколко ваксините могат да осигуряват още по-дълга протекция, ще покажат по-нататъшните наблюдения. Ваксините не могат да елиминират съществуваща инфекция с HPV. Необходими ли са бустерни дози от двете ваксини не е известно на настоящия етап[109, с. 16].

1.7.1.1.1. Квадривалентна ваксина

Въведена през 2006 година първата квадривалентна рекомбинантна ваксина – Silgard, осигурява предпазване от повечето клинични заболявания, причинени от HPV-6, -11, -16, и -18. Типовете HPV-16 и -18 са причина за приблизително 70% от случаите на AIS/неинвазивен аденокарцином на шийката на матката/, цервикална интраепителна неоплазия – CIN 2/3, вулварна и вагинална интраепителна неоплазии – VIN 2/3 и VaIN 2/3. HPV-6 и -11 са причина за около 90% от случаите с генитални брадавици[25, с. 17].

Silgard продуцира типово-специфични антитела и по време на клинични изпитвания е показал, че предотвратява тези HPV 6-, 11-, 16- и 18-свързани заболявания при жени на възраст 16-26 год. Ваксината продуцира антитела и при 9-15-годишни деца и юноши. Най-полезен Silgard се очаква да бъде, когато се приложи преди инфектиране с някой от HPV типовете, покривани от ваксината. В същото време, при индивиди, които вече са заразени с един или повече от ваксиналните HPV типа, ваксината ще осигури защита от останалите, свързани с ваксината HPV типа. Продължителността на защитата засега не е известна. Провеждат се продължителни клинични изпитвания, за да се определи дали е необходима подсилваща (бустер) доза.

Ваксината Silgard в САЩ се разпространява под името Gardasil и влиза в имунизационния календар на САЩ[77, с. 66-67]. Ефикасността на ваксината е оценена в САЩ в четири плацебо-контролирани, двойно-слепи, рандомизирани клинични изпитвания – Фаза II и Фаза III. Те включват оценка на 20 541 жени на възраст от 16 до 26 години, проследени до пет години след включване в клиничните изпитвания. Резултатите при смесените анализи са показали в 100% предпазване от развитието на свързаните с

HPV-16 и -18 предракови състояния и неинвазивен карцином на шийката на матката. Данните са показали и предпазване в 95% от ниска степен на дисплазия на шийката на матката и предракови състояния, причинени от HPV-6, -11, -16, и -18[25, с. 17].

Наличните към момента данни сочат, че Silgard има добър профил на безопасност и демонстрира висока ефикасност за превенция на персистиращата инфекция и заболяванията на маточната шийка при млади момичета, асоциирани с включените във ваксините щамове. Анализ на резултати от изпитвания, включващи над 20 000 момичета на възраст между девет и 26 години и 1350 момчета на възраст между девет и 16 години от Европа, Северна и Южна Америка, показва, че локалните реакции като болка, зачервяване и оток на мястото на инжектиране са най-честите оплаквания. В преобладаващата част от случаите те са бързопреходни и преминават спонтанно за период от 48 часа. Не се установява статистически значима разлика между имунизираните и контролите в честотата на общи реакции като гадене, главоболие, фебрилитет. Не се установява статистически значима разлика в честотата на тежките нежелани реакции между имунизираните и контролите както в непосредствения период след имунизация, така и при дългосрочно проследяване. Регистрирани са общо 0.1% смъртни случаи за двете групи, като не е доказано, че тяхното възникване в групата на имунизираните е свързано с приложението на ваксината. За период на проследяване от четири години е регистрирана еднаква честота на новодиагностицираните автоимунни заболявания в двете групи – по 2.4% за имунизираните и за контролите.

Осъществяването на ефективни национални програми с висок процент на покритие с ваксини срещу човешкия папиломен вирус (HPV) сред подрастващи момичета и млади жени намалява честотата на генитални кондилиоми, цервикална клетъчна патология и необходимостта от диагностични и терапевтични процедури, според обзор, публикуван в списание Journal of National Cancer Institute[162]. В по-дългосрочен план, това би довело до намалена честота на злокачествени заболявания на маточната шийка, влагалището и вулвата. В анализа са включени резултати от две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, които обхващат 17 622 жени на възраст 16-26 години, разделени в две групи: приложение на васина срещу HPV типове 6, 11, 16 и 18 (HPV-6/11/16/18) в три дози (първи ден, втори и шести месец) или плацебо. Жените са изследвани с PAP (Papancicolaou) тест на всеки шест месеца, като продължителността на проследяване е била средно 3.6 години (максимум 4.9 години). Резултатите показват, че при момичета и жени, които са били негативни за 14 вида HPV типове (12 високорискови и два нискорискови), приложението на HPV 6/11/16/18 ваксината е било 100% ефективно за намаляване на риска за свързани с HPV 16/18 високостепенни лезии на маточната шийка, влагалището и вулвата и генитални кондилиоми, причинени от HPV 6 и 11. В другата група (включила смесена популация от девойки и млади жени с наличие или липса на предшестваща експозиция на HPV) приложението на четиривалентната ваксина също е довело до статистически значимо понижение на риска за: високостепенни лезии на маточната шийка с 19%, лезии на влагалището и вулвата с 50.7%, генитални кондилиоми с 62%, абнормални резултати от PAP теста с 11.3% и на нуждата от терапия на цервикалните лезии – с 23%, независимо от типа HPV, причинил тяхната поява.

В двете проучвания (FUTURE I и FUTURE II), 99.9% от пациентките са получили поне по една доза от ваксината (или плацебо), 98.4% - поне две дози и 97.2% - три дози. FUTURE I включва 5455 жени на възраст 16-23 години, които са преминали пълна програма за ваксиниране. Резултатите показват 97% ефикасност на ваксината при превенцията на свързаните с HPV 6/11/16/18 генитални кондилиоми или интраепителна неоплазия на вулвата/ влагалището (VIN/VaIN). Регистрирана е и 100% превенция на свързаните с HPV 6/11/16/18 цервикални лезии при среден период на проследяване от 1.5

години след апликацията на последната (трета) доза ваксина. FUTURE II включва 12167 жени на възраст 15-26 години, които са преминали пълна програма за ваксиниране. Резултатите показват 100% ефикасност при превенцията на HPV 16/18 свързани CIN 2/3 и аденокарцином in situ (AIS). В контролната плацебо-група, включваща 5285 пациентки, са регистрирани 21 случая на CIN, 15 от които CIN 3 [107, с. 6-8].

Приложението на квадривалентната HPV ваксина (6/11/16/18) при жени, подложени на лечение, поради предизвикано от човешкия папиломен вирус (HPV) генитално заболяване, е свързано със значително по-нисък риск за последващо заболяване, причинено от HPV, включително и на високостепенните форми, показаха данните от ретроспективен обединен анализ на проучванията FUTURE I и FUTURE II, публикувани в списание British Medical Journal [147]. Това е първото изследване на ефектите на HPV ваксина при жени, при които е проведено преди това оперативно лечение поради преканцероза на маточната шийка или са били с диагностицирани генитални кондилиоми, вагинална или вулварна интраепителна неоплазия, причинени от включените във ваксината HPV типове. Резултатите от подгруповия анализ показват, че ваксинирането с квадривалентна HPV ваксина е свързано с намаление на честотата на последваща цервикална, вулварна и вагинална интраепителна неоплазия, както и на развитието на генитални кондилиоми при жени, с предходно диагностицирано или лекувано аногенитално заболяване, причинено от HPV. След терапия на високостепенна CIN, жените са с повишен дългосрочен риск за цервикален карцином, а данните от настоящето проучване сочат, че те имат и повишен риск за премалигнени лезии в краткосрочен план. В рамките на две години преди съответната терапия, приложението на квадривалентната HPV ваксина намалява сигнификантно честотата на последващо високостепенно цервикално заболяване. Жените с предходна имунизация имат и сигнификантно намален риск за развитие на свързано с HPV заболяване, предизвикано от включените във ваксината щамове (6, 11, 16 и 18). Трябва да се има предвид, че текущите указания не препоръчват извършването на скрининг за HPV, преди приложението на HPV ваксина. Наличните данни сочат, че тези ваксини не намаляват прогресията на съществуващи преканцерозни цервикални лезии, като тяхното лечение трябва да се извършва според приетите стандарти. Проучванията потвърждават, че квадривалентната HPV ваксина не намалява прогресията на съществуващи към момента на имунизация заболявания, причинени от HPV, но има предимствата да намали значимо риска за последваща нововъзникнала патология с 35-41%. Наличните данни показват, че профилактичното ваксиниране с HPV ваксина е ефективно за поне 10-годишен период от време. Това показва, че тя може да бъде от дългосрочна полза и при жените, които са с диагностицирано и лекувано преди имунизацията цервикално и вагинално или вулварно заболяване, причинено от човешкия папиломен вирус [37, с. 4-6].

Квадривалентната ваксина води и до превенция на причинени от HPV вулварна интраепителна неоплазия (степен II-III), вагинална интраепителна неоплазия (степен II-III) и генитални кондилиоми при жените, както и аногенитално заболяване при мъжете, включително и високостепенна форма. Silgard може да се прилага с ваксина срещу хепатит В или бустер ваксина срещу дифтерия и тетанус, комбинирана или с коклюш и/или с полиомиелит (инактивирана) на друго място на инжектиране (друга част от тялото, напр. другата ръка или крак) при едно и също посещение. В клинични изпитвания прилагането на орални или други контрацептиви не намалява осигурената от Silgard защита [188].

Ефикасност при мъже, неинфектирани със съответните ваксинални HPV типове. Направен е анализ на ефикасността по отношение на ваксиналните HPV типове (HPV 6, 11, 16, 18). Общо 83% от мъжете (87% от хетеросексуалните участници и 61% от MSM (мъже, правещи секс с мъже, участници) са неинфектирани (PCR отрицателни и серонегативни)

към всичките 4 HPV типа при включването. Аналната интраепителиална неоплазия (AIN) степен 2/3 (умерена до високостепенна дисплазия) е използвана в клиничните изпитвания като заместителен маркер за анален рак. При анализа за анални лезии при MSM популацията в края на проучването (средна продължителност на проследяването 2.15 години), превантивният ефект срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани AIN 2/3 е 74.9% и срещу HPV 16- или 18-свързани AIN 2/3 86.6%. Понастоящем продължителността на защитата срещу анален рак е неизвестна.

От първи юни 2014 г. HPV4 (Silgard) има нова индикация в ЕС – анален рак и премалигнени анални лезии. Пак оттогава има възможност за алтернативен двудозов режим при момчета и момичета 9-13 год[58, с. 30].

1.7.1.1.2. Двувалентна ваксина

Ваксината, съдържаща вирусоподобни частици/VLP, разработени на база генно инженерство/на HPV 16 и HPV 18 и подсилена с патентована адювантна система AS04 на Глаксо-СмитКлайн е Cervarix. Ваксината Cervarix е предназначена да предпази жените от заболявания, причинявани от инфекция с човешки папиломни вируси (HPV). Тези заболявания включват цервикален карцином и преканцерозни цервикални лезии. Типовете човешки папиломен вирус, съдържащи се във ваксината (HPV типове 16 и 18), са отговорни за приблизително 70% от случаите на рак на шийката на матката. От друга страна, поради наличие на кръстосана реактивност (имуногенност) с други HPV типове, ефективността на ваксината достига до 92% от типовете на вируса. Все пак Церварикс не предпазва срещу абсолютно всички HPV типове. След поставяне на Церварикс се установяват изключително високи нива на антителата срещу HPV, т.е. постига се изключително напрегнат имунитет. Счита се, че е по-ефективна преди заразяването с вируса, затова се препоръчва поставянето ѝ преди началото на половия живот (у нас на 12 г.). Церварикс не е инфекциозен понеже съдържа само частици от мъртви вируси и поради тази причина не може да предизвика заболявания, свързани с HPV. Церварикс не се използва за лечение на свързани с HPV заболявания, които вече са налице по време на ваксинацията (т.е. не лекува рак на маточната шийка). У нас тази ваксина е препоръчителна, т.е. по желание на родителите, както и в много страни по света, като Англия, където се прави рутинно от 2008 г. В тази страна обхватът на 12-годишните момичета надхвърля 84.2%[77, с. 67].

Cervarix е доказала своята клинична ефикасност за предпазване от развитие на цервикални предракови промени, свързани с HPV 16 и HPV 18 за период от 4,5г., 5,5г., 8,4г., а наскоро и за 9,4 години след ваксинацията – най-дългият период на доказана ефикасност за HPV ваксина досега. Както се вижда от таблицата, ваксинацията с Cervarix защитава в 100% ваксинираните жени от развитие на високостепенни дисплазии и предрак на маточната шийка, асоцииран с двата най-чести онкогенни HPV типа – 16 и 18.

Табл. 2 Ефикасност на ваксината /VE в проценти – по-плътни цифри/ Cervarix за предпазване от развитие на умерено- и тежкостепенна цервикална дисплазия/ CIN 2+/, свързана с HPV 16, HPV 18 и общо за HPV 16/18

Endpoint	HPV 16			HPV 18			HPV 16/18		
	Cervarix	Control	VE /95% CI/	Cervarix	Control	VE /95% CI/	Cervarix	Control	VE /95% CI/
CIN 2+	0	20	100 /80-100/	0	7	100 /31-100/	0	27	100 /85-100/

Имунните промени, индуцирани вследствие на ваксинацията с HPV ваксина са в значителна степен различни от тези – след естествено инфектиране. Адювантираната с

AS04 HPV 16/18 ваксина Cervarix е способна да генерира имунен отговор, значително по-силен от този след естествена инфекция, който се изразява в силен и продължителен имунен отговор с дълготрайно наличие на вирус-неутрализиращи антитела, в значително по-големи количества от антителата при естествена инфекция. Дълготрайното образуване на неутрализиращи антитела за продължителен период от време, изглежда е ключов механизъм за индуцираната от ваксината защита. Експериментални данни показват, че високите нива на HPV специфични неутрализиращи антитела са важни за надеждна защита от HPV инфекция. Специфичните неутрализиращи антитела са способни да трансудират или ексудират от серума в цервикалната мукоза, където всъщност е прицелното им действие – да защитават от нова HPV инфекция. Именно поради тези причини, продължителното наличие на специфични неутрализиращи антитела е главното условие за дълготраен постваксинален имунен отговор. Подобно на наблюдаваното и при други ваксини, от значение е и имунната памет. Клиничните проучвания на Cervarix, която е специфично подсилена с адювантната система AS04, съдържаща имуностимуланта монофосфорил-липид А, предизвиква значително по-висока честота на HPV специфични паметови В-лимфоцити, в сравнение със същата ваксина, адювантирана само с алуминиев адювант/алуминиев хидроксид/. Това е вероятната причина за генериране на дългоживеещи плазматични клетки, откъдето е и продължителното наличие на задържащи се високи нива на антитела в продължение на 9,4 години след ваксинацията, както срещу HPV 16, така и срещу HPV 18. Изследвания върху опитни животни доказаха, че ефикасността на L1 VLP ваксините се медира основно от развитието на хуморален имунен отговор. Доколко това е основният механизъм на действие на AS04 адювантираната HPV 16/18 ваксина – Cervarix – подлежи на окончателно доказване в последващи проучвания.

При проследяване на ефикасността на Cervarix за предпазване както от заразяване с онкогенен HPV/вирусологичен ефект/, така и от развитие на последващи цервикални дисплазии/хистологичен ефект/ при жени между 15 и 25 годишна възраст се установява: ефикасност от 10% срещу продължителна инфекция от 6 или 12 месеца както с HPV 16, така и с HPV 18. При наблюдение на ваксинираните в продължение на 9,4 години, ваксиналната ефикасност се задържа в 100% и по отношение на предпазване на ваксинираните от развитие на цервикална дисплазия и предрак /CIN 2+/, асоцииран с ваксиналните типове/ HPV 16 и HPV 18/. В допълнение над 98% от ваксинираните жени задържат в продължение на 9,4 години след ваксинацията трайно високи нива на специфичните неутрализиращи антитела както срещу HPV 16, така и срещу HPV 18. Високата клинична ефикасност на Cervarix по отношение и на вирусологичния и на хистологичния ефект се потвърждава в големите фаза клинични проучвания, обхващащи повече от 18 000 жени, където ефикасността на ваксината, 15 месеца след ваксинацията е 90,4% при изходно серонегативните жени и 100% след причинно-свързан анализ на случаите с цервикална дисплазия, асоциирани с други извънваксинални HPV типове.

При проследяване на хистологичния ефект на протекция срещу дисплазия и предрак след ваксинация се установява, че получената вследствие на ваксинацията защита е по-широка от очакваната, базирана само на ваксиналните онкогенни HPV типове – HPV 16 и 18. Тази разширена извънваксинална протекция включва и защита срещу инфекция с HPV 45 и HPV 31 – следващите два най-чести онкогенни типа. Продължителните наблюдения на ваксинираните 15-25 годишни жени показват значителна кръстосана протекция срещу HPV 45 и HPV 31 в продължение на 9,4 години. Наблюдаваната висока ефикасност от 72% на ваксината да защити срещу високостепенна дисплазия и предрак, независимо от HPV типа, с който се асоциират, дава допълнителни доказателства за възможностите на Cervarix да осигури широка, кръстосана протекция. Нещо повече, в проучванията от фаза III Cervarix демонстрира защита в 83,4% от ваксинираните срещу продължителна инфекция с

HPV 45, който е третият по честота HPV тип, втори по малигнен потенциал след HPV 18 и втори по честота при високомалигнения аденокарцином на маточната шийка. Вероятното обяснение на ефектите на кръстосана протекция при анти-HPV ваксинация е във възможните общи или подобни антигенни зони/епитопи/, срещу които се изграждат специфичните антитела. Поради филогенетичното сходство между HPV 16 и HPV 31, както и между HPV18 и HPV45 се предполага наличие на подобни антигенни зони, които впоследствие се разпознават идентично от изработените ваксинални антитела.

Интегрираните анализи за безопасност на ваксинацията с Cervarix в различни географски, етнически и възрастови групи, които обхващат над 30 000 ваксинирани жени от 10 до 72 години показват благоприятен профил на безопасност. Съобщават се леки до умерено изразени преходни оплаквания на инжекционното място в рамките на първите 3 денонощия след поставяне на ваксината. Честотата на сериозните нежелани реакции, нововъзникналите значими медицински събития, включително новопоявили се автоимунни заболявания, не е статистически значима в сравнение с неваксинираните жени. Регистрирани са общо пет смъртни случая, един от които в групата на имунизирани, като не е доказано, че този смъртен случай е резултат от приложение на бивалентната ваксина. Бременостите след приключване на ваксинационния курс не се отличават значимо по протичане и завършек от тези – при жените, получили плацебо. В изпитванията от фаза III не се намира разлика в профила на безопасност между жените, ваксинирани без предхождаща среща с HPV инфекцията и тези, при които ваксинацията е приложена след предишни инфекции с онкогенни типове на HPV. Ваксинацията се препоръчва за момичета и жени както преди започване на полов живот, така и след това, като на сексуално активните жени се препоръчва преди ваксинация да преминат стандартен гинекологичен преглед с цитонамазка. Ваксината не е изпитвана за приложение по време на бременността, поради което не се препоръчва ваксинация по време на бременност и кърмене[82, с. 5-8].

Нови данни за профила на ефикасност и безопасност на бивалентната HPV 16/18 ваксина. Резултатите от две допълнителни проучавания от клиничната програма PATRICIA бяха публикувани през 2012 година. В едното от тях /А/ са проследени ефектите на ваксината върху специфични крайни резултати, а в другото/В/ е оценена степента на кръстосана протекция срещу неваксинални HPV щамове. А. Анализ на Lehtinen и сътр. доказва че бивалентната ваксина има отличен профил на ефективност срещу CIN 3+ и AIS /аденокарцином ин ситу/, независимо от HPV DNA на лезиите. Масовото ваксиниране с тази ваксина на момичета в ранна пубертетна възраст може да намали чувствително честотата на цервикалния карцином на популационно ниво[151]. В. Проучване на Wheeler и сътр. установи, че HPV 16/18 ваксината осигурява ефективна кръстосана протекция срещу четири онкогенни типове/ HPV 33, HPV 31, HPV 45 и HPV 51/ при различни групи участнички, които са представителки на различни групи жени в общата популация[178].

Наличните резултати от клинични проучвания след 2009 доказват високата дългосрочна ефикасност и безопасност на бивалентната ваксина при млади жени[72, с. 8-10]. Данните от дългосрочно рандомизирано изследване при 1113 жени в Бразилия, на възраст 15-25 години сочат, че CervarixTM на GSK осигурява 100% протекция срещу 6 и 12-месечна персистираща HPV инфекция и цервикална интраепителна неоплазия (CIN2), свързана с HPV 16/18, вече 9.4 години. Математическите модели показват, че кинетиката на задържане на антителата срещу човешкия папиломен вирус (HPV) тип 16/18, предполагат защитата да продължи поне 20 години след ваксинацията.

Според анализа в края на рандомизираното клинично изследване PATRICIA CervarixTM осигурява различна степен на кръстосана защита срещу всеки от HPV типове 31, 35 и 45. Ефикасността, показана от ваксината, осигурява 93% защита срещу carcinoma

in situ (CIN3+), независимо от типа HPV, участващ в лезиите, при момичета без предхождаща експозиция (инфекция) преди ваксинацията. Защитата срещу високостепенна дисплазия и премалигнени лезии (CIN2+) е 99%, когато причинители са HPV 16 и 18, 89.4% - при HPV 31, 82.3% - при HPV 33 и 100%, когато причинител е 45 тип на HPV[71, с. 3].

AS04-адювантната ваксина Cervarix осигурява известна протекция и срещу персистираща инфекция с типове на човешкия папиломавирус (HPV) 6 и 11, показаха резултати от финалния анализ на проучването PATRICIA, представени под формата на абстракт по повод на международния конгрес Eurogin 2012. Проучването PATRICIA е проведено във Великобритания. Публикуваните преди това данни от него показаха, че бивалентната ваксина Cervarix (HPV-16/18) има профилактична ефикасност срещу свързаната с HPV 16 и 18 цервикална интраепителна неоплазия (CIN-2+), като осигурява и кръстосана протекция срещу някои неваксинални онкогенни щамове на вируса. Въпреки, че HPV 6 и 11 рядко са свързани с цервикални преинвазивни лезии, те са най-честите причинители на генитални кондиломи. В PATRICIA са участвали жени на възраст 15-25 години, които са били разделени на две групи (ваксинирани с HPV-16/18 и контроли). Резултатите след средно проследяване от 47.4 месеца след прилагането на една доза от ваксината и в двете групи са установили, че Cervarix осигурява протекция срещу персистираща инфекция с HPV 6 и 11 съответно в:

- в цялата ваксинирана кохорта без налична HPV инфекция (за всички HPV типове) при 34.5% общо за HPV-6/11 (при 34.9% срещу HPV-6 и при 30.3% срещу HPV-11);
- в цялата ваксинирана кохорта жени при 10.9% общо за HPV-6/11 (при 12.6% срещу HPV-6 и при 5.3% срещу HPV-11); [113, с. 3].

Въвеждането в клиничната практика и масовото имунизирание с бивалентната HPV (16/18) ваксина е свързано с намаление на инфекциите, причинени от human papillomavirus (HPV) при момичета и млади жени, показаха резултатите от две клинични проучвания, представени на 28-мата международна конференция за папиломни вируси, проведена в края на 2012 в Пуерто Рико. В доклад на D. Mesher бе представен първият постимунизационен анализ за Англия относно ефектите на програма с HPV 16/18 ваксина, въведена през 2008 в страната. Цел на проучването е да се мониторира ранните ефекти след приложението ѝ при момичета на 12-18 години, проследени до 25-годишна възраст. Резултатите показват, че честотата на инфекция с HPV 16 и/или 18 е била най-ниска във възрастовата група 16-18 години (9.3%), като се е увеличила успоредно с нарастването на възрастта и с намаляването на покритието с профилактичната ваксина: 12.5% (при 19-21 годишни) и 17.4% (при 22-24 годишни). През 2008, честотата на HPV инфекции е била 19.1% в групата 16-18 годишни и по-ниска при по-големите. Този първи анализ на пост-имунизационно наблюдение в Англия при сексуално активни млади жени доказва, че разпространението на инфекция с HPV 16/18 през 2011 е по-ниска сред групите с по-голямо имунизационно покритие, в сравнение с неваксинираната популация през 2008[159].

Подобно проучване е проведено и в Шотландия с цел да се установи влиянието на HPV 16/18 ваксината върху честотата на високо рисковите HPV щамове при момичета и млади жени. Резултатите показват, че приложението на двувалентната HPV ваксина е намалило честотата на инфекции не само с високо рисковите вирусни типове 16 и 18, но също така е осигурила и кръстосана протекция срещу типове 31, 33 и 45. За същия период на наблюдение, в групата на неваксинираните причинители от същите щамове заболявания са се увеличили[21, с. 8].

Cervarix е ваксина за приложение от деветгодишна възраст, за превенция на премалигнени цервикални лезии и цервикален карцином, свързани с определени

онкогенни типове на HPV. Не се препоръчва употребата на Cervarix при момичета на възраст под девет години поради липса на данни за безопасността и имуногенността при тази възрастова група. Cervarix може да се прилага успоредно с комбинирана бустерна ваксина ДТК (дифтерия, тетанус и коклюш), със или без инактивирана полиомиелитна ваксина, като не са установени значими клинични взаимодействия с имунологичния отговор към който и да е от компонентите. Cervarix може да се аплицира успоредно с комбинирана хепатит А и В ваксина (Twintrix) или хепатит В ваксина (Engerix B)[112, с.3]. Резултатите от най-голямото двойно-сляпо, рандомизирано проучване (Patricia) за ефикасността на Cervarix за предпазване от инвазивен карцином и преканцерози, причинени от високорискови типове HPV, което обхваща общо 18 644 жени на възраст между 15 и 25 години от 14 страни в цяла Европа, Латинска и Азиатско-Тихоокеанския регион и Северна Америка, след проследяване от 4 години показват, че Cervarix(TM) осигурява защита срещу всеки от 5-те най-чести причинители на рак на маточната шийка: HPV (16, 18, 31, 33 и 45). Данните от проучването Patricia показват кръстосана ефикасност спрямо високостепенни предракови състояния (CIN 2+) на Cervarix към всеки от невакциналните типове HPV 31, 33 и 45 при момичета и жени без предхождаща HPV експозиция при ваксинацията. Данните, посочващи защита от вакцинални типове HPV 16/18 и невакцинални типове HPV 31, 33 и 45 предполагат осигуряване на още по-широка защита от развитие на преканцерози и инвазивен рак след ваксинация с Cervarix. Освен значителното намаление на честотата на рак на маточната шийка, Cervarix намалява дефинитивните цервикални терапевтични процедури (включително бримкова електрохирургична ексцизия LEEP, конизация и лазерни процедури) с 68.8%. Ефикасността на Cervarix спрямо HPV 45 е от съществено значение за ограничаване развитието на аденокарцином. HPV 45, наред с HPV 16 и 18, участват в до 90.5% от лезиите при цервикален аденокарцином. За съжаление аденокарциномите са с нарастваща честота при скринирани популации като американската, при която през последните 40 години се наблюдава общ спад на развитието на инвазивен цервикален карцином. Освен нарастване дела на аденокарциномите в сравнение с откриването и развитието на плоскоклетъчен рак, данните недвусмислено показват нарастване на дела на младите жени с цервикален аденокарцином. В проучването PATRICIA се отделя специално внимание на ефикасността на ваксинацията при жени и момичета без данни за настояща или предхождаща HPV експозиция по време на ваксинацията. Тези данни са важен индикатор за потенциалната полза от ваксинацията на момичета преди начало на полов живот, каквато е целта при една програма за масова ваксинация. Важно е да споменем, че ефикасността показана от Cervarix в тази група, осигурява 93% защита от Carcinoma in situ (CIN3+), независимо от това кой тип я причинява[70, с. 49-50].

Ваксината Cervarix осигурява ефективна профилактика срещу рак на маточната шийка, показваха резултатите от проучването PATRICIA, публикувани в две статии от два екипа изследователи в списание Lancet Oncology[151]. Това оправдава нейното включване в задължителните национални имунизационни програми за осигуряване на високо покритие. Изследователите коментират, че ваксината осигурява „отлична защита” срещу двата най-разпространени канцерогенни щам на човешкия папиломавирус (HPV 16 и 18), когато бъде приложена още в юношеска възраст, при сексуално неактивни девойки и млади жени. Според водещия автор на първата статия д-р Matti Lehtinen от университета в Tampere, Финландия, „при условие, че организирани програми за ваксиниране осигуряват високо покритие в ранната юношеска възраст, преди започване на сексуална активност, имунизацията срещу HPV има потенциал значимо да намали честотата на цервикалния карцином, което дава възможност за модифициране на скрининговите програми”. Д-р Lehtinen допълва, че в резултат на започналата още през 2007 година национална кампания

във Финландия, най-вероятно ще настъпи промяна в скрининговата програма, като прегледите ще бъдат сведени до един, на възраст между 25 и 30 години. През последните години в повечето развити страни ваксината срещу HPV е включена в задължителните имунизационни календари и се прилага при всички момичета и млади жени на възраст между 11 и 26 години. Авторите му доказват, че имунизацията с Cervarix осигурява над 90% защита срещу развитие на CIN 3 и до 100% протекция срещу adenocarcinoma in situ. Във втората публикация, екипът е демонстрирал, че приложението на Cervarix е свързано с развитие на защита не само срещу най-разпространените онкогенни щамове 16 и 18 на HPV, но и срещу други онкогенни щамове като 31, 33, 45 и 51. В коментар към двете статии, д-р Mark Schiffman и д-р Sholom Wacholder от U.S. National Cancer Institute заявяват, че ефикасността на ваксината Cervarix в защитата срещу цервикалния карцином зависи от степента на обхващане на представителите на застрашената популационна група[170].

Двувалентната ваксина Cervarix осигурява значима протекция не само срещу цервикалния карцином, но и срещу анална инфекция и карцином на ануса, предизвикани от щамове 16 и 18 на HPV, показаха резултатите от проучване, публикувани също в Lancet Oncology[149]. Това е първото клинично изследване, което доказва, че ваксината срещу HPV може да профилактира и срещу анални инфекции и злокачествени заболявания на ануса при представителите на женската популация. Клиничното изпитване за HPV анална инфекция е контролирано, рандомизирано и обхваща над 7000 жени от Коста Рика на възраст 18-25 години, които не са били бременни и не са кърмили. Те са били разпределени на случаен принцип да получат Cervarix или ваксина срещу хепатит А (контроли). Четири години след имунизацията, от 4210 са били взети анални проби, изследвани са материали от цервикса за наличие на HPV 16 и HPV 18. Честотата на HPV-аналната инфекция не е била висока – 2.2% за групата на имунизирани и 5.9% за контролите. В допълнение, изследването показва за първи път, че ваксината осигурява защита и срещу други онкогенни щамове на HPV като 31 и 45 за злокачествени новообразувания извън половата система[73, с. 3-4].

1.7.1.1.3. Сравнителна характеристика на ваксините

Главната прицелна точка на ваксините са двата най-чести онкогенни типове HPV16 и HPV18: Cervarix е двувалентна ваксина, а Silgard е четиривалентна ваксина, тъй като включва още два антигена – протеин L1 на ниско-рисковите типове HPV6 и HPV11, причиняващи доброкачествени или нискостепенни лезии на цервикалния епител и аногенитални брадавици. Съществена разлика в състава на ваксините се отнася за вида на използвания адювант – стандартен алуминий-съдържащ адювант е използван във ваксината на Merck (Silgard), докато адювантната система 04 (AS04) в състава на Cervarix представлява фирмена иновация на GlaxoSmithKline с доказан мощен потенциращ ефект, водещ до по-силно изразен и траен имунен отговор. От особена важност на този етап на въвеждане на HPV ваксините в широката практика, е доброто познаване на техните основни характеристики: ефикасност, имуногенност и безопасност. Според регистрационните данни, описани в Кратката характеристика на продукта и двете ваксини притежават над 90% ефикасност по отношение превенцията на предракови лезии и цервикален рак, причинно свързани с ваксиналните типове HPV16 и HPV18.

Същевременно, неотдавна публикуваните заключителни анализи на резултатите от контролирани проучвания (вкл. от директни сравнителни изследвания) показват определени различия между ваксините по отношение на няколко важни показатели и по този начин характеризират предимствата на двувалентната ваксина при осигуряване на ефикасна защита срещу всякакви предракови промени и рак на маточната шийка при основната целева група – момичетата преди започване на полов живот:

- Имунизацията с Cervarix (GSK) на момичета и жени без данни за предхождаща онкогенна HPV инфекция (т.е. групата, която е представителна за момичетата преди началото на сексуалната активност) осигурява 93,2% ефикасност срещу Ca in situ (CIN 3+) и 64,9% защита срещу умерена по степен дисплазия (CIN 2+), независимо от причинителя. За сравнение, нивото на протекция срещу CIN 2/3 при аналогична група ваксинирани със Silgard/Gardasil (MSD) е значително по-ниско – 42, 7 %. Съществените различия между двете ваксини по отношение на защитния ефект срещу цервикални предракови и ракови промени се отразяват и върху тяхната способност да предотвратяват всякакви бъдещи локални процедури с терапевтична цел: Cervarix (GSK) осигурява 70,2% редукция на всички дефинитивни терапевтични процедури на маточната шийка, а за Silgard/Gardasil (MSD) този показател е 41,9% ;
- Друг важен показател за оценка на профилактичните HPV ваксини представлява кръстосаната протективна ефикасност, т.е. наличието на профилактичен ефект спрямо рак на маточната шийка и преканцерози, причинени от неваксиналните онкогенни HPV. Чрез този показател, може да се сравни очакваната широта на ваксиналната защита срещу рак на маточната шийка. За Cervarix (GSK) защитният ефект срещу 12-те останали онкогенни типове (без HPV16 и HPV18) е 56,2% по отношение на умерена по степен дисплазия и 91,4% за Ca in situ. При Silgard/Gardasil (MSD) аналогичният показател за кръстосана защита спрямо умерени и високостепенни предракови изменения, причинени от 10 неваксинални онкогенни HPV е 23,0%;
- Приложението на HPV ваксини е свързано с образуването на антитела за кръстосана протекция в генитните секрети, което води до допълнителна защита срещу инфекции и заболявания, причинени от човешки папиломни вируси, показана резултатите от британско проучване, спонсорирано от Medical Research Council и публикувано в списание PLoS ONE. И двете ваксини индуцират образуването на висок титър неутрализиращи антитела срещу включените типове, като отговорът срещу HPV16 е по-висок, отколкото този срещу HPV18. За разлика от предходни изследвания (HPV-010), настоящето проучване показва по-високи нива на неутрализиращи антитела срещу HPV 31 и 45 при Cervarix, в сравнение със Silgard. Тази разлика е възможно да се дължи на различната възраст на включените в двете проучвания пациентки (12-15 години срещу 18-26 години в HPV-010). Трябва да се има предвид, че неутрализиращите титри срещу HPV 31 и 45 са достигнали по-високи нива след третата апликация на ваксината. Този отговор е различен, в сравнение с образуването на антитела срещу HPV 16 и 18, които достигат високи нива след втората доза. Необходимо е оптимизиране на режима на приложение на ваксините за постигане на ефективна кръстосана протекция срещу серотиповете, които не са включени в тях. Прилагането на три дози от ваксините е свързано със значителни нива на антитела срещу следните структурно свързани с HPV 16 и 18 неваксинални серотипове: HPV 33, 35 и 52, и вероятно HPV39 (при Cervarix) и HPV58 (при Silgard). Въпреки ниското ниво (<1%) на серумни антитела срещу неключени във ваксините HPV типове, тяхната концентрация в генитални секрети е сравнително висока (основно срещу HPV 31 и 45) и достатъчна, за да осигури кръстосана протекция срещу генитални HPV инфекции. В заключение, данните от това проучване за първи път показват, че в серума и в гениталните области на инфекцията с човешки папиломни вируси могат да се образуват кръстосано-неутрализиращи антитела - този факт укрепя становището, че тези антитела могат да играят роля в осигуряването на кръстосана защитна ефикасност срещу HPV

инфекция или заболяване[51,с. 4-5].

- Различия между ваксините се установяват не само по отношение на обхвата на защитата, но и в основните характеристики на поствакциналния имунен отговор – сила и продължителност. В директно сравнително проучване на имуногенността на двете ваксини при жени на 18-45 год. Cervarix (GSK) показва неколкостранно по-високи титри на анти – HPV16 (3,7 пъти) и анти – HPV18 (7,3 пъти) антителата в сравнение със Silgard/Gardasil (MSD) във възрастовата подгрупа до 26 год. като разликата се запазва и в останалите сравнявани възрасти. Установеното предимство на Cervarix (GSK) по отношение на специфичния В-клетъчен отговор отразява стабилността на изградената в отговор на ваксината имунна памет, като гаранция за дълготрайна защита. В подкрепа на този извод са публикуваните само за Cervarix (GSK) резултати от клинични проучвания, които потвърждават трайността на поствакциналния имунен отговор в продължение на над 9 години, като наблюденията продължават. Данните от целенасочени клинични проучвания показват, че и двете профилактични HPV ваксини се характеризират с добра поносимост и безвредност, като най-честите странични реакции, описани в Кратката характеристика на продукта са предимно локални (в мястото на инжектиране) и бързопреходни. 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[22, с. 35-38].
- Бивалентна HPV ваксина (16/18) е с по-добро съотношение цена/ефективност пред квадривалентната поради изграждането на кръстосана протекция срещу други щамове на човешкия папилома вирус (HPV), показаха резултатите от проучване, проведено в Taipei Medical University и публикувано в списание Value in Health. Резултатите от проучването показват, че общите разходи, свързани с терапия на гениталните инфекции с HPV, са по-ниски при двувалентната, отколкото при квадривалентната ваксина. Намалението на здравните разходи за лечение при прилагане на двувалентната HPV ваксина е по-голямо, отколкото намалените разходи за терапия на генитални кондиломи (при квадривалентната HPV ваксина). Статистически анализи доказват, че двувалентната HPV ваксина е с предимство по отношение на цена/ефективност в 98.2% от случаите[4, с. 3-4].
- Добавянето на HPV ваксини към имунизационните календари не променят ефикасността и безопасността на други ваксини, показаха резултати от системен обзор, публикуван в списание Vaccine. Авторите са извършили анализ на девет проучвания (четири с квадривалентна и пет с бивалентна ваксина) с цел да установят ефектите на HPV ваксините върху безопасността и ефикасността на други ваксини, включени в имунизационните календари (менингококова, срещу хепатит А и В, дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит). Резултатите показват запазен имуногенен отговор при включването на HPV ваксините към другите ваксини в имунизационния календар. Безопасността на ваксините е оценена по клинични симптоми на 30-ата минута след приложението и периодично след това. Най-често съобщаваните нежелани странични ефекти са локални симптоми (болка, зачервяване и оток) на мястото на инжектиране[110, с. 7].

Във връзка с различията в състава им и според резултатите от досегашните проучвания, могат да бъдат обсъждани някои относителни преимущества на всяка от двете HPV ваксини:

- За Silgard - те са свързани предимно с по-широкия антигенен спектър, имащ за

цел да осигури защита, както срещу рак на маточната шийка, така и срещу доброкачествените цервикални и аногенитални образувания, дължащи се на HPV инфекция;

- За Cervarix - на първо място със значителната кръстосана протекция срещу останалите онкогенни типове HPV, която стои в основата на съществено по-високата профилактична ефективност на тази ваксина (70% срещу 43% за Silgard) по отношение на предраковите цервикални лезии, респективно на рак на маточната шийка, независимо от причиняващия ги тип HPV, както и с по-напрегнатия и дълготраен антитялов отговор, като следствие от по-резултатното адювантно стимулиране на имунната памет с AS04 системата;

1.7.1.1.4. Критерии за оценка на профилактичните ваксини

В съответствие с международно приетите стандарти, двете HPV ваксини са преминали рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани фази II и III клинични проучвания, включващи няколко десетки хиляди жени в Северна и Латинска Америка, Европа, Австралия и Азия, за определяне на трите основни критерии, по които е прието да се оценяват профилактичните ваксини: ефикасност (профилактична ефективност), имуногенност и безопасност.

- Ефикасност - профилактичната ефективност (ефикасност) е основен критерий за оценка на профилактичните ваксини, чрез който се характеризира тяхната способност да осигуряват защита срещу инфекцията и свързаните с нея клинично проявени заболявания. При HPV ваксините защитният ефект се определя по отношение на клинични и вирусологични показатели, възприети като крайна точка за оценка: премалигнените цервикални лезии (CIN2+) и персистиращата 6-/12-месечна HPV инфекция. В съответствие с това, ефикасността на двете ваксини се установява чрез сравняване на честотата на лезиите и/или на HPV инфекциите при ваксинираните и в контролната група. Краен клиничен показател от първостепенно значение при лицензирането на ваксините представляват CIN2+, приети като сурогатен маркер – заместител на цервикалния карцином от етични съображения (не може да се откаже лечение на жените с предракова цитологична находка), както и поради дългия (над 10 години) латентен период преди развитието на инвазивен рак на маточната шийка (Таблица 3).

Таблица 3 Профилактични HPV ваксини - обобщена ефикасност за предотвратяване на развитието на CIN2+ цервикални лезии, асоциирани със съдържащи се във ваксините и неваксинални HPV типове (ранжирани по честота) при момичета и жени ДНК-негативни за съответния HPV тип при ваксинацията

Показател / Ваксина	Cervarix	Silgard
Ефикасност срещу ваксинални високорискови типове HPV 16, HPV 18	98 – 100%	98 – 100%
Ефикасност срещу неваксинални високорискови типове HPV(кръстосана ефикасност) по типове	HPV 45 - 100% HPV 31 - 100% HPV 33 - 100%	HPV 45 - не HPV 31 - 70% HPV 33 - не
Обща извънваксинална ефикасност срещу HPV 45 и HPV 31	100%	59%
Обща извънваксинална ефикасност срещу петте най-чести не-ваксинални типове (HPV 45, HPV 31, HPV 33, HPV 52 и HPV 58)	68%	32%
Обща ваксинална ефикасност срещу всякакъв HPV тип	70%	43%

При клиничните изпитания на HPV ваксините приоритетно място имат анализът и оценката на показателите за „населението по протокол”- жените, получили три дози ваксина/плацебо според протокола на проучването, които са подбрани да нямат данни за минала или настояща инфекция с ваксиналните HPV типове (HPV16 и HPV18 ДНК-негативни и серонегативни) и да са без или с нискостепенна цитология при включването. С цел да се прецени очакваният профилактичен ефект от ваксините в здравната практика, при условията на масова имунизация, допълнително са анализирани показателите за ефикасност при:

- Общата ваксинирана кохорта, включваща жените, получили поне една доза ваксина, но с различен цитологичен, серологичен и HPV ДНК статус; това е групата, която до голяма степен е представителна за населението, подлежащо на изчерпваща (catch up) имунизация – млади жени в сексуално активна възраст;
- Неинфектираните от общата ваксинирана кохорта, които са ДНК негативни за онкогенни типове HPV и серонегативни за HPV16 и HPV18; тази група по своята характеристика отговаря на населението, подлежащо на планова имунизация – момичета преди сексуалния дебют;

Публикуваните досега резултати от предлицензионни и продължаващи проучвания на двете ваксини потвърждават по категоричен начин тяхната висока профилактична ефективност при жените от най-рисковата възрастова група (15-26 години) – над 90% защитеност по отношение на персистираща HPV инфекция с ваксиналните типове HPV16/18 и 98-100% защитеност срещу свързаните с тях преканцерозни цервикални лезии. При проучванията е установена кръстосана защитеност на ваксинираните срещу други онкогенни HPV типове, различни от ваксиналните, на първо място срещу филогенетично сходните HPV31 и HPV45. Убедителни данни в това отношение са представени в неотдавна публикувания обобщаващ анализ на фаза 3 клинично изпитване на двувалентната ваксина Cervarix, според който тя показва значителна кръстосана ефективност срещу персистираща инфекция и CIN2+, свързани с HPV31 (79 и 92%, съответно), HPV45 (76 и 100%) и сравнително по-слабо изразена (30 и 53%) срещу 5-те най-разпространени не-ваксинални онкогенни генотипове (HPV31, 33, 45, 52, 58). Факт с голямо значение при бъдещото широко приложение на ваксината е установената над 60% кръстосана защитеност срещу всичките 14 онкогенни генотипове HPV. Потенциалният ефект от кръстосаната профилактична ефективност на диваксината срещу цервикални преканцерози, свързани не с ваксиналните, а с другите онкогенни типове се оценява на около 37-54%. Като имаме предвид, че около 70% от случаите на рак на маточната шийка в света се причиняват от ваксиналните, а останалите 30% от другите високорискови HPV, може да очакваме допълнителен защитен ефект от още 11-16% при масовото приложение на Cervarix. Най-добра представа за действителния ефект от ваксинопрофилактиката при жените, подлежащи на бъдеща масова имунизация, получаваме от данните за ефикасност на HPV ваксините срещу преканцерозни лезии, получени при наблюденията на общата ваксинирана кохорта. Публикувани са проучвания за Cervarix, които показват висока профилактична ефективност при неинфектираните жени не само по отношение на CIN2+, причинени от ваксиналните HPV16/18, но и срещу всички цервикални преканцерози, независимо от това с кой тип онкогенни HPV са свързани (98 и 70%, съответно). Очевидно, при тази част от общата кохорта, представителна за момичетата преди сексуалния дебют, следва да се очаква най-висок ефект от бъдещата имунизация. За ваксиналната кохорта преди започване на полов живот (без HPV експозиция) са налице данни за 87% ефикасност на Cervarix за превенция на всякаква високостепенна цервикална дисплазия (Ca in situ),

независимо от причиняващия HPV тип. За общата кохорта, която включва и значителен дял (26-27%) жени с данни за минала или настояща HPV инфекция, обяснимо е значително по-ниското ниво на клинична ефикасност срещу ваксиналните HPV16/18 (39% за Silgard и 53% за Cervarix), като се има предвид, че се касае за профилактични ваксини, които нямат терапевтичен ефект. При тази група, представляваща жените в сексуално активна възраст, независимо от по-ниската ефикасност, имунизацията е оправдана, защото персистиращата инфекция и преканцерозите много рядко са свързани с повече от един тип HPV, докато ваксините осигуряват защита срещу поне два от най-разпространените онкогенни типове. По същата причина експертите не препоръчват предварителен скрининг за определяне на подлежащите за имунизация жени от тази кохорта. Като допълнителен резултат от проучванията на клиничната ефикасност е показано влиянието на ваксинацията върху честотата на диагностичните и терапевтични процедури – редукция на колпоскопиите и цервикалните ексзии при ваксинираните в сравнение с контролната група: с 20 и 43%, съответно за Silgard и с 26 и 69% за Cervarix. Много важна за практиката характеристика е продължителността на ваксиналната защита, като се има предвид, че рискът за инфекция остава реален през целия период на сексуална активност на жената. Досегашните данни показват запазване на 100% ефикасност за 9.4 години при Cervarix и за 5 години при Silgard, като наблюденията на избрани групи ваксинирани жени продължават.

- Имуногенност - ваксиналната протекция (имуногенност) срещу HPV инфекция се базира на индуцираните типово-специфични неутрализиращи антитела, които могат да трансдуцират в мястото на инфекцията (цервикалния епител) и да инактивират вируса още преди навлизането му в организма - да предотвратят не само заболяването, а и самата инфекция. В съответствие с това, за имуногенността, като важен показател за защитната способност на HPV ваксините, се съди по нивото и трайността на антителния отговор. Характерен белег и за двете ваксини, с които разполагаме, е способността да предизвикват изграждане на специфични вирус-неутрализиращи антитела на практика при всички ваксинирани и с много (10 до 100 пъти) по-висок титър от този след естествена HPV инфекция. Общо, при контролираните клинични опити, на първия месец след третата доза ваксина 99.9% от първоначално серонегативните жени (на 10-55 години), имунизирани с Cervarix и 99.6-99.9% от получилите Silgard жени на 16-26 години и юноши (момичета и момчета на 9-15 години), са показали сероконверсия към всички ваксинални типове HPV. И при двете ваксини нивото на антителния отговор е 2-3 пъти по-високо при момичетата в сравнение с това при жените. Според експертите, въз основа на тези отлични имунологични резултати, може да се направи косвено заключение за високата протективна ефикасност на ваксините при момичета, аналогична на ефикасността при жените в полово активна възраст, установена чрез непосредствени клинични изпитания. Наскоро публикуваните данни от проучване в САЩ, сравняващо двете ваксини по отношение на тяхната имуногенност и безопасност с помощта на единна методология, показват сероконверсия в 98% за Silgard и до 100% за Cervarix, но при неколkokратно по-високи титри на серумните анти - HPV16/18 неутрализиращи антитела при ваксинираните с Cervarix от всички възрастови групи. Тези резултати, както и по-високият процент на позитивизиране за специфични неутрализиращи антитела в цервиковагиналният секрет и по-високото ниво на циркулиращи HPV16/18 специфични паметови В клетки, представляват важни имунологични маркери на очакваната по-дълготрайна ваксинална защита след приложение на Cervarix. В подкрепа на това заключение са и данните от текущото серологично

проследяване на ваксинираните с Cervarix, които показват запазване в продължение на девет години на високо ниво (11-13 пъти по високо в сравнение с естествената инфекция) на анти - HPV16/18 неутрализиращи антитела. Интерес представлява и възможността за бустирание на имунитета бърз и интензивен антитялов отговор при лица с ниски или подпрагови нива след допълнителна доза Silgard, приложена пет години след първичната имунизация. Подобен феномен е установен при хепатит В ваксината и се приема като доказателство за стабилност на изградения имунитет, без необходимост от планови периодични реимунизации. Същевременно, експертите напомнят, че не може да се прави директен паралел в това отношение, поради различния характер на двете инфекции: типична генерализирана при хепатит В и местна, ограничена в лигавичния епител – при HPV. Значението на установения бустер ефект като показател за трайността на имунитета след приложение на четиривалентната ваксина предстои да се прецени въз основа на продължителни наблюдения върху клиничната ефикасност на ваксината.

- Безопасност - оценката на безопасността на HPV ваксините е направена въз основа на наблюдения върху честотата на местните и общи реакции при включените в клинични изпитания (в групата на ваксинираните и контролната група) няколко десетки хиляди момичета и жени в широк възрастов диапазон. Въз основа на тези проучвания и на постмаркетинговите наблюдения, Глобалния експертен комитет по безопасност на ваксините към СЗО даде заключение през 2007 година, че двете ваксини имат добър профил на безопасност и поносимост. Обичайните нежелани реакции, свързани с приложението им, са: бързопреходна болка, оток и зачервяване в мястото на инжектиране. Според цитираното директно сравняване на ваксините, такива реакции се наблюдават сравнително по-често при Cervarix, но без това да води до съществени различия в 8% на завършилите 3-дозовата схема на имунизация, който остава висок ($\geq 84\%$) и показва клинично приемливата реактогенност на двете ваксини. Системните реакции, като главоболие, отпадналост и гастроинтестинални симптоми, са с еднаква честота при ваксинирани и в плацебо-групата и са с лек и преходен характер. Не е установена причинна връзка на ваксините със сериозни нежелани събития. HPV ваксините не са предназначени за приложение при бременни жени, но има случаи на настъпила бременност по време на клиничните опити - при тях наблюдаваните усложнения или конгенитални аномалии не се различават по вид и честота от обичайните за съответната възрастова група на жената и няма основание да се преценяват като ваксиносвързани. Не се различава съществено профилът на безопасност при жени със или без данни за прекарана или настояща HPV инфекция. Предвид изказани опасения за възможна връзка на включената в състава на диваксината нова адювантна система AS04 (съдържаща освен алуминиева сол и детоксикирана форма на липополизахарид) с по-висока реактогенност, от особена важност са изводите от интегрирания анализ, който обединява данните за нежеланите реакции с автоимунен характер, получени при клиничните изпитания на няколко нови ваксини (срещу HPV, хепатит В и генитален херпес), съдържащи същия адювант. Резултатите от анализа показват ниска честота на автоимунните увреждания (общо около 0.5%), без разлика между ваксинираните и контролната група, факт, който доказва, че използването на AS04 не е свързано с допълнителен риск от такива нежелани

реакции.

За оценка на безопасността на една ваксина се включват:

- Рандомизирани контролирани проучвания;
- Американската система за съобщаване на нежеланите ефекти (US Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS);
- Системата за наблюдение на нежеланите ефекти след ваксинация в общността, създадена в Австралия през 2007 (Surveillance of Adverse Events Following Vaccination in the community - SAEFVIC);
- Европейската агенция по лекарствата (European Medicines Agency – EMA);
- Данните, натрупани след лицензиране на ваксината – пасивно наблюдение, активно и пасивно наблюдение и популационно-базирани епидемиологични проучвания;

Резултатите от пасивните, активните и популационно-базираните епидемиологични наблюдения, проведени след 2006, не показват значима разлика в честота на заболявания като инсулт, остър апендицит, алергии, анафилаксия, венозен тромбемболизъм (ВТЕ) и синдром на Guillain Barre – информацията е осигурена чрез базата данни Vaccine Safety Datalink, в която са регистрирани над 600 000 дози от квадривалентната ваксина. От общо осем регистрирани случая на ВТЕ при имунизирани във възрастовата група 9-17 години, при пет е имало налични рискови фактори (приложение на орални контрацептиви, коагулационни нарушения, тютюнопушене, обезитет, продължителен болничен престой). Наблюдаваните нежелани ефекти са:

- Синкоп: В сравнение с данните от прелицензионните изпитвания, тези от постлицензионните показват диспропорционално по-висока честота на синкопа за страни като Холандия, Италия и Австралия. Синкопът се приема като необичаен страничен ефект, а не като нежелана реакция на имунизацията с анти-HPV ваксините, поради което се препоръчват мерки за неговата превенция (поставяне на ваксината в седнало положение, активно наблюдение на пациента 15-30 минути след имунизация). Честотата на синкопа при имунизация с анти-HPV ваксините не се различава съществено от тази, наблюдавана при други ваксини – в проучване на Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC) в САЩ, проведено след 2006, не е установена статистически значима разлика в честотата на синкопа след приложение на квадривалентната анти-HPV ваксина, квадривалентната конюгирана противоменингитна ваксина и ДТК (дифтерия-тетанус-коклюш) ваксината.
- Анафилаксия: Въпреки че се наблюдава рядко, анафилаксията може да възникне при приложението на всяка една ваксина като реакция срещу даден антиген и/или адювант, използван във ваксината. Случаите на анафилаксия след приложението на анти-HPV ваксините са съпоставими с тези, регистрирани и при останалите ваксини, като рискът се оценява на 1 до 10 случая на един милион дози
- Синдром на Guillain Barre: Първоначалните данни демонстрират 2.5-10 пъти по-висока честота на синдрома на Guillain Barre до шест седмици след приложение на квадривалентната ваксина, в сравнение с общата популация. Последващите популационно-базирани разширени проучвания не подкрепят високата честота на това усложнение сред имунизираниите.
- ВТЕ: Има единични съобщения за случаи на ВТЕ след имунизация с анти-HPV ваксините, като при всички случаи е имало предхождащи рискови фактори, което прави причинно-следствената връзка между ВТЕ и имунизацията малко вероятна.

- Комплексен регионален болков синдром (КРБС): Развитието на КРБС е описано единствено при деца, имунизирани срещу рубеола и хепатит В. До момента са регистрирани и пет случая след приложението на анти-HPV ваксините – четири в Австралия и един във Великобритания, което налага неговото познаване с цел своевременно дигностициране и лечение. Четири от петте случая са отговаряли на критериите за КРБС, като всички са преминали без усложнения и трайни последици за период от пет дни до седем месеца. В Япония, където са приложени над осем милиона дози от ваксината, са описани случаи на хронична болка в крайниците – в момента се провеждат допълнителни изследвания за изясняването им, но наличните данни не подкрепят връзка между ваксината и наблюдаваното усложнение.

Десетки клинични изпитвания на съществуващите ваксини показват минимални реакции, типични за всяка друга ваксинация (подуване, сърбеж, зачервяване на мястото на инжектиране и по-рядко треска, гадене и замаяване). Становището на Международната федерация по акушерство и гинекология от месец юли 2013 г. гласи, че „... всички рандомизирани клинични проучвания на двете HPV ваксини, бивалентна и четиривалентна, доказват отличния им профил на поносимост и безопасност. Най-честото оплакване е болка на мястото на убождането, която отшумява спонтанно ...”

В заключение, резултатите от проведените до момента изследвания, включващи би- и квадривалентната ваксина срещу HPV, доказват техния отличен профил на безопасност. Най-често наблюдаваните оплаквания от страна на имунизирани са локалните реакции, които са леки и бързопреходни[9, с. 3-4].

- Икономическа ефективност – освен по отношение на ефикасност и безопасност, HPV ваксините се проучват и за икономическа ефективност. Икономическата оценка определя цената, която трябва да плати обществото за една коригирана според качеството на живот година. Икономическите анализи не могат да се уеднаквят, поради различна цена и степен на реимбурсиране от различните здравни системи. Затова всяка страна трябва да проведе собствен анализ за избора на оптимална стратегия за превенция на цервикалния карцином. Наличните фармако-икономически анализи сочат, че приложението на HPV ваксини при подрастващи има благоприятен профил цена/ефективност.

Мониториране на ефектите на HPV ваксините. Следлецензионните оценки на HPV ваксините трябва да установят степента на обхващане на съответната популация, дългосрочната ефикасност, интегрирането в имунизационните календари, програми за скрининг за цервикален карцином и безопасността им. От особено значение е координацията между мониторирането на приложението на ваксините и програмите за контрол на злокачествени заболявания, което дава реална представа за ефектите им. Мониторирането може да се осъществи чрез проучвания с подходящ дизайн, включващи като крайни показатели наличието на преканцерозни лезии или причинени от HPV други заболявания. Извършването на фаза 4 клинични проучвания дава представа за влиянието на HPV ваксините върху общественото здраве и по-специално върху честотата на свързаните с HPV злокачествени заболявания и смърт. Постоянното мониториране се осъществява чрез системна регистрация в съответна база-данни.

Имунизцията срещу HPV е ефективна възможност за значимо намаляване на честотата и на последиците, свързани с карцинома на маточната шийка, чрез първична профилактика на гениталните инфекции. От гледна точка на общественото здраве, ваксините срещу HPV са икономически високоефективни, когато се прилагат при момичета и млади жени на възраст от 12 до 26 години. Ваксинирането на тази възрастова група може да доведе до значими здравни ползи на фона на приемливи разходи, смятат

авторите на проучване, проведено в Холандия [177].

1.7.1.1.5. Приложение на HPV ваксините в света

Приложението на HPV ваксините непрекъснато се разширява в световен мащаб. Следвайки препоръките на експерти от СЗО, Центъра за контрол на заболяванията в САЩ и Европейския център за контрол на заболяванията над 110 страни от Северна и Латинска Америка, Азиатско-Тихоокеанския регион, Средния Изток и Европа са въвели имунизацията, като според спецификата на здравеопазната система всяка от страните използва различни подходи и възможности за финансово осигуряване на имунизационната програма. В повечето анализи на експертите се изтъква, че пълното финансиране се явява решаващо за успешно осигуряване на плътно ваксинално покритие, което е абсолютно необходимо за постигане на целта – снижение на заболяемостта от рак на маточната шийка.

Според изнесени на проведената през януари 2013г. среща в Народното събрание под наслов: „Политици и общество – обединени в усилията за ограничаването на рака на маточната шийка” в експозето на д-р Ана Хорхе, Директор на Европейската асоциация за превенция на рака на маточната шийка, с най-голям успех (80-90% обхват) са училищно-базираните имунизационни програми в Скандинавските страни и Великобритания. С много добри резултати е и предхожданата от широка информационна кампания имунизационна програма, осъществявана от личните лекари в Португалия. Във всяка от тези страни е осигурена безплатна ваксинация на момичетата от подлежащите възрастови групи.

Имунизационен обхват в Европа:

- Шотландия (базирана в училищата програма) $\approx$ 90% покритие
- Англия (базирана в училищата програма) $\approx$ 88% покритие
- Португалия (образователна кампания и поканата от центрове за доболнична помощ) $\approx$ >85% покритие
- Холандия (образователна кампания и поканата от центрове за доболнична помощ) $\approx$ 55% покритие
- Франция (образователна кампания, поканата от центрове за доболнична помощ и доплащане) 23.7% покритие през 2008.

След въвеждането им в клиничната практика през 2008, профилактичните ваксини срещу персистираща инфекция, преинвазивни и инвазивни лезии на маточната шийка с човешки папиломен вирус/ HPV/ типове 16 и 18 са включени за рутинно приложение в 19 /от 29/ страни на Европейския съюз, а в останалите 10 са в процес на включване в имунизационните календари. Въпреки този напредък, процентът на покритие сред момичета и млади жени все още е нисък са изводите от годишния доклад на European Center for Disease Control and Prevention/ ECDC/[89, с. 12].

Анализ на данни от 17 страни-членки на Европейския съюз показва, че след въвеждането на програмите за ваксиниране честотата на приложение на HPV ваксини е все още ниска (17%), като за различните държави варира от 17% до 84%. В Европа се регистрират 33 000 нови случаи и 15 000 смъртни случаи от цервикален карцином годишно. Почти всички се дължат на генитална инфекция с HPV. Текущите указания препоръчват всички момичета на възраст 10-14 години, преди започването на полов живот, да бъдат ваксинирани с три дози HPV ваксини, които да се приложат в рамките на шест месеца. Според ECDC, през 2010 само Португалия и Великобритания са постигнали покритие с ваксините от 80% при момичета на възраст 10-14 години. Натрупаните данни показват, че и двете HPV ваксини имат добър профил на ефективност и безопасност, като приложението им е свързано с положително съотношение цена/полза. Макар че някои нови изследвания доказват, че HPV ваксините могат да протектират и момчета срещу някои

видове карциноми (орофарингеални, анални и на пениса), към момента ECDC не включва млади мъже във имунизационните програми, поради липса на анализ цена/ефективност при тази група.

Проучване, проведено в Шотландия и публикувано през април 2014 г. в *British Journal of Cancer* показва намаляване на случаите на HPV16 и 18 тип сред ваксинирани момичета от 29.8% до 13.6 %, в зависимост от възрастта.

Проучване, проведено в Англия и публикувано в медицинския журнал *Elsevier* през ноември 2013 г., показва намаление в честотата на разпространение на HPV 16/18 при сексуално активни млади жени, след въвеждане на HPV имунизационна програма в Англия. Общата редукцията в разпространението на HPV 16 и 18-ти тип при 16-18 годишните е 65% в постимунизационния период, докато при момичетата на 19-21 години е 44%. Такава разлика няма при жените на 22-24 години.

Честотата на инфекциите с човешки папиломен вирус (HPV) са намалели значително сред младите жени след въвеждането на HPV ваксините, според доклад на американския *Center for Disease Control and Prevention (CDC)*[157]. Ползотворният ефект е отчетен въпреки, че само една трета от подходящите момичета са били ваксинирани. За последните четири години, честотата на HPV инфекции, чиито щамове се покриват от ваксините, е намаляла с 56% при момичета на възраст 14-19 години. Ако се достигне покритие до 80% (което вече е налице в някои развиващи се държави като Руанда, например) от подходящите пациентки, това би отговаряло на превенция на 50 000 нови случаи на цервикален карцином. „Основният извод от доклада е, че увеличението на броя на ваксинираните ще намали честотата на HPV инфекциите и свързаните с тях заболявания,” заяви д-р Tom Frieden, директор на CDC. Всяко отлагане на ваксинацията с една година, означава че нови момичета (около 4 400 в САЩ) ще развият цервикален карцином по-късно през живота. Въведените в клиничната практика квадривалентна (HPV 6, 11, 16 и 18) и бивалентна (HPV 16 и 18) ваксини са включени в имунизационните календари на редица държави за приложение при момичета на възраст 11-12 години (двете ваксини са одобрени от ЕМА за приложение от 9-годишна възраст).

Публикуван анализ на американския Център за контрол и превенция на заболяванията (CDC) показва, че покритието с HPV ваксини при момичета на възраст 13- 17 години е 53% (с една или повече дози) и 34.8% (с три или повече дози (данни за 2011). В САЩ HPV ваксини на момичета се прилагат от 2006, а при момчета – от 2011, като техният добър профил на безопасност е подкрепен от становище на *American Academy of Pediatrics*[69, с. 4]. Национално проучване в САЩ показва, че след въвеждане на рутинната имунизация срещу HPV, честотата на HPV-щамове, включени във ваксините, е намаляла значимо. За САЩ, например, понижението е с 56% - от 11.5% за периода 2003-2006 (преди въвеждането на ваксините) до 5.1% за периода 2007-2010 (след въвеждането на ваксините). Резултатите потвърждават ползотворните ефекти на HPV ваксините в реалната клинична практика, като тяхната ефективност за превенция на инфекцията с HPV е по-висока от очакваната, дори и в страни с ниско ваксинално покритие[64, с. 6].

Основни изводи от опита на страните с въведена имунизация срещу рак на маточната шийка. Въз основа на публикуваните анализи, обобщаващи резултатите от приложението на HPV 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 рак на маточната шийка:

- Основна целева група, при която се очаква максимална ефикасност на HPV имунизацията са момичетата преди започване на полов живот – обикновено за европейските страни това е възрастовата група на 12-13 години.
- Осигуряване на популационен ефект т.е. действително ограничаване на

онкогенните HPV инфекции и причинявания от тях рак на маточната шийка е възможно само при постигане и поддържане на висок ваксинален обхват над 75% от подлежащите на 12 годишна възраст.

- За успешно постигане на висок ваксинален обхват решаващо се явява осигуряването на публични средства за HPV ваксините, тъй като една от основните причини за отказ от имунизация на този етап се явяват финансовите затруднения на родителите.
- Ежегодно обхващане и постигане на висок ваксинален обхват на основната целева група, в продължение на период от 5-10 години, ще направи излишна допълнителната имунизация на жените от възрастовата група до 25 години.

Над 240 милиона дози от двете ваксини са поставени в световен мащаб, а най-дългото проследяване на ваксиниран контингент възлиза на 9,4 години.

1.7.1.1.5. Приложение на HPV ваксините в България

У нас, на 25 юли 2012 година беше разработена и одобрена от Министерския съвет Национална програма за първична профилактика на рак на маточната шийка, според която основната целева група за имунизация са момичетата преди началото на полова активност - за нашите условия беше прието, че това са 12-годишните. Националната програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в България 2012–2016 г. е първично насочена и фокусирана върху профилактиката на развитието на рак на маточната шийка чрез имунизация на момичета с ваксина, насочена срещу онкогенните (високорискови) типове човешки папиломен вирус, които се асоциират с развитие на предрак и рак на шийката на матката, като нейната ефикасност за предпазване от това често, социално-значимо заболяване зависи пряко от имунизационното покритие на ваксинацията[50, с. 62-64].

През 2014г. правителството одобри промени в Националната програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в Република България 2012-2016 г., с които се разширява целевата група на подлежащите на имунизация по програмата, като се включат и 13-годишните момичета. Преминава се и към двудозов режим на провеждане на имунизационната схема, което съответства на настъпилите през 2014 г. промени в кратките характеристики на двете ваксини, използвани за профилактика срещу човешки онкогенни папиломавирусни инфекции. Новата схема на приложение ще доведе до освобождаване на финансов ресурс в рамките на утвърдения бюджет по изпълнение на Програмата и ще се даде право на родители, пропуснали възможността да имунизират дъщерите си, или родители, променили мнението си за ползата от профилактичната имунизация, да се възползват от безплатната имунизация. Необходимите средства за изпълнението на Програмата са за сметка на утвърдения бюджет на Министерство на здравеопазването. Запазва се механизмът на финансиране на разходите за ваксини и дейността по поставянето им от Националната здравноосигурителна каса чрез трансфер на средства от Министерството на здравеопазването. С приемането на Националната програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в Република България 2012-2016 г., страната ни изпълни препоръките на СЗО за включване на ваксинацията срещу HPV в Националните стратегии за контрол на рака на маточната шийка и стана 24-ата държава в Европа, която осигури публични средства за имунизация срещу HPV, като се запазва препоръчителният характер на профилактичната имунизация.

Чрез пълното ежегодно обхващане на подлежащи на имунизация момичета, през 5-годишния период на Националната програма може да се осигури защитеност на най-рисковите девойки между 12 и 18 год., и както при останалите ваксина-предотвратими заболявания, да започне формиране на свободни от HPV инфекция и рак на маточната шийка поколения от бъдещи съпруги и майки в тази страна. Подобни резултати за

формиране на колективен имунитет, който снижава наполовина риска и при неваксинираните жени, вече има в страните с дългогодишни национални програми и постигнат над 75% имунизационен обхват. Същевременно, успехът на програмата ще зависи от активността на практикуващите лекари, родителите и самите девойки, поради което от първостепенно значение е тяхното компетентно информиране за очаквания висок защитен ефект и лесната поносимост на ваксинацията. На този етап от въвеждане на ваксинопрофилактиката у нас не се предвижда обхващане на деца и младежи от мъжки пол предвид неизясненото съотношение полза/риск от универсалната имунизация. За сравнение досега в ЕС се препоръчва и осигурява заплащане с публични средства само ваксинирането на лица от женски пол[24, с. 11-14].

1.7.1.2. Място и роля на специалистите от Първичната медицинска помощ при профилактиката на рака на маточната шийка

На този етап е важно специалистите от ПМП да се съобразяват с няколко принципни постановки, специфични за HPV ваксинацията:

- Основната група за имунизация, най-рискова и същевременно най-перспективна за осигуряване на ваксинална защита, са момичетата преди започване на полов живот – целта е образуваните постваксинални антитела да ги предпазят от онкогенна HPV инфекция, като предотвратят навлизането на вируса в клетките на цервикалния епител. Според Имунизационния календар на България ваксинацията се препоръчва за момичета на 12 и 13 год., с възможност да се прилага при жени до 25 години.

- HPV ваксините са профилактични ваксини, те нямат терапевтичен ефект върху вече настъпила инфекция или заболяване, ето защо при жените в по-горна възраст (сексуално активни) се очаква по-ниска ефикасност на HPV ваксините; тази възрастова група остава на втори план при въвеждане на имунизацията, но в много страни се предлага т.нар. изчерпваща имунизация (catch-up) при младите жени до 25-годишна възраст.

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

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

- Въвеждането на HPV ваксините (първичната профилактика на рак на маточната шийка) не отменя стандартната практика за предпазване от полово-предавани инфекции, както и необходимостта от редовни гинекологични прегледи с цитонамазка (вторичната профилактика на рак на маточната шийка) при жените в полово активна възраст[40, с. 33].

1.7.1.3. Бариери пред приложението на HPV ваксините

Липсата на информация от наблюдаващия лекар, финансови причини и мнението на родителите са най-важните пречки за увеличаването на процента имунизирани с HPV ваксини подрастващи, са изводите от обзор, публикуван в списание JAMA Pediatrics[146]. Авторите са извършили системен обзор на 55 статии, публикувани след 2009 година, които са фокусирани върху бариерите за приложение на HPV ваксините при подрастващи на възраст 11-17 години в САЩ. Според експертите, с най-голяма тежест при вземането на решение са съветите на лекарите. От друга страна, като най-значими бариери за приложението на HPV ваксини лекарите считат отношението на родителите и финансовия проблем. Други фактори, които играят роля във вземането на решение са расовата и етническа принадлежност, липсата на информация за риска от инфекциите с HPV и за превантивната роля на ваксините. За отбелязване е, че сравнително малка част (1-18%) от родителите считат, че приложението на HPV ваксини ще промени сексуалното поведение на детето им. 35 от проучванията показват, че мнозинството от родителите знаят за

наличието на ваксини, но имат нужда от допълнителна информация, преди да се съгласят за ваксиниране на децата им. Основна пречка в този случай е липсата на препоръки от страна на лекарите и предоставяне на информация за ефикасността и безопасността на HPV ваксините. Повечето от родителите са съобщили, че съветът от страна на лекуващия лекар е ключов фактор за взимането на решение от тяхна страна. Други фактори от страна на родителите са били загриженост относно нежелани странични ефекти и цена на ваксините[3, с. 7].

1.7.1.4. Ползите от ваксинацията срещу рака на маточната шийка

Ваксинационните програми са част от цялостната здравна политика и всеобщото мнение е, че те като цяло са рентабилни за обществото. Тяхната рентабилност се разглежда от гледна точка на това какво спестява обществото, ваксинирайки гражданите, както и какви разходи и загуби би имало, ако не ги ваксинира. Резултатите от ваксинационните програми са:

1.7.1.4.1. Икономически

- Намаление на общите разходи за лечение на рак на маточната шийка.
- Спестявания от лечение на усложнения.
- Избегнати разходи за лечение на бъдещи болни.

1.7.1.4.2. Социални

- Намаление на отсъствията по болест, трайна нетрудоспособност, смърт.
- Повишаване общото качество на живот на обществото.

1.7.1.4.3. Медицински

- Удължаване продължителността на живота на цялото общество.
- Ограничаване на рак на маточната шийка.
- Предпазване от развитието на ресурсоемко заболяване.

През 2007 г. Световната здравна организация публикува технически указания за управляващи и политици, във връзка с ваксините против HPV. След като изчисляват разходите за ваксини, приложение, доставка, консумативи, както и разходи 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 скрининг два до три пъти в живота. Рентабилността зависи от цената на ваксината, но при 75\$ разходи на ваксиниран, стойностната ефективност е 2000\$ за спасена година живот. Всяко забавяне на ваксинацията с пет години ще доведе до смъртта на 1.5–2 млн. жени по света. Ключови предизвикателства са покриване на повече подрастващи, а ключови детерминанти са разпространението на инфекцията, здравната инфраструктура, капацитетът за стартиране и поддържане на ваксинационна програма, договаряне на достъпни цени. Цената е основният лимитиращ фактор, която е определена от политиката на компаниите производители и ценовата политика на държавите, а осигуряване на финансирането – зависи от наличието и финансовия капацитет на обществените фондове. Предотвратяването на един карцином изисква ваксиниране на 600 момичета, сравнено с 5000 души срещу грип. Предварителните данни са показали, че ваксинацията срещу рак на маточната шийка е стойностно-ефективна в държави с висока честота на цервикалния карцином, към които спада и нашата страна. Смъртността от цервикален карцином е намалена в държави с въведен скрининг. Ползите от ваксинирането за тях са в намалението на заболяемостта, разходите за проследяване на тестовете, лечение на карциномите, което прави комплексната програма с ваксинация и скрининг ценово ефективна[80, с. 74-77].

1.7.2. Вторична профилактика - същност и методи за провеждане

Вторичната профилактика обединява методи за откриване на злокачествените тумори в ранен стадий или в стадий предшестваш развитието на рака. Целта на тази профилактика е

да понижи смъртността и да снижи заболяемостта. Навременното диагностициране на рака на маточната шийка и успешното лечение на преканцерозите е възможно само чрез редовни профилактични гинекологични прегледи. Класическият гинекологичен преглед, включващ анамнеза, оглед със спекулум и палпация, може да открие някои заболявания на маточната шийка, които се считат за предракови. Този преглед обаче не е достатъчно точен филтър за откриване на хистологичните преканцерозни изменения. За избягване на този недостатък се използват спомагателни методики: цитодиагностика, колпоскопия, фазово-контрастна микроскопия, хистероскопия, хистеросалпингография и други, които позволяват по-точно "отсяване" на застрашените от рак жени. Цитодиагностиката и колпоскопията имат засега най-широко приложение при профилактичните прегледи. Останалите методи се прилагат главно в болнична обстановка.

1.7.2.1. Цитодиагностика

През 1941 година д-р George Papanicolaou и д-р Herbert Traut публикуват данните от проучване по отношение на нов диагностичен тест (цитологично изследване) за ранна диагностика на рака на маточната шийка. Тестът добива по-късно популярност с името PAP тест (цитонамазка, натривка). Използването на този тест за редовен скрининг през втората половина на XX век е довело в САЩ до намаляване на смъртността от цервикален карцином с 80% [117, с. 8].

Принципът на цитодиагностиката се състои в микроскопско изследване на структурата на клетките, отпаднали от повърхността на порцио вагиналис коли утери и от вътрешната повърхност на цервикалния канал. Резултатите се категоризират в пет групи по Папаниколау (PAP I-V). Класификация по Папаниколау (PAP):

- PAP I - нормални клетки.
- PAP II - клетки показващи най-често възпалителни промени или метаплазия (доброкачествени промени), HPV инфекция.
- PAP III - Граничен резултат.
- PAP IIIA - Тежко възпалено или дегенеративно изменение.
- PAP IIIB - Лека до среднотежка дисплазия (ЦИН I или II).
- PAP IV - тежка дисплазия, наличие на единични атипични клетки.
- PAP V - наличие на множество атипични клетки, инвазивен карцином.

По света се използва основно класификацията по Бетесда (Bethesda). Тя се въвежда, за да опрости класификацията на PAP и резултатите да са по-унифицирани. Резултатите се разделят на положителни и отрицателни за интраепителна неоплазия (предракови промени). Класификация по Бетесда (Bethesda):

- ASC - US : Атипични клетки в покривния епител с неуточнено значение.
- ASC - H : Атипични клетки в покривния епител с висок риск, които не могат да изключат по-тежки промени (не може да се изключи HSIL).
- ASG - US : Атипични клетки в жлезистия епител с неуточнено значение.
- LSIL - Ниска степен на поражение на покривния епител, включва и HPV инфекция.
- HSIL - Висока степен на поражение на покривния епител.
- Съмнения за инвазивен карцином.

Табл. 4. Резултати от цитодиагностиката по PAP и Bethesda

PAP	Bethesda 2001	CIN	Описание
0	0	-	Незадоволителен резултат
I	Нормален резултат	-	В нормални граници
II	Възпалителни промени	-	Начални клетъчни промени, дължащи се на инфекции
	Реактивни промени	-	Начални клетъчни промени, дължащи се на атрофии, облъчване или възстановяване
	ASC, ASG	-	Тежко възпалено или дегенеративно изменение

III A	LSIL	-	Тежко възпалено или дегенеративно изменение, промени свързани с HPV
		I	Лека дисплазия
III B	HSIL	II	Умерена дисплазия
IV	HSIL	III	Тежка дисплазия
	CiS	Ca in situ	Карцином "in situ"
V	Инвазивен карцином	Ca colli uteri	Инвазивен карцином

Резултатът от цитодиагностиката не е окончателен и не може да служи за база на радикална терапия. Съответно лица с 1 и 2 група по теста на Папаниколау се извършва скрининг след 1-2 години. Жени с 3 група се наричат цитологично сигнализиран жени. Те спешно се извикват и активно се насочват към специализирани онкопрофилактични кабинети при специален екип. Често при пациентки с 3 група по Папаниколау теста се обуславя от възпалителни промени на влагалището и маточната шийка - трихомоноза, херпес вирусна инфекция, хламидийна инфекция и др. Жените с резултат от група 3 изискват противовъзпалително лечение, след което се правят контролна цитодиагностика и колпоскопия. След прилагане на адекватно лечение пациентките преминават в 1 или 2 група по теста на Папаниколау. При цитологичен резултат от група 4 и 5 е необходимо диспансеризиране на болната, колпоскопско изследване и вземане на материал за хистологично изследване чрез конизация или чрез фракционирано абразиио[44, с. 39].

Тестът трябва да се прави всяка година при всички жени след 21 години или 3 години след като станат сексуално активни. Тестът се провежда когато пациентката е напълно здрава. Главното предимство на цитодиагностиката е лесното, безболезнено и безопасно вземане на материал за изследване. Цитодиагностиката е най-подходящият метод за провеждане на масови профилактични прегледи с насока ранно откриване на рак на шийката на матката. Поради способността му да намира промените преди да се превърнат в рак, този метод значително намали смъртността след въвеждането си като диагностична процедура през 1950 година. Извършени са и се извършват многобройни цитологични проучвания на различни групи от пациентки. Обобщените данни показват, че специфичността на цитологичния метод при изследване на цервикални намазки е в порядъка между 95% и 99,8%, което говори за много добрите възможности на метода да определя здравите индивиди. От друга страна чувствителността на метода е значително по-ниска, приблизително между 80 и 85%. Това предполага, че всяка една от пет жени с тази патология на маточната шийка е фалшиво негативна и може да бъде изпусната от скрининга. По този начин въпреки значителните успехи от въвеждането на цитологичния метод фактът, че все още много жени умират от тази болест, говори, макар и индиректно, за проблеми, свързани с неговата ефективност[103, с. 13].

Напоследък се въвеждат по-съвременни техники като течнобазираната цитология, HPV тестването и диагностицирането на някои нови биомаркери за експресия на mRNA на E6/E7 онкогени, които подобряват диагностичните възможности.

1.7.2.2. Течно базирана цитология

Течно базираната цитология или техниката на еднослойните намазки е по-точен тест, тъй като се постига тънък, еднороден слой от клетки, при което скрининговите грешки се намаляват наполовина. В резултат на това скрининга може да се извършва по-рядко, а освен това може да се извършва HPV тестване на същия материал. Методиката има по-висока цена от традиционната ексфолиативна цитология[152].

1.7.2.3. Специализирани вирусологични техники за носителство на HPV вирус

Откритието на проф. Харалд цур Хаузен позволява да се разработят тестове, чрез които да се открива хроничната инфекция с човешки папиломен вирус. Според съвременните познания на гинекологията, своевременното установяване на хронична

инфекция с HPV дава възможност за ранна диагноза и ефективна профилактика. Хроничната HPV инфекция с времето може да прогресира през предракови лезии до инвазивен рак. Форми на HPV инфекцията:

- Латентна, при която вирусът се установява само с ДНК-тестове.
- Субклинична, при която се установяват колпоскопски и/или цитологични промени на маточната шийка.
- Клинична, при която се наблюдава макроскопски видима лезия.

Това определя и наличието на различни диагностични техники. Добрата медицинска практика изисква надеждното откриване на причинителя на инфекцията. HPV е съществен етиологичен фактор в цервикалната онкогенеза, поради което се счита за отличен маркер за определяне на рисковите за неоплазия групи. Доказването на биологичната значимост на папиломната инфекция, доведе до необходимостта от идентифициране ролята на отделните HPV типове, а с това и до бурното развитие на различните специализирани вирусологични техники. Тъй като HPV не могат да се размножават *in vitro* и няма сигурни серологични тестове, папиломавирусите се определят и диференцират на базата на нуклеиновите киселини. Съществуват няколко групи методи за откриване на вирусната ДНК в клетките на цервикалната мукоза: чрез полимеразна верижна реакция (PCR), Hybrid Capture 2 (HC2) и *in situ* хибридизация.

1.7.2.3.1. PCR е амплификационна техника, при която се прибавят нуклеинови киселини и ензими към инфектираната клетка и се изследва мултипликацията на HPV ДНК.

1.7.2.3.2. HC2 е *in vitro*, амплификационно базиран хибридизационен тест за откриването на ДНК и РНК участъци на 13 високорискови HPV вируса. Той е с висока чувствителност и специфичност, добра съпоставимост на резултатите в световен мащаб, нисък процент на фалшиво-положителни и отрицателни резултати. За точната диагностика и намаляване на фалшиво-негативните резултати от съществено значение е качествено получаване на материала. С помощта на конична четка се взимат ендо и екзоцервикални клетки, които се съхраняват и транспортират в специална за целта епруветка.

1.7.2.3.3. *In situ* хибридизацията търси HPV-ДНК в ядрата на инфектираните клетки с помощта на електронен микроскоп. Тя е с по-ниска чувствителност от PCR и HC2 методите и показва по-висока кръстосана реактивност между HPV типовете, поради което се използва като потвърждаващ тест.

PCR реакцията и *in-situ* хибридизационните техники дават по-големи възможности за ранна диагноза на HPV инфекция, определяне на генотипа на вируса и оттам неговия онкогенен потенциал - персистирането на инфекцията като рисков фактор за развитие на високостепенни сквамозни лезии. PCR и хибридизационните техники се характеризират със сравнително висока чувствителност, но ниска специфичност поради фалшиво положителните аналитични (поради контаминация) и клинични (поради откриване на клинично незначими количества ДНК) резултати, тъй като не всяка HPV инфекция води до предракова или ракова лезия. Друг съществен проблем при част от тези тестове е ниската съпоставимост на резултатите в световен мащаб, различните диагностични критерии, които се използват, както и хетерогенната методика и апаратура, заложили в различните диагностични протоколи[92, с. 1-2].

Ролята на HPV теста в диагностиката на цервикалната патология е:

- Около 2/3 от случаите с нискостепенни цервикални лезии (LSIL) и почти всички високостепенни (HSIL) се свързват с канцерогенни типове HPV. Половината от цитологично класифицираните ASC-US находки са положителни за високорискови HPV типове.
- От всички HPV позитивни жени около 5-10% са с абнормни цитологични находки.

При проследяването на жени с нормален цитологичен резултат и положителен тест за високорисков папилома вирус се препоръчва повторен HPV тест след 12 месеца.

- За прогнозиране при нискостепенните цервикални лезии.
- Помага в определяне на поведението при жени с цитологичен резултат ASC-US. При отрицателен HPV тест се извършва повторна цитонамазка след 12 месеца. При положителен резултат от теста жената се насочва за колпоскопско изследване.
- ДНК тестът за високорискови HPV има по-висока клинична чувствителност от цитологията в откриването на високостепенни цервикални лезии (CIN 2+), а при едновременното им приложение се постига максимално висока негативна предиктивна стойност. По този начин безопасно се удължава скрининговият интервал.
- Особено важен при жени с високостепенни цервикални лезии (HSIL) – диагностика и проследяване.
- Тестът намира място при проследяването на лекувани поради CIN 2+ пациентки. Целта е да се идентифицират жените с повишен риск от остатъчна или новопоявила се лезия. Известно е, че този риск е завишен при хронична инфекция с HPV 16 и/или 18 в сравнение с други вирусни типове. В случая комбинацията с цитологично изследване увеличава чувствителността, специфичността, както и негативната предиктивна стойност на методите.
- При glandуларни и аденокарцинома in situ лезии. HPV 18 се изолира при голяма част от случаите с този вид лезии.
- Използването на теста се препоръчва при жени над 30-годишна възраст. Преди тази възраст той е с ниска специфичност, поради завишен процент на положителни резултати (висока честота на инфекцията предимно във възрастовата група 20-25 г.) и спонтанно регресиращи лезии[91, с. 14-16].

По данни от редица проучвания, публикувани в последните 2 години, изследването на HPV е достатъчно ефективно, за да предотврати заболявания от рак на маточната шийка, тъй като дава възможност за установяване на тези жени, които са с висок риск от преканцерози. По тази причина се смята, че комбинацията между цитонамазка и тест за HPV е вече златен стандарт при профилактичните прегледи на жени над 30 годишна възраст. Тестът HC-2 за HPV е въведен за пръв път от компанията Digene и разпространяван понастоящем от германския биотехнологичен гигант Qiagen е най-широко прилаганият и най-изследван метод от многото възможности, които се предлагат днес. Той е един от малкото валидирани тестове за ранна диагностика, позволяващ разграничаване на клинично значими инфекции с високорискови HPV типове от безрисково носителство. Той е и първият профилактичен тест, одобрен от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) и притежава валиден европейски CE сертификат, издаден от EMEA (Европейска агенция по лекарствата). Това позволява приложение на теста във всички европейски държави и гарантира 100% съпоставимост на резултатите. За момента над 1 милион жени в световен мащаб са изследвани с този тест и резултатите са изключително обещаващи.

Според редица становища на експерти и експертни групи този тест би могъл да играе важна роля в превенцията на рака на маточната шийка, ако се прилага масово. С него са проведени десетки клинични проучвания с оптимален резултат. Доказано е, че този тест е напълно конвертируем т.е. резултатите от изследване в София могат да се анализират безпроблемно в Прага, Берлин, Вашингтон и обратното. От медицинска гледна точка HC-2 изследването има редица предимства. То посочва само онези пациенти, които имат наистина клинично значима хронична HPV инфекция. Именно това е и тестът, който се реимбурсира широко в европейската медицинска практика –

защото е надежден, сигурен и относително евтин. Този тест се цитира в повечето научни статии, посветени на профилактиката на рака на маточната шийка. Не на последно място - той е напълно достъпен финансово и може да бъде направен на практика във всички големи градове в страната. В съвременната диагностика HPV - ДНК теста предоставя уникална възможност за високоспецифична и чувствителна детекция и генотипиране на HPV. Приложението на HPV - ДНК теста като скринингов метод чувствително повишава надеждността и информативната стойност на профилактичните изследвания. Резултатите от HPV - ДНК теста оказват решаваща роля за определяне курса на лечение и индивидуалната прогноза в случаите на гранични цитологични находки. HPV - ДНК теста служи като най-доброто съвременно средство за проследяване на ефекта от терапия при жени с преинвазивни и инвазивни неоплазии. Чувствителността и специфичността му са толкова високи, че в някои победни държави се лансира вземане на материала собственоръчно от самата пациентка.

HPV HC2 тестове, навлизат все повече в скрининговите програми на различни държави като Мексико, САЩ, Франция, Германия, Финландия, Холандия и други. Те се използват като първичен скринингов тест или в комбинация с цитологичното изследване. По този начин се повишава чувствителността на цервикалната цитология, откриват се пропуснати рискови случаи, удължава се скрининговият интервал, подобрява се проследяването на персистиращите инфекции, намалява заболяемостта и смъртността от цервикален рак. С добавянето на колпоскопското изследване и прицелната биопсия се постига обстойно изследване и ранно диагностициране на предраковите лезии. Според препоръките на немското дружество по акушерство и гинекология всеки положителен тест за HPV трябва да се последва от колпоскопия. Така двата метода се комбинират и водят до висока ранна откриваемост на цервикална патология, която не е била установена с цитонамазка.

Резултатите от наскоро публикувано проучване във Великобритания доказва, че HPV скрининг е икономически по-изгоден от PAP теста. С него не само по-ефективно се намалява рискът от премалигнени лезии CIN2, отколкото с профилактичния PAP тест, но може да се удължи времево интервалът на профилактичните прегледи на 6 год.

Мексико е една от първите страни в света, въвела като национална програма първичния HPV тест с последващо цитологично проследяване. САЩ, Франция, Финландия, Германия и Холандия също включват този метод в скрининговата си програма. Особено добри резултати са получени при локализирано използване (в рамките на някои провинции – например Волфсбург) в Германия, Италия и Испания. Вложените средства в една добра скринингова програма обикновено довеждат до намаляване на разходите за лечение на предракови и ракови лезии, ще понижат заболяемостта и смъртността от цервикален рак. Европейските здравни каси реимбурсират основно HC2 теста, другите методи се използват предимно за научни разработки[102, с. 18-19].

Първоначално в практиката навлязоха различни ДНК хибридационни тестове с или без амплификация, с цел откриване на папиломавируси с нисък или висок онкогенен потенциал. По данни на Американската асоциация по колпоскопия и цервикална патология (ASCCP) чувствителността на HPV - ДНК тестване е от 83 до 100%, която е по-висока от тази на цитологията (67-85%), особено що се касае за определяне прогнозата при жени с цитонамазки, имащи неопределена значимост и високостепенна характеристика. Това позволи те да бъдат използвани като метод за цервикален скрининг (първичен скрининг) или да бъдат елемент от цитологичния цервикален скрининг[175].

Въпреки добрите диагностични възможности на тези тестове, един от големите проблеми в определянето на по-нататъшното клинично наблюдение е, че не се знае кои от

предраковите изменения ще прогресират, регресират или стационарират. В тази връзка в последните години с развитието на РНК-технологии за HPV типизация се постави ново начало в надеждите за оценка бъдещото развитие на вирус-асоциираните лезии.

NASBA е технология, която позволява определяне на мРНК чрез специфична амплификация и детекция в реално време. Принципът на метода се основава на едновременното използване на ензимните активности на три ензима - обратна транскриптаза от вируса на птичата миелобластома (AMV-RT), рибонуклеаза H (Rnase H) и T7 - РНК полимераза при изотермични условия (41°C). Продуктите на NASBA са еднOVERижни и затова могат да бъдат прилагани, без да се налага денатурация при методи за детекция, използващи хибридизация на сондата. Методът се състои от три основни компонента: екстракция на нуклеиновата киселина, амплификация и детекция. Основно предимство на NASBA е, че в сравнение с PCR, изотермичността на процеса позволява всяка стъпка от реакцията да се извършва веднага след като амплификационният междинен продукт е налице. Това осигурява експоненциална кинетика на NASBA процеса, която е по-ефективна от ДНК амплификационните методи, които се ограничават до бинарно увеличение на таргетната нуклеотидна последователност за един цикъл. Недостатък на метода, както и при другите РНК базирани амплификационни методики е стабилността на РНК, която може да се засегне по време на събиране, съхранение обработка и транспортиране на пробите което води до фалшиво отрицателни резултати. За да се преодолеят проблемите с РНК стабилността са разработени NASBA методики, при което са създадени диагностични набори със стандартизирани реагенти. Друг недостатък на метода е, че дължината на търсената РНК трябва да бъде от 120-250 нуклеотида. При по-голяма или по-малка дължина ефективността на амплификацията е по-малка.

Въпреки посочените недостатъци първите проучвания, сравняващи диагностичните възможности на PCR-ДНК real-time и NASBA показват, че установяването на HPV ДНК с RT - PCR дава положителен резултат в 71% от случаите, докато NASBA само в 14% Тези резултати дават надежда, че NASBA има по-високата предиктивна стойност при определяне на онкологичния риск при бъдещата еволюция на измененията[35, с. 22-23].

Съвременната профилактика на рака на маточната шийка интегрира успешно тестовете за HPV в ежедневната практика. Понастоящем се оформят три основни направления за работа:

- Първична профилактика. Според научните публикации от последните 18 месеца, идеята за ДНК тестовете като водещи при първичната профилактика на рака на маточната шийка се приема все по-добре от лекари и здравни институции по света. Причината е, че ДНК тестовете за HPV най-често са автоматизирани изследвания, които не разчитат на субективна интерпретация на резултатите, както е при цитонамазката. Разбира се, става въпрос за методи, чиито протоколи са валидирани вследствие от провеждането на хиляди повторения и непрекъсната оптимизация.
- Изясняване на неясни цитонамазки. Това е класическият подход за момента. Той има доста привърженици, чийто основен аргумент продължава да е ниската цена на цитонамазката. Тук обаче също можем да споменем, че ДНК тестовете за HPV, които се прилагат с препоръки от различни дружества и организации, са валидирани със CE-марка.
- Проследяване на ваксинираните жени. Съвременните профилактични ваксини предпазват от инфекция с 2 до 4 високорискови типа HPV. Логично е да се търси наличието на хронична инфекция и с останалите високорискови типове HPV. Стандартизираните тестове за диагностика на HPV предлагат скринингови програми за откриване на хронична инфекция с 12 до 17 високорискови серотипа

HPV[26, с. 52-53].

В сравнение със самостоятелното извършване на цитологично изследване (PAP тест, цитологичен скрининг), успоредното провеждане и на тест за доказване на ДНК (DNA) на човешки папиломен вирус (HPV - вирусологичен скрининг) води до намаление на честотата на премалигнените лезии на маточната шийка от трета и по-висока степен през следващите пет години, показаха финалните резултати от популационно-базирано проучване в Холандия. Използването на ДНК тест за установяване на инфекция с HPV в комбинация с цитология може да подобри протекцията срещу причинно свързаните CIN3+ и рак на маточната шийка, е основният извод на авторите. Поради това, те препоръчват вирусологичен скрининг да се провежда при всички жени от 29-годишна възраст[18, с. 6].

1.7.2.4. Колпоскопия

Колпоскопията е метод за ранна диагноза на предраковите и началните ракови изменения на маточната шийка. Чрез колпоскопското изследване цервикалните находки се разпределят в две големи групи:

- Типични цервикални находки, които не се нуждаят от допълнително хистопатологично уточняване.
- Суспектни цервикални находки - изменения, обезателно изискващи хистологично уточняване.

Колпоскопията е неинвазивен диагностичен метод, който се прилага в амбулаторна обстановка. Колпоскопът е оптически уред, чрез който маточната шийка се изследва стереоскопично чрез насочено силно осветление и лупно увеличение от 4 до 40 пъти. Процедурата е бърза, не е болезнена и се извършва без упойка. Резултатът се отчита веднага. В хода на колпоскопското изследване влизат два перивитални хистохимични теста:

- Проба с оцетна киселина. Шийката се тушира с тупфер, напоен в 3% оцетна киселина. Участъците от атипичен епител побеляват, докато тези без атипизъм не променят цвета си.
- Проба с луголов разтвор. Шийката се оцветява с тупфер, напоен в луголов разтвор. Нормалният плосък епител съдържа много гликоген и се оцветява тъмнокафяво. Участъците от атипичен епител не се оцветяват – остават йоднегативни.

От атипичните участъци под колпоскопски контрол трябва да се вземат тъканни късчета за хистологично изследване. Точността на колпоскопската диагноза е близка до тази на цитодиагностиката. Двата метода не се конкурират, а взаимно се допълват. Комбинирането на колпоскопия и цитология значително подобрява диагностицирането на цервикалния рак, но не е подходящо за масова скринингова програма поради своята ниска специфичност и трудоемкост[47, с. 67-70].

1.7.2.5. Биопсия

Биопсията е единственият метод, който дава възможност да се постави хистологична окончателна диагноза на карцинома на маточната шийка. Съобразно особеностите на конкретния случай може да се направят клиновидна ексцизия на съмнителното място, конизация или сепарирано абразио[79, с. 79].

Целта на посочените методи е да се открият навреме предраковите състояния на шийката или вече наличен рак в максимално ранен стадий. Благоприятното при този вид рак е това, че никога не възниква върху здрава тъкан, а започва развитието си постепенно като се предшества от редица стадии - така наречените преканцерози. С диагностициране и лекуване на преканцерозите, се прекъсва звеното за развитие на рака на маточната шийка т.е. 100% профилактика на канцерогенезата. Предраковите изменения (дисплазия), се развиват в зоната на трансформация под действието на HPV и други рискови фактори. Ако тези изменения останат недиagnostицирани и нелекувани, могат да

доведат до развитие на рак на маточната шийка. Терминът цервикална интраепителна неоплазия (CIN) се използва за описание на степента на дисплазия в клетките на маточната шийка и се базира на резултатите от биопсията. Разграничават се няколко основни степени:

- Степен 1 - CIN I: Една трета от епитела на зоната на трансформация, в базалните слоеве, е изграден от атипични клетки. В около 50% от случаите е възможно спонтанно самоизлекуване.
- Степен 2 - CIN II: Около две трети от епитела на зоната на трансформация вече е с атипични клетки, следователно те стават частично видими за оглед. След този стадий промените рядко са спонтанно обратими.
- Степен 3 - CIN III или карцинома *in situ*: Целият епител е изграден от атипични, предракови клетки, но базалната мембрана не е нарушена.
- Степен 4 - Инвазивен рак на маточната шийка: При тази степен увредените клетки пробиват базалната мембрана, раът навлиза в други тъкани и може да метастазира и на други места в тялото.

Последователността в етапите на канцерогенезата дава възможност за извършване на вторична профилактика - откриване на предраковите изменения и ефективното им лечение. Началните степени могат да бъдат в някои случаи обратими. В зависимост от степента се прибегва към различни методи за лечение. Веднъж диагностицирано предраковото изменение на маточната шийка и *Carcinoma colli uteri in situ* се лекуват по следния алгоритъм:

- Доброкачествените лезии на маточната шийка без цитологичен, колпоскопски и/или хистологичен атипизъм – лекуват се чрез деструкция/посредством електрокоагулация, термокоагулация или криодеструкция/.
- CIN I след микроколпоцервикоскопия – по преценка на лекаря се извършва деструкция/ електрокоагулация, термокоагулация или криодеструкция/.
- CIN I в комбинация с лацерация на маточната шийка от родова травма – извършва се пластика на маточната шийка, а материалът се изследва хистологично.
- CIN II – подхожда се строго индивидуално и се провежда лечение, както при CIN I или CIN III.
- CIN III – конизация на маточната шийка, като преди извършването ѝ задължително се извършва микроколпоцервикоскопия, чрез която се уточняват границите на патологичните изменения и се взема решение за височината на конуса и диаметъра на основата му[29, с. 9-10].

Три са основните методи за лечение при рак на маточната шийка – оперативен, лъчетерапевтичен и химиотерапия. В зависимост от състоянието и стадия на заболяването, лечението може да приключи само с операция, но понякога се налага да се приложи повече от един терапевтичен метод. Според правилата за добрата медицинска практика диагностично-терапевтичният план при всеки конкретен болен се изготвя от екип специалисти/онкологичен комитет/. Лечението на рака на маточната шийка е основно оперативно – целящо отстраняване на тумора и изрязване на прилежащите тъкани в здраво. В зависимост от стадия на заболяването се отстранява само маточната шийка (стадий Ia) или се извършва радикална хистеректомия с радикална лимфна и параметрална резекция (стадий Ib-III)[78, с. 50-53]. Стадирането на рака на маточната шийка се извършва по TNM и FIGO класификациите. Лечебното поведение се определя от стадия на заболяването, като в съображение влизат съпътстващите заболявания, общото състояние на болната, а понякога и възрастта. Изходът от лечението зависи от общото състояние на организма, стадия и характера на рака, придружаващите заболявания и други фактори които

оказват влияние върху лечението и прогнозата[10, с. 7-8].

Предраковите заболявания и ракът на маточната шийка в неговите най-ранни стадии обикновено протичат без субективни смущения, поради което жените нямат повод да търсят по свое желание лекарска консултация. Ето защо единствено посредством профилактичните прегледи за чувстващите се здрави жени може да се разчита да се постави най-ранна диагноза на рака и на предраковите заболявания. При съвременните възможности с които разполагаме в борбата с рака на маточната шийка най-доброто, което бихме могли да предприемем е масовата, всеобхватна и мащабна профилактика на заболяването. Цервикалният рак е идеален обект за профилактика, защото:

а. "Стартира" не от здрав епител, а от преканцерозни изменения/CIN I, II, III/, които прогресират към микроинвазивна карцинома в продължение на месеци и години. Навременната диагноза и терапия на преканцерозите прекъсва веригата на канцерогенезата и изключително ефикасно предпазва жената от развитие на инфилтративна карцинома. Този начин на предпазване наричаме стадийна профилактика.

б. Преканцерозите се диагностицират чрез неинвазивни методи - цитодиагностика и колпоскопия и се лекуват с минимално инвазивни методи - диатермокоагулация, криохирургия, лазерна вапоризация, евентуално конизация, която е интервенция, но е органосъхраняваща интервенция[47, с. 129-130].

Индивидуалният подход при всеки пациент, правилният подбор на диагностични методи и адекватното лечение на установените цервикални лезии са в основата на постигане на добри резултати в превенцията на рака на маточната шийка[92, с. 2].

1.7.2. Третична профилактика

Третична профилактика - чрез нея се извършва активно проследяване на вече лекуваните болни. Тя има за цел да осигури противорецидивни и рехабилитационни мероприятия. Съвременното комплексно лечение на онкологичните заболявания допринася за увеличаване на продължителността на живота на немалка част от болните със злокачествени тумори. Все по-голямо значение при тези болни придобива качеството на живот. Разширените хирургични намеси, водят нерядко до неприятни усложнения. Усилията на онколозите са насочени не само към лечението на рака въобще, а и към предотвратяването, третирането или намаляването степента на изява на тези усложнения. Рехабилитацията е социална и професионална адаптация. Препоръчва се ранно начало, непрекъснатост, комплексност и индивидуалност. Протичането и лечението на болни с рак на маточната шийка в немалка степен зависят от активното включване на пациентката в психотерапевтичния процес. Пациентката с неозаболяване се нуждае не само от оперативно и медикаментозно лечение, но и от целево подбрани психологични програми съчетаващи психотерапевтични методи и социотерапевтични подходи. За да се адаптира към болестта и да води разумно процеса на оздравяване, пациентката трябва да разреши трудни психологични проблеми. Първата задача на психотерапията е да ѝ помогне да повярва в лечението и в способността на организма да преодолее заболяването. Особено важно е пациентката да преоцени проблемите преди заболяването и да повярва, че може да взема ефективни решения. Тази нова нагласа дава надежда за бъдещето и подкрепя оздравителния процес[8, с. 52-53].

1.8. Онкологичен скрининг на маточната шийка

1.8.1. Същност и видове скрининг

Ракът на маточната шийка е една от неоплазмите, която може да бъде ограничена до определен минимум още днес - без допълнителна научноизследователска дейност, с днешните познания и днешната техническа екипировка. Необходими са обаче съвършена организация на здравеопазването и здравноосигурителната система, стимулиращи женското население не чрез лозунги, а чрез икономическа принуда да се явява редовно на

профилактични прегледи[47, с. 129].

Понятието скрининг е дефинирано за първи път през 1957 година от Комисията по хронични заболявания на САЩ, като: "Предполагаемо идентифициране на неразпознато заболяване или дефект, чрез използване на тестове, прегледи или други процедури, които могат да бъдат бързо приложени". Онкологичният скрининг е "пресяваща" методика, чрез която най-ефективно се реализират възможностите на вторичната профилактика. Той има за задача да открива злокачествени тумори или техните прекурсори преди появата на клинични симптоми. Чрез скрининга не се цели диагностициране на клинично изявените случаи, а се търсят активно здравите индивиди, при които има риск за развитие на болестта. Тъй като на скрининг се подлагат голям брой видимо здрави лица, тестът трябва да бъде точен, така че вероятността за фалшив резултат да е ограничена. Същевременно лицата с позитивен резултат подлежат на последващи диагностични процедури. Съществуват различни видове скринингови изследвания. В зависимост от размера на скрининговата група той се дели на популационен (масов) или селективен (при високорискови групи от населението). От друга страна, се различават организиран или опортюнистичен, според това дали има организирана програма, или тестът се прилага при медицински преглед по друг повод. Според начина на осъществяване той бива многофазов или с единична процедура[42, с. 8]. На практика профилактиката се осъществява чрез три вида скрининг:

а. Селективен - на практика, досега познатите рискови фактори не позволяват да се определят високорисковите групи, на които да бъде извършен такъв скрининг.

б. Опортюнистичен скрининг - осъществява се тогава, когато всеки гинекологичен преглед същевременно е и онкопрофилактичен преглед. Това предполага, че на всяка пациентка, независимо от повода за посещение на гинеколога, най-малко се взима цитонамазка, а още по-добре се провежда и колпоскопско изследване. Опортюнистичният скрининг е противоречив особено по отношение на ползата, тъй като се прилага най-често при жени с нисък риск.

в. Масови скринингови програми - през определен период от време и по определен план "пресяват" цялата женска популация с помощта на туморната цитодиагностика. Единствено масовият скрининг/известен още като популационен/ може да повлияе ефективно епидемиологичната характеристика на заболяването. Това се доказва от опита в страните с успешно функциониращ цервикален скрининг - скандинавските и англосаксонските страни: Канада, САЩ и Великобритания[47, с. 130].

Основната полза от скрининга е свързана с диагностициране на тумор в локализиран стадий, когато е най-голяма вероятността за дефинитивно излекуване. Допълнителни преимущества са извършване на по-лесното и с по-малка травматизация лечение, което е с по-малко разходи и води до по-добра прогноза за здравето на индивида. Освен изброените предимства скринингът има и някои недостатъци, свързани преди всичко с риска от получаване на фалшиво позитивни или фалшиво отрицателни резултати. Те водят в единия случай до извършването на ненужни изследвания и терапевтични намеси, а в другия - до подценяване на резултатите. Важен въпрос при оценяване възможностите на скрининга е дали естественото развитие на заболяването има добре обособена предклинична фаза, при която е възможно да се осигури по-ефективно лечение, в сравнение с клинично изявената форма. Принципите на скрининга, определени от J. Wilson и G. Jungner през 1968 г. и залегнали в нормативните актове на СЗО, са актуални и до днес:

- Заболяването, предмет на скрининг, трябва да е медико-социален проблем (с висока заболяемост и смъртност);
- Клиничното му протичане да е добре познато, като предклиничната му фаза да съответства на биологично по-малко агресивен период от развитието му;

- Скрининговият тест да е прост за приложение, безопасен за изследвания, с ниска цена и с висока чувствителност, специфичност и предсказуема стойност;
- Лечението на откритите състояния да е ефективно и да намалява смъртността.

Американската ракова асоциация приема следните 4 условия, на които трябва да отговаря даден скринингов тест:

- да има достатъчно доказателства за неговата ефективност;
- медицинските полза да превишават рисковете;
- цената да е разумна, съобразно очакваните ползи;
- тестването трябва да е удобно и лесно изпълнимо;

Въз основа на тези критерии днес се знае, че онкологичен скрининг е реално приложим при рака на маточната шийка, на млечната жлеза и колоректалния карцином, като единствено ракът на маточната шийка най-пълно отговаря на препоръчаните от СЗО принципи за профилактична скринингова програма.

1.8.2. Цервикален скрининг

Историята на цервикалния скрининг е неделимо свързана с развитието на цитологичния метод, който е в основата на самия скрининг. Началото е през 1883 г., когато италианецът Biozozero открива туморни клетки във вагинален секрет. Въпреки това през следващите 40 години цитопатологията има малко отражение в клиничната практика до появата на трудовете на G. Papanicolaou. През 1928 г. той описва метод за идентифициране на туморни клетки при микроскопиране на вагинална намазка, а по-късно и предлага класификационна система за приложението на цитологичния метод при изследване на маточната шийка. Скринингът за рак на маточната шийка чрез цитонамазка има за цел да открие измененията в клетки в ранните стадии, когато променените участъци могат да се отстранят, така че да не се развие рак. За съжаление този метод понякога може да даде фалшиво-отрицателни резултати и да не открие заболяването. Възможностите за грешки на цитологичния скрининг се дължат най-общо на грешки в прилагането на теста, в интерпретацията на резултатите и в дейностите по организацията.

- Проблемите на теста са в зависимост от: качествено вземане на цитологичен материал; адекватно фиксиране и транспортиране на намазките; правилна обработка, оцветяване и съхраняване на препаратите в съответните цитологични лаборатории за срок от 10 години; своевременно изпращане на резултата от теста до лекуващия лекар, даже когато е негативен; регистрация в скрининговия регистър;
- Проблемите на интерпретацията се дължат на липсата на: лица, т.нар. цитотехници (квалифицирани биолози или лаборанти), които да извършват пресяващата оценка на намазките; унифицирана цитологична класификация; постоянен вътрешен и външен качествен контрол в цитологичните лаборатории, задължение на лекарите цитопатолози; непрекъснато обучение и квалификация на кадрите;
- Организационните проблеми са свързани с: осигуряване на добре работеща и адекватно финансирана скринингова програма; подготовка на населението за участие с оглед постигане на максимален популационен обхват - над 75% жени; наличие на единна система за уточняване на сигнализираните жени; регистрация, проследяване и анализ на резултатите; извършване на качествен контрол за всички дейности на всички нива;

Скринингът за рак на маточната шийка чрез цитологично изследване (РАР тест) доведе до ранно диагностициране на цервикалните лезии и оттам – до намаление на заболяемостта и смъртността в развитите индустриални страни. В развиващите се страни, програмите за скрининг са ограничени най-вече поради липса на финансиране. От 1940 г. започва осъществяването на скринингови програми за рак на маточната шийка в много страни по света, първоначално в Северна Америка, Скандинавските страни и

Великобритания. Прилагането им довежда до намаляване на смъртността от рак на маточната шийка с 65% до 80%. Организацията на скрининга е различна в отделните страни. Но тя е ефективна само в тези страни, при които е налице масов популационен скрининг, организиран и финансиран от държавата. В някои страни, той е широкообхванат и е част от рутинната гинекологична практика, като се финансира от държавата. В други се основава на спонтанното участие на жените, т. нар. опортюнистичен (неорганизиран) скрининг.

В България прегледите с профилактична насоченост на женските гениталии са въведени със заповед на МЗ от 1956 г., а от 1970 г. се въвежда и цитологичният скрининг на маточната шийка. Основоположници на тази дейност са К. Цанев и Д. Николова. Обстойни анализи на скрининговите резултати са осъществявани основно от Хр. Цветански и П. Костова, а отделни разработки по проблема имат А. Карагъзов и сътр. от НОЦ-София, И. Карагъзов и В. Макавеева със сътрудници от "Майчин дом", както и единични проучвания от някои ДОЗ. След 1992 г. в нашата страна липсва система за организиран цервикален скрининг[49, с. 51-52]. На практика в момента се извършват опортюнистични (случайни) цитологични изследвания на жени, потърсили акушеро-гинекологична помощ по свое желание или по повод на някакви оплаквания. Тези прегледи се заплащат или от самата жена, или от здравната каса, но това няма нищо общо с философията и организацията на цервикалния скрининг, както и липсват гаранции за качеството на тази дейност. Много професионални и пациентски асоциации смятат, че цитологичното изследване е задължение на здравната каса. За съжаление това не може да бъде добър модел за организация, още повече че в периодите 2003-2005 и 2010-2011 г., когато НЗОК осигури някакъв ресурс за цитологични прегледи, той беше в обем едва от 40 до 80 хил. жени, а необходимият брой жени, който трябва да бъде обхванат за интервал от 1 до 3 години, надхвърля 1.8-2.0 млн. осигурени и неосигурени лица. У нас не съществуват скринингови програми, занемарена е профилактиката и болестта се открива в трети - четвърти стадий и е много по-сложно лечението, изходът е често фатален, а и сериозно се оскъпява медицинската помощ. Тя струва на държавата от около 16 млн. евро годишно, а профилактиката би струвала 3 млн. евро годишно[103, с. 13-14].

Напоследък се обръща особено внимание върху модернизацията на цервикалния скрининг. Тя се реализира в следните направления: подготвяне на стандартна качествена намазка (техника на еднослойните намазки), автоматизация на скрининга, HPV типизация в рамките на скрининга и превенция чрез ваксинация за HPV. Според различните автори тези нови технологии снижават грешките и са с по-добра "цена-ефективност" от стандартния скрининг. Тези тенденции поставят въпроса за тяхното интегриране в схемата на цервикалния скрининг, с което е налице възможност за реално подобряване сигурността на скрининговия преглед чрез въвеждане на по-обективни и по-качествени технологии[42, с. 8-10]

Масовият скрининг, целящ разкриването на състояния и преканцерози водещи до рак се смята за един от възможните и най-успешни мерки на общественото здравеопазване за профилактика на злокачествените заболявания. Добре организираната скринингова програма за масов скрининг може съществено да намали смъртността и заболяемостта от редица злокачествени заболявания.

Вероятно няма друга област от медицината, при която ползата от скрининг да е толкова очевидна, колкото това е при карцинома на маточната шийка. От скрининговите програми не може да се очаква бързо и рязко намаляване на заболяемостта от цервикален рак, тъй като етиологичните причинители продължават да действат върху съответната женска популация. Основният здравен ефект е в коренна промяна на стадийната диагностика. Новооткритите случаи са предимно преканцерози, Ca in situ и микроинвазивни карциноми

т.е. заболявания, които са лечими в почти 100%. Съответно на това рязко спада смъртността. Естествено скрининговите програми изискват значителни инвестиции. Те обаче са оправдани не само от хуманна, но и от икономическа гледна точка. Лечението на преканцерозите и на ранните стадии на инвазивната карцинома е икономически по-изгодно, загубата на трудоспособността е сравнително кратка[47, с. 131].

1.8.3. Нови стандарти за скрининг на цервикален карцином

Нови стандарти за скрининг на цервикален карцином бяха приети от шест американски дружества и публикувани в списание *American Journal of Clinical Pathology*[127]. Най-важните промени:

- Основните промени засягат жените на 30-65 години: предпочитаният метод за скрининг в тази възрастова група при наличието на негативен PАП тест е комбинирано проследяване с PАП тест/конвенционален или точно базирана цитология/ и тест за HPV на всеки пет години. При липса на тест за HPV, трябва да се направи PАП тест на всеки три години.
- За първи път в указанията е включен ДНК тест за човешки папиломен вирус/ HPV/.
 - 1) Начална възраст за започване на скрининг е 21 години. Преди това не трябва да се извършва скрининг, независимо от възрастта, наличието на полов живот и други рискови фактори. Доскоро се считаше, че профилактичните прегледи и изследвания трябва да се извършват всяка година, но към настоящия момент преобладаващото становище е, че периодичността трябва да е съобразена с възрастта и клиничното състояние на жената. Наличните данни сочат ниска честотата на заболяването при тези пациентки, макар че в тази възрастова група цитологичните аномалии не са редки. Това може да доведе до провеждането на ненужни изследвания и процедури. Ако се извършва колпоскопия, АСОG препоръчва въздържането от терапия при повечето потвърдени с биопсия преканцерозни лезии при жени <21 години. Най-честата цервикална лезия при млади момичета (CIN 1) се счита за проява на остра инфекция с HPV, където лечението е обезкуражаващо. За пациентки със CIN 2 се препоръчва предимно наблюдение (а не лечение), тъй като в повечето случаи се регистрира спонтанна регресия на лезията. При CIN 3 скринингът предлага много възможности за проследяване и лечение. Извършването на ексцизия при възраст <21 години трябва да е съобразено с рисковете за бъдещи усложнения при бременност и раждане.
 - 2) Жени на възраст 21-29 години трябва да правят цитологично изследване на всеки три години. Наличието на два или повече последователни негативни резултата, не налага увеличаване на интервала на проследяване. В тази възрастова група не се налага провеждането на тест за HPV/самостоятелно или в допълнение към цитологичното изследване/. Тази препоръка е базирана на данни, които показват, че в тази възрастова група - при увеличаване на броя на предходните негативни тестове, вероятността за развитие на цервикална неоплазия намалява значително. Честият скрининг при нискорискови пациентки е свързан с ненужни интервенции, които имат незначителен ефект върху общата честота на заболяването.
 - 3) Във възрастовата група 30-65 години се провежда скрининг с цитология и HPV тестване на всеки пет години или само цитология на всеки три години. Наличието на негативни резултати не трябва да води до увеличаване на интервалите за проследяване.
 - 4) Жени с HPV-позитивен, но цитологично негативен тест трябва да се проследяват по един от следните начини:

- Повтаряне на двата теста след 12 месеца
- Непосредствено генотип-специфично изследване за HPV 16 или HPV 16/18

Пациентките с два положителни теста след 12 месеца, трябва да се насочат за колпоскопия. Жените, които са с два негативни теста, трябва да продължат рутинния скрининг. Случаите с позитивен тест за HPV 16 или HPV 16/18 трябва да се насочват за колпоскопия, а тези които са с отрицателни генотип специфични HPV 16 или HPV 16/18 тестове трябва да се изследват отново след 12 месеца. Пациентките, които са HPV позитивни, но с негативна цитология, не трябва да се насочват директно за колпоскопия.

- 5) Жените, които са HPV негативни с атипични сквамозни клетки с неопределено значение/ASC-US/ трябва да продължат скиринговата програма според препоръките за съответната възраст.
- 6) Скрининг само с тестване за HPV: в повечето клинични случаи, жените на възраст 30-65 години не трябва да се проследяват само с HPV тест като алтернатива на двойното проследяване/ HPV тест и клетъчна цитология/ на всеки пет години или като алтернатива на клетъчната цитология на всеки три години.
- 7) Жени на възраст над 65 години с негативен предходен скрининг и без анамнестични данни за цервикалната интраепителна неоплазия ЦИН 2+ през последните 20 години, не трябва да се подлагат на скрининг за цервикален карцином. Адекватен негативен предходен скрининг се дефинира като три последователни негативни цитологични резултата или два последователни негативни комбинирани тестове в предходните 10 години преди преустановяване на скрининга/последният тест трябва да е през последните пет години/. След преустановяването на скрининга, той не трябва да се подновява, дори жената да има нов сексуален партньор. Тази препоръка е съобразена със становището на American Cancer Society и US Preventive Services Task Force, според което ползите от скрининг при тази ниско рискова група са минимални.
- 8) Жени от всяка възраст, които са с извършена хистеректомия и отстраняване на маточната шийка, но без данни за ЦИН 2+, не трябва да се подлагат на скрининг за вагинален карцином. След преустановяването на скрининга, той не трябва да се подновява, дори жената да има нов сексуален партньор.
- 9) Жени, подложени на терапия за CIN 2-3 или цервикален карцином, са с риск за персистиране или рецидив на заболяването за период от поне 20 години след проведеното лечение - при тази група пациентки е задължително провеждането на скрининг всяка година през следващите 20 години;
- 10) Скринингът за цервикален карцином трябва да продължи и при жени след хистеректомия с отстраняване на маточната шийка, които са с данни за CIN 2-3 или които нямат документирани предходни негативни резултати; при тази група болни няма достатъчно налична информация, която да препоръчва преустановяване на скрининга;
- 11) Годишни гинекологични прегледи се препоръчват независимо от честотата на цервикален скрининг;
- 12) Жени, които са ваксинирани срещу HPV 16-18, трябва да се подложат на същия скрининг, както и неваксинираните пациентки[74, с.6-8].

Имунизацията с HPV ваксини не променя препоръчителните стандарти за скрининг. Двете одобрени за приложение HPV ваксини са с висока ефективност за превенция на инфекцията с двата най-чести и онкогенни типа на вируса – HPV 16 и 18, предизвикващи около 70% от всичките карциноми на маточната шийка. HPV ваксините са 100% ефикасни

за намаляване на честотата на CIN3+ при жени, които не са имали контакт HPV 16 и 18 преди провеждането на имунизацията, показват резултатите от 7-9 годишни рандомизирани клинични проучвания. Възможностите на ваксините да осигуряват ефективна протекция срещу развитието на CIN3+ намаляват, обаче, значимо при жени с предхождаща експозиция на HPV 16/18, както и са по-ограничени за понижаване на общата честота на CIN3+, тъй като много от случаите продължават да бъдат причинени от неваксинални типове на вируса. Данните на Центровете за контрол и превенция на заболяванията (CDC) в САЩ показват, че само 32% от жените, които попадат в прицелната възрастова група за ваксиниране с HPV ваксина (до 26 години), са получили препоръчаните три дози, като това невинаги е направено при девойки и млади жени преди началото на сексуална активност. За разлика от САЩ, в Австралия и Великобритания има много по-високо покритие на подрастващите момичета (11-12-годишни) и девойки в следствие на базирани в училищата програми за ваксиниране, които са финансирани от обществени фондове. Математическите модели показват, че покритие с HPV ваксина на >70 до 75% от прицелната група млади жени би довело до понижаване на честотата на CIN3+ в размер на 47 до 95%. Подобно намаление на риска за развитие на CIN3+ не може да се очаква по-рано от 15 до 17 години след програма за имунизация, която да осигури покритие от порядъка на над 70%. Все още е неясен въпросът за продължителността на протекцията след прилагането на HPV ваксината, особено при 11-12-годишни момичета, както и за влиянието на имунизацията върху свързания с възрастта риск от рак на маточната шийка. На настоящия етап няма основания при ваксинираните жени да се препоръчат промени по отношение, както на началната възраст за започване на скрининг за цервикален карцином, така и на интервалите за скрининг (няма разлика с препоръчаните стандарти на популационно ниво) [75, с. 4-6].

1.8.4. Скрининг за цервикален карцином при подрастващи

Повечето момичета трябва да започнат скрининг с PAP тест след 21-годишна възраст, освен тези с данни за HIV или нарушен имунитет, се казва в новите указания на American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) публикувани в списание Obstetrics and Gynecology. Не се препоръчва рутинен скрининг за човешки папиломен вирус (HPV) във възрастовата група <21 години. През последните 30 години честотата на цервикален карцином в развитите страни намаля наполовина, в резултат на провеждането на рутинен скрининг след започването на полов живот или след навършването на 21 години. Нормално функциониращата имунна система в повечето случаи елиминира HPV, който причинява висок процент от преканцерозните лезии и цервикалните карциноми. Поради компроментиран имунитет, при инфектираните с HIV момичета трябва да се извършва цервикален скрининг два пъти през първата година след поставянето на диагнозата и веднъж годишно след това. Сексуално активните пациентки с намален имунитет в резултат на органна трансплантация или продължителна терапия с кортикостероиди също трябва да преминат скрининг през шест месеца (за първата година), като след това продължат с годишни PAP тестове. ACOG не препоръчва рутинно тестване за HPV при момичета <21 години, тъй като в тази възрастова група около 90% от HPV инфекциите се елиминират от имунната система. Ненужният HPV скрининг в повечето случаи води до провеждането на ненужно лечение, което увеличава риска за преждевременно раждане при бъдеща бременност. При подрастващи с ниско- или високорискови преканцерозни лезии – дисплазия (с изключение на цервикална интраепителна неоплазия 3 - CIN 3), правилното поведение е периодично проследяване. Новите указания препоръчват повторен скрининг при навършване на 21-годишна възраст, когато PAP тестът показва регресия на дисплазията или като алтернатива – провеждането на годишен скрининг. Макар и рядко в млада възраст, CIN 3 се счита за сериозно преканцерозно състояние, което налага

прилагане на криотерапия, лазерно лечение или електрохирургична инцизия (LEEP)[97, с.5-6].

1.8.5. Ползата от въвеждане на масова скринингова програма

Организираните програми за профилактика могат значително да понижат негативните социални, икономически и психологически последици от разпространението и развитието на рак на маточната шийка. Счита се, че до 95% от смъртните случаи от рак на маточната шийка могат да бъдат предотвратени при действаща комплексна масова профилактична програма, която включва масова ваксинация и организиран скрининг. Изолирано скринингът може да предотврати до 75% от смъртността. За да се оценят напълно ползите от една профилактична програма, следва те да се съпоставят с разходите и съответно да се сравнят с евентуално продължаване на статусното. По данни на Националния статистически институт средната продължителност на живота на жените е 76 години, а средната им възраст е 41 години, т.е. ако България изгуби една жена тази година, тя ще изгуби жена, която би живяла още 35 години. Всяка година поне 350 жени у нас умират от рак на маточната шийка. БВП на глава от населението е 7041 лв. годишно за изминалата година. Бездействието от липсата на комплексна профилактична програма струва на държавата $350 \times 35 \times 7041 =$ над 86 милиона лв. годишно. Алтернативите пред българското здравеопазване са първична профилактика чрез ваксинация и вторична профилактика чрез скрининг или пасивно поведение, чрез лечение на откритите случаи. От своя страна остойностената комплексна профилактика срещу рак на маточната шийка изглежда така:

Табл. 4 Стойност на някои от директните разходите за алтернативите пред българското здравеопазване

Вид на разхода	Измерител	Стойност (лв.)
Алтернатива ваксинация		
Разходи за ваксини	200	600
Разходи по прилагане	3 x 15	525 00
Брой момичета на възраст 12 години	35 000	
Минимални разходи за ваксинация на една кохорта	35 000 x 600	21 000 000
Общо		21 525 000
Алтернатива скрининг		
Цитологично изследване	2 намазки	3, 50
Преглед при специалист	1	25
Жени на възраст 25-60 години	1 800 000	
Разходи за намазки		6 300 000
Разходи за прегледи		45 000 000
Разходи за организиране на скрининга - еднократно на 3 години 2		18 000 000
Общо		69 300 000
Алтернатива пасивно поведение		
Лъчетерапия	1017 случаи x 650 лв.	661 050
Радикално отстраняване на женски полови органи	2435 случаи x 1350 лв.	3 287 250
Отстраняване на болестни изменения на женски полови органи	4819 случаи x 500 лв.	2 409 500
Загуби от преждевременна смърт	344 жени на 42 години x 18 години оставащ трудов живот x 16 000 БВП за година	86 800 000
Общо		93 157 800

Сравнителните оценки 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 от 12 годишни момичета 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, поради преждевременна смърт на жените с късно установен цервикален карцином. Индиректни разходи имаме и при алтернативата скрининг, при която също съществува риск, жените които не са обхванати да бъдат открити в по-късни стадии, когато не е възможно ефективно лечение. Въз основа на данните от табл. 4 можем да изчислим, че цената на един спасен живот на ваксинирана жена в България е 62 573 лв. (21 525 000 : 344). 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 БНП на година). Следователно ползите за обществото за всеки спасен живот са равни на 225 427 лв. (288 000 – 62 573 лв.). За системата на здравеопазване в България ваксинацията е с най-ниска стойност на разходите, следвана от скрининга и пасивното поведение. Разходите за спасен живот са в рамките на приетите за рентабилни в държавите членки на ЕС. Ползите от ваксинацията по отношение на намаляване на смъртността са трикратно по-високи в сравнение с разходите за всеки спасен живот. Икономическият анализ демонстрира, че комплексната програма за профилактика струва годишно по-малко от настоящите загуби, които липсата ѝ коства на държавата[80, с. 74-77].

Високата здравна, социална и икономическа цена, която обществото заплаща поради тежестта и интензивното разпространение на цервикалния карцином, от една страна, и уникалната възможност за първична профилактика, предоставена от безвредните и високо ефективни HPV ваксини, от друга, са достатъчно основание за въвеждане на имунизацията като задължителен елемент на съвременните програми за контрол и превенция на заболяването. Същевременно, при взимане на решение и разработване на тези програми следва да се намери точният баланс и съчетаване с другия основен компонент - организиран цервикален скрининг, необходимостта от който остава, поради отложения във времето ефект от имунизацията и съществуващата, макар и малка, вероятност от инфекция и заболяване от рак на маточната шийка, причинени от по-рядко срещаните не-ваксинални онкогенни типове HPV. 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 комбинирания подход. Анализът на ситуацията в различните страни показва, че в тези, които нямат добре организиран скрининг и заболяемостта е с възходяща тенденция, се очаква най-голям ефект от профилактичната имунизация[24, с. 11-14].

1.9. Национални и международни препоръки за първична и вторична профилактика на рака на маточната шийка

Съществуват редица международни и национални препоръки, изготвени на експертно и политическо ниво, като тези на Европейския парламент, Европейския център за профилактика и контрол на заболяванията (ECDC), Централно-европейския съвет по

ваксинации (CEVAG), Българската асоциация по онкогинекология и Българската педиатрична асоциация. Всички те се обединяват около следните изводи:

- Ваксинацията е единственият метод за ефективна и дълготрайна първична профилактика на рака на маточната шийка.
- Ваксинацията не отменя редовните профилактични прегледи срещу рак на маточната шийка.
- Превенцията чрез ваксинация би дала отражение върху заболяемостта и смъртността от рак на маточната шийка в национален мащаб единствено, ако ваксинирането се извършва на популационен принцип, т.е. ако прилагането на ваксините срещу рака на маточната шийка стане част от националната политика на държавата и се поема от нея.
- За всички неваксинирани жени следва да бъде организиран масов, а не опортюнистичен цервикален скрининг по възприетите правила и норми.

1.10. Изводи от литературния обзор

1.10.1. Широкото разпространение на рака на маточната шийка, огромната му здравна и социална значимост, както и реалните възможности за ефективна му профилактика и съществено подобряване на прогнозата, го превърнаха в едно от най-изучаваните и обсъжданите онкологични заболявания в световен мащаб.

1.10.2. Ракът на маточната шийка у нас достига пикова честота между 40 и 45-годишна възраст и води до загуба на повече години живот от което и да било друго злокачествено заболяване при жените.

1.10.3. В повечето Европейски страни показателите „заболеемост“ и „смъртност“ от рак на маточната шийка показват трайна тенденция към намаление. В България тези показатели постоянно нарастват и в момента стойността им е сред най-високите в Европа.

1.10.4. Високата честота на рака на маточната шийка се отразява както на качеството на живот на българските жени, на техните семейства и тяхното социално обкръжение, така и на българската икономика – чрез преките разходи за лечение и непреките разходи, свързани с причинената нетрудоспособност.

1.10.5. Налице е уникална възможност за първична профилактика, предоставена от наличието на високо ефективни и добре поносими HPV ваксини, която е основание за въвеждане на имунизацията като основен елемент на съвременните програми за контрол и превенция на заболяването.

1.10.6. У нас HPV ваксините са включени в списъка на препоръчителните имунизации, съгласно Наредба № 15 от 2005г. за имунизациите в България/обн. ДВ бр. 45 от 2005г./. Приоритетната група, при която се очаква най-голям профилактичен ефект са момичетата на 12-13 години, преди сексуалния дебют. На второ място са поставени девойките и младите жени в полово активна възраст, при които имунизацията има характер на изчерпваща/catch-up/.

1.10.7. Организираният популационен скрининг за рак на маточната шийка води до намаление на честотата на това заболяване с около 80%. Включването на нови технологии като ДНК-тестовете и ваксиниране срещу онкогенни типове на вируса на човешкия папилом може да доведе до почти пълно ликвидиране на болестта, при условие, че организираният скрининг се поддържа в постоянно действие.

1.10.8. Липсата на организиран популационен скрининг в България е предпоставка за ниска ефективност на превенцията на рака на маточната шийка в национален мащаб и представлява нарушение на Европейските принципи за здравна равнопоставеност на цялото население.

1.10.9. За постигане на отчетлив резултат в борбата с рака на маточната шийка са необходими съвместни и координирани усилия от страна на различни специалисти в

областта на медицината, общественото здраве и здравния мениджмънт и на обществото като цяло.

1.10.10. Най-висока превенция срещу рак на маточната шийка доказано осигурява комплексната профилактика – ваксинацията и редовните гинекологични прегледи.

2. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1. Цел на изследването

Настоящото проучване има за цел да установи информираността относно профилактиката на цервикалния карцином при различни групи жени и да се предложат подходящи методи за насочено промотивно въздействие.

2.2. Задачи на изследването

1. Да се анализира информираността на девойките, младите, здрави жени в полово активна възраст и болните от рак на маточната шийка жени за методите и средствата за профилактика на рака на маточната шийка.

2. Да се проучат рисковите фактори за разпространение на рака на маточната шийка в България.

3. Да се проучат медико-социалните и етични проблеми на болни с рак на маточната шийка.

4. Да се анализират ролята и значението на профилактиката срещу рака на маточната шийка.

5. Да се проучат и анализират знанията и отношението на девойките и младите, здрави жени в полово активна възраст към ваксинацията срещу рака на маточната шийка.

6. Да се разработи тема за „Профилактиката на рака на маточната шийка“ към образователната програма по „Човекът и природата“ за VI клас, за целенасочено промотивно въздействие върху този контингент ученици.

7. Да се разработят: информационна брошура относно профилактиката на рака на маточната шийка за здрави жени и информационна брошура за лечението на рака на маточната шийка за болели жени.

2.3. Обект на изследването - здравните знания на различните групи жени за профилактиката на рака на маточната шийка.

2.4. Предмет на изследването

Информираност на различни групи жени, относно рака на маточната шийка и неговата профилактика.

2.5. Техническите единици на наблюдение включват:

- 73 СОУ „Владислав Граматик“ гр. София, НСОУ „София“ гр. София, 175 ОУ „Васил Левски“ с. Мрамор, 146 ОУ „Патриарх Евтимий“ с. Волуяк, 4 ОУ „Кирил Христов гр. Стара Загора и СОУЕЕ „Св. Константин Кирил философ“ гр. Русе.
- Онкогинекологични клиники на УСАГБАЛ „Майчин дом“, V МБАЛ гр. София, МБАЛ „Сердика“;

2.6. Логическите единици на наблюдение включват:

- девойки;
- млади, здрави жени в полово активна възраст;
- болели жени от рак на маточната шийка;

2.7. Признаците на наблюдението имат общи и специфични характеристики:

- признаци, определящи социалният статус на респондентите;
- признаци, свързани с информираността на респондентите относно проблема;
- признаци, свързани с потребностите от акушерски грижи и обучение на изследваните лица;
- признаци, свързани с поведенческите проблеми при профилактични мероприятия;

- признаци, свързани с нагласите на респондентите с превенцията и профилактиката;

Признаците на наблюдението имат общи и специфични характеристики при групите:

- ученички на 12 и 13 годишна възраст от 73 СОУ „Владислав Граматик“ гр. София, НСОУ „София“ гр. София, 175 ОУ „Васил Левски“ с. Мрамор, 146 ОУ „Патриарх Евтимий“ с. Волуяк, 4 ОУ „Кирил Христов“ гр. Стара Загора и СОУЕЕ „Св. Константин Кирил философ“ гр. Русе.
- здрави жени - подбрани на случаен принцип.
- пациентки с рак на маточната шийка, лекувани в Онкогинекологичните клиники на УСАГБАЛ „Майчин дом“, V МБАЛ гр. София и МБАЛ „Сердика“;

2.8. Характер на проучването

Проучването е комплексно и включва анкетно проучване на девойки, млади, здрави жени в полово активна възраст и болни от рак на маточната шийка жени, анализ на медицинска документация и здравно-нормативни документи, касаещи дейността на акушерката.

2.9. Обем на проучването

Изследването се проведе с общ брой 438 жени.

Извадката на целевата група девойки включва 210 ученички на 12 и 13 годишна възраст, разпределени в три групи в зависимост от големината на населеното място.

Извадката на целевата група на здравите жени е от 141, избрани на случаен принцип.

Изследвани са и 87 заболяли от рак на маточната шийка жени. Всички анкетирувани лица са изразили съгласие за участие в проучването.

2.10. Място и време на проучването

Проучването е проведено в 73 СОУ „Владислав Граматик“ гр. София, НСОУ „София“ гр. София, 175 ОУ „Васил Левски“ с. Мрамор, 146 ОУ „Патриарх Евтимий“ с. Волуяк, 4 ОУ „Кирил Христов“ гр. Стара Загора и СОУЕЕ „Св. Константин Кирил философ“ гр. Русе, Онкогинекологични клиники на УСАГБАЛ „Майчин дом“, V МБАЛ гр. София, и МБАЛ „Сердика“.

Време на проучването - от 01.10.2013г. до 01.04.2015 година.

2.11. Методология на изследването

2.11.1. Предварително /сондажно/ изследване

Проведе се предварително изследване, което е срезово и има ориентировъчен характер, извършено е през месец януари 2013г. в първа английска гимназия и девета френска езикова гимназия гр. София, на девойки от шести клас, по единна методика с общ въпросник и еднаква процедура на изследване с едновременно провеждане. На всяко от интервюираните деца въпросите са задавани лично и пряко.

2.11.2. Етапи на проучването

- Подготвителен етап:

Осъществен в периода: октомври 2013г. – януари 2014г.

- Критичен анализ и синтез на научната литература по темата.
- Подготвяне на методиките за изследване, определяне на извадката и формиране на отделните гнезда по случаен принцип.

- Изследователски етап:

- Първи етап: изработване на анкетни карти.

Осъществен в периода: януари 2014г. – април 2014г.

- Втори етап: реализиране на анкетните проучвания.

Осъществен в периода: май 2014г. – декември 2014г.

- Анкетиране на девойки от VI клас в средното образование;
- Анкетиране на млади здрави жени;

- Анкетиране на болели от рак на маточната шийка жени – преминали през Онкогинекологичните клиники на УСАГБАЛ „Майчин дом“, V МБАЛ гр. София и МБАЛ „Сердика“.

След провеждането на изследването, анкетните карти бяха събрани, а данните от тях въведени във файл с цел по – нататъшната им статистическа обработка. С оглед игнориране на социалната желателност в инструкцията е отбелязано, че изследването е за научни цели. Може да се приеме, че степента на надеждност на данните е висока поради анонимния характер на анкетата, както и поради напълно доброволния характер на участие.

- Заключителен етап:

Осъществен в периода: януари 2014г. – март 2015г.

- Обработка, анализ на всички данни, изготвяне на изводи и препоръки;
- Разработване на тема към образователната програма по „Човекът и природата“ за VI клас;
- Изработване на: информационна брошура относно профилактиката на рака на маточната шийка за здрави жени и информационна брошура относно лечението на рака на маточната шийка за болели жени.

2.12. Методи за събиране на информацията

- Документален метод

Теоретичният анализ на документите и различните литературни източници, позволяват да се изгради логическата схема на изследването, да се дефинира обекта и предмета на изследването и да се извърши анализ на получените резултати.

Проучени са национални и европейски нормативни документи, отнасящи се към темата, научна литература по изследвания въпрос, както и медицинска документация на пациентки с рак на маточната шийка.

- Социологически метод

В основата на изследването лежи емпирично проучване с индивидуална анонимна анкета, в която доминират закрити и открити въпроси, релевантни на предмета на проучването.

Приложен е структуриран собствен въпросник, включващ анкетиране на:

- Анкета за девойки, относно здравните им знания за рака на маточната шийка и неговата профилактика/приложение 1/;
- Анкета за млади здрави жени, касаеща мнението им за профилактиката на рака на маточната шийка/приложение 2/;
- Анкета за болни от рак на маточната шийка, относно информираността им за профилактиката на рака на маточната шийка/приложение 3/;

При разработване на анкетите, въпросите са съобразени с литературни данни от подобни изследвания и е взета предвид експертната помощ на специалисти от здравната и образователната практика със значителен опит.

2.13. Методи за обработка на получената информация

Въвеждането на данните, първоначалната обработка и графичното представяне на резултатите са осъществени с програмен продукт Microsoft Office Excel XP. Статистическата обработка и анализът на данните са извършени с помощта на статистически пакет SPSS /Statistical Package for Social Science /версия 17,0/. За обработка на данните се използват следните статистически методи:

- Честотен анализ на качествените променливи, който включва изчисляването на абсолютни честоти, относителни честоти и кумулативни относителни честоти.
- Вариационен анализ на количествени признаци. Чрез него са изчислени средни стойности, стандартно отклонение, стандартна грешка.

2.14. Методи за проверка на хипотези

- За изследване на статистическата зависимост между два качествени признака са представени данните във вид на таблици на взаимна свързаност между признаците – таблица на взаимните честоти и крос таблици;
- За установяване на статистическа зависимост между два признака, представени с таблица, се използва критерия хи-квадрат, ако всички очаквани честоти са по-големи или равни на 0,05;
- Прилагането на хи-квадрат критерия е свързано с редица ограничения – в разглежданите таблици не винаги е възможно неговото използване, поради наличието на клетки с малки очаквани честоти, където показаните случаи са под пет. Това наложи да се използват и други методи. Методът, който най-често се прилага в тези случаи е критерия на Фишер;

2.15. Формулирана научна хипотеза

Профилактиката на рака на маточната шийка е недостатъчно ефективна. Разработването на образователни програми за същността и последиците от рака на маточната шийка, рисковите фактори, предизвикващи заболяването и методите за профилактиката му и включването им в училищна възраст, както и адекватното обучение от акушерка би повишило ефективността на превенцията срещу рака на маточната шийка.

3. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНОТО ПРОУЧВАНЕ

3.1. Информираност на ученички на 12 и 13 годишна възраст относно профилактиката на рака на маточната шийка

Проведохме анкетно проучване сред 210 момичета на 12 и 13 годишна възраст, които се обучават в шести клас, за да установим информираността им относно профилактиката на рака на маточната шийка. Същинското изследване се проведе в следните училища:

73 СОУ „Владислав Граматик“ гр. София;
НСОУ „София“ гр. София;
175 ОУ „Васил Левски“ с. Мрамор;
146 ОУ „Патриарх Евтимий“ с. Волуяк;
4 ОУ „Кирил Христов гр. Стара Загора;
СОУЕЕ „Св. Константин Кирил философ“ гр. Русе;

Училищата са избрани чрез непреднамерен подбор от територията на цялата страна. Групираны са в три групи в зависимост от големината на населените места. В първата група са включени ученички от столични училища, във втората - училища, намиращи се на територията на градовете – Стара Загора и Русе и в третата - училища в селата Мрамор и Волуяк. Изследването е проведено от май 2014г. до декември 2014г. Анкетирани са ученички на 12 и 13-годишна възраст от посочените населени места. Използвана е писмена, анонимна, частично стандартизирана анкета с общ въпросник, като въпросите са от открит и закрит тип.

По отношение на възрастовото разпределение на подрастващите момичета се забелязва, че най-голям е относителният дял на включените в проучването девойки на 12-годишна възраст – това са 77,6%. Останалите анкетирани са на 13-годишна възраст, което е 22,4% /табл. 6/. Тази възрастова група девойки е умишлено избрана във връзка с Наредба №15 от 2005 г. за имунизациите в Република България, според която се препоръчва ваксинирането срещу HPV при момичета да става на 12-13 годишна възраст, тъй като при тях се очаква най-голям профилактичен ефект на ваксините и то преди започване на полов живот. Целта е образуваните постваксинални антитела да ги предпазят от онкогенна HPV инфекция, като предотвратят навлизането на вируса в клетките на цервикалния епител. Това сочат и редица световни, европейски и национални медицински препоръки, проучвания и консенсуси. Според СЗО оптимално време за първично ваксиниране е времето преди експозицията. „...инфекцията с HPV се предава по полов път и обикновено се осъществява през първите няколко години след започване на полов живот.“ „Идеалният случай е когато HPV ваксините се прилагат преди започване на полов живот, т.е. преди да е налице заразяване с HPV.“

Табл. 6. Разпределение на анкетираниите - девойки по възраст

Възрастови групи	Абсолютен брой	Относителен дял
12-годишни момичета	163	77,6%
13-годишни момичета	47	22,4%
Общо	210	100%

На въпроса „Знаете ли, къде в тялото се намира маточната шийка?“, резултатите от направеното проучване, са представени на фигура 4. Данните показват, че 30,5% от девойките отговорят, че е в долната стеснена част на матката. Матката е кух, крушообразен орган, където по време на бременността се развива плода. Мястото на

маточната шийка е в долната стеснена част на матката. Шийката на матката представлява участък, който я свързва с влагалището - родовия канал, който води извън тялото. Това означава, че тази част от изследваните лица имат познания относно анатомията на женската полова система, защото я изучават като задължителна тематична единица в учебната програма за 6-ти клас по „Човекът и природата“. Около 1/5 от респондентите – 21,0% посочват, че мястото на маточната шийка е в горната широка част на матката, 11,0%, че то е в яйчниците и 7,6% - в шията. Значителна част от анкетираните - 30,0%, посочват, че не знаят, къде е мястото на маточната шийка в женското тяло. Този негативен резултат показва, че подрастващите момичета нямат необходимите знания относно анатомията на женската полова система и затова е необходимо да се въведат допълнителни часове към учебната програма по здравно образование.

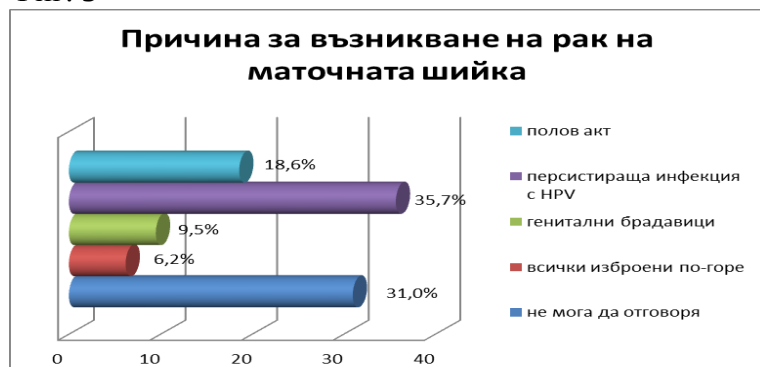
Фиг. 4



Резултатите от въпроса „Коя е причината за възникване на рака на маточната шийка?“ са представени на фигура 5. Според данните от проучването 35,7% от анкетираните посочват, че причина за възникване на заболяването е персистираща инфекция с HPV, което означава, че респондентите са запознати, че ракът на шийката на матката се причинява от човешки папиломни вируси (HPV). До момента се съобщават около 200 различни HPV генотипа, от които 50-60 засягат гениталния тракт. Биологичният ефект на папиломните вируси се определя основно от онкогенната им значимост. Най-често, те се разделят в две групи. Първата, включва HPV типове асоцииращи се с доброкачествените кожно-лигавични изменения (тип 6 и 11). Втората, се свързва преди всичко с изявата на предракови и ракови изменения, като най-важните представители от тях типове 16 и 18 – отговорни за над 70% от случаите на рак на маточната шийка. Ако високорисков /онкогенен/ тип HPV персистира в тялото, той може да предизвика изменения в клетките на маточната шийка, които в продължение на дълъг период от време могат да прогресират до рак на маточната шийка. Персистиращата /продължителна/ хронична инфекция с онкогенни типове HPV се явява задължителен, причинен фактор за развитие на цервикален карцином. Близко 1/5 от девойките 18,6% отговарят, че причина за заболяването е половия акт, поради факта, че гениталната HPV инфекция се приема за най-честата полово-предавана вирусна инфекция. Според 9,5% от респондентите причина са гениталните брадавици, а за 6,2% са всички изброени по-горе. Прави впечатление, че значителна част от респондентите 31,0% не са наясно с причината за възникване на рака на маточната шийка. Независимо, че тази причина е известна, повечето изследвани лица не могат да я посочат. Подходящо е провеждане на информационни кампании в сътрудничество с национални и местни медии за разясняване същността на HPV инфекцията и връзката ѝ

с рака на маточната шийка. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Фиг. 5

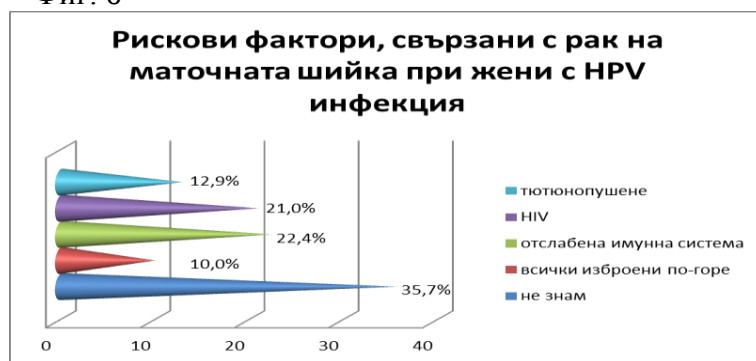


В отговор на въпроса „Кои са рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка при жени с HPV инфекция?“, най-висок е относителният дял на девойките /35,7%/, които не могат да посочат рисковите фактори за възникване на заболяването. Близко 1/5 от анкетираните 22,4% посочват, че това е отслабената имунна система, която е важен фактор улесняващ действието на онкогенните стимули. Според 21,0% от респондентите – това е HIV инфекция. Прието е, че наличието на HIV инфекция води до потискане на имунното разпознаване на HPV, което е свързано с по-значимо увреждане при имунокомпроментирани жени. По-малка част от девойките 12,9% посочват – тютюнопушенето. Тютюнопушенето е друг рисков фактор, защото то намалява местния противотуморен имунитет и възпрепятства спонтанната защитна реакция на организма. Едва 10,0% от изследваните лица отговарят, че са всички изброени по-горе /фиг. 6/. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Според съвременните виждания HPV инфекцията сама не предизвиква малигнена трансформация на инфектираните тъкани. Кофактори, като ранното започване на полов живот, промискуитетът, многото раждания и аборти, тютюнопушенето, оралните контрацептиви, полово-предаваните инфекции, фолатния дефицит, имунната супресия и други, вероятно играят също роля в процеса на канцерогенеза. Следователно културата на половото общуване и избягването на вредните навици също са от значение за предпазване от рака на маточната шийка.

Това дава повод да се обмисли въпроса за въвеждане на образователни профилактични програми относно здравословния стил на живот и рисковото здравно поведение още в по-ранна възраст – още в училище.

Фиг. 6



На въпроса „Какви са симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи?“ резултатите показват, че едва 10,5% от девойките, отговарят, че в ранните етапи на заболяването липсват симптоми, което означава, че те са информирани, че ракът на маточната шийка расте бавно и в началото симптоматика липсва или е оскъдна. Една четвърт от респонденти/27,1%/ посочват, че това са коремните спазми, 7,6% - гадене и 5,7% - анемия. Прави впечатление, че повече от половината от анкетираните – 51,4% нямат информация относно симптомите на рака на маточната шийка в началните етапи /фиг. 7/. Тези данни дават основание да се смята, че в живота си когато човек не е болен, той рядко се интересува от това какво би могло да му се случи. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

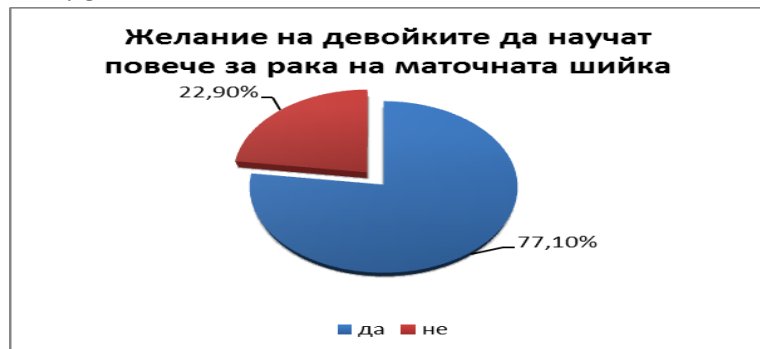
Добрата информираност може да бъде постиганата с усилията на училището и лечебните заведения, но и с активни кампании на неправителствени организации и институции.

Фиг. 7



В съвременното общество на глобализация, информираността е изключително важна. Положителен отговор на въпроса “Бихте ли желали да научите повече за рака на маточната шийка?” са посочили преобладаващата част от подрастващите момичета - 77,1%. Днешното поколение млади хора е жадно за информация и знания и тази характерна за този период от развитието черта следва да се улови и пренасочи към достоверни източници на информация. Прави впечатление, че отрицателен отговор са посочили по-малка, но значителна част от анкетираните – 22,9% /фиг. 8/. Категоричността в отрицателния отговор на девойките е тревожна. Най-вероятно тя се дължи на влиянието на обществените настроения към злокачествените заболявания като цяло.

Фиг. 8



От събраната социологическа информация в отговор на въпроса „По какъв начин желаете да получите повече информация относно профилактиката на рака на маточната шийка?“, резултатите отразени в фиг. 9 показват, че основните предпочитания са в полза на специализираното медицинско обучение – 41,4%. За повечето от здравните въпроси медицинските специалисти са предпочитани като съветници и събеседници. Обучението от медицински специалисти допринася за получаването на здравни знания и формирането на здравно отговорно поведение у подрастващите момичета.

Новите информационни технологии имат 1/4 дял в предпочитанията на учащите. Повечето от тях имат мобилни телефони с интернет, смартфони и таблети, затова предпочитат да научат повече за профилактиката на рака на маточната шийка от информационен сайт – 26,7%. Този факт е обезпокояващ, поради високия процент недостоверна или изкривена информация разпространявана в интернет пространството.

Средствата за масова информация са неизменна част от ежедневието на всеки човек, подчертаваща е ролята им за младите хора и не е изненадващ факта, че източник на информация за заболяването според 15,2% от девойките са именно средствата за масова информация. От тях подрастващите момичета получават значителен обем готови знания, които в повечето случаи приемат безрезервно. Обаче, информацията, фактите и събитията, които се предлагат по масмедийте, не винаги са съобразени с детската аудитория. Едва 6,7% от анкетираните биха използвали специализирана научна литература, като надежден източник на информация. Това се обяснява с факта, че научната литература в повечето случаи е недостъпна и неразбираема за тях.

Според 14,3% от респондентите други начини за получаване на информация за рака на маточната шийка и неговата профилактика са: 1,9% - от гинеколога, 3,3% - от личния лекар, 0,5% - от майка си и от личния лекар, 1,00% - от приятелки, 1,4% - от родителите си и 1,00% - от училище. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

За повишаване информираността на подрастващите за предпазване от рака на маточната шийка е необходимо партньорство и съдействие между семейството, училищната общност, медицинските специалисти и медийте.

Фиг. 9

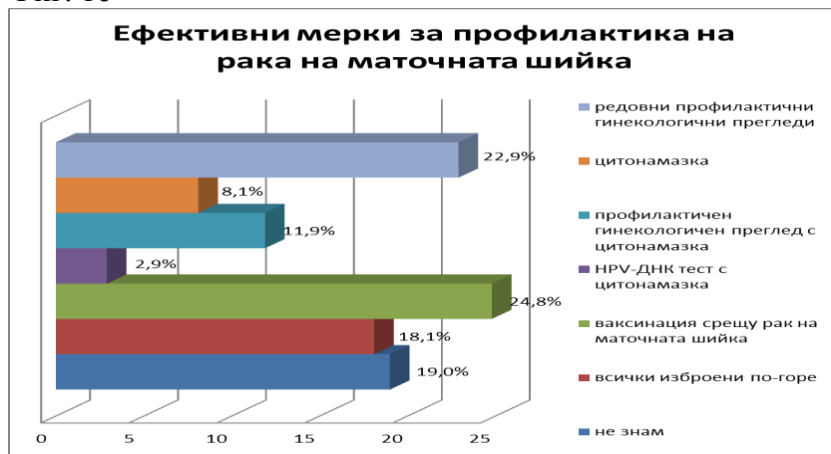


Според изследване на Й. Симеонова и Н. Цветанова проведено през 2010 година сред ученици между 12-18 годишна възраст, относно предпочитани източници на здравна информация (вкл. такава, свързана с половото възпитание), показва, че основните предпочитания са в полза на порнофилмите, медиите, форумите в интернет и съучениците, като същевременно родителите, учителите и медицинските специалисти са сред източниците, към които лицата прибегват най-малко. Освен с възрастта и пола, различните предпочитания в двете проучвания могат да бъдат обяснени и с влиянието на семейната среда.

За преодоляването на възможностите от развитие на раково заболяване доказано ефективни са различните методи на профилактика. Профилактичните прегледи с извършване на цитонамазка служат за навременно откриване на вече изменени клетки, вследствие продължителна инфекция с онкогенен тип HPV. Освен това, те са важни за диагностициране и лечение на състояния, различни от свързаните с рак на маточната шийка, каквито са например други полово предавани заболявания. Цитонамазката е тест, който открива клетки от маточната шийка, които са променени неблагоприятно, най-често в резултат на инфектиране с HPV. Ако тези клетки се открият достатъчно рано, вероятността от развитие на злокачествено заболяване намалява съществено. Заедно с цитонамазката е възможно да се направи и друго изследване, което да определи дали има активна инфекция с HPV. Така нареченият HPV-ДНК тест, чиято съвременна технология позволява откриването на генетичния код на вируса. Ваксините са неотменна част от профилактиката на рак на маточната шийка, тъй като заедно с ефикасна програма за редовни гинекологични прегледи/скрининг/ те могат да осигурят още по-добра защита от рак на маточната шийка. Респондентите ги познават и оценяват по следния начин, представен на фигура 10.

На въпроса „Какво трябва да включват мерките за профилактика на рака на маточната шийка, за да са ефективни?“, най-висок е относителният дял 24,8% от анкетираните, които смятат, че най-ефективна е профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксинация. Значителна част, но по-малка от респондентите 22,9%, смятат, че най-ефективни са редовните профилактични гинекологични прегледи, 11,9% - отговарят, че това са профилактичните гинекологични прегледи с цитонамазка, а 8,1% са отговорили, че това е само цитонамазката. Едва 2,9% от девойките са отговорили, че най-ефективен е HPV-ДНК теста с цитонамазка. Според 18,1% от респондентите за да бъде ефективна профилактиката на рака на маточната шийка трябва да включва всички изброени мерки за осъществяването ѝ, а те са: редовни профилактични гинекологични прегледи с цитонамазка, HPV-ДНК тест и ваксинация. Близко 1/5 от изследваните лица - 19,0% отговарят, че не са запознати със значимостта на профилактичните мероприятия при рака на шийката на матката и имат потребност от разяснения за да формират убеждения и нагласи за активно отношение при избор на най-добрите превантивни мероприятия. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Фиг. 10



На следващият въпрос „Според вас съществува ли връзка между наличието на HPV/човешки папиломен вирус/ и рак на маточната шийка?“, най-голям е относителният дял на девойките 36,7%, които са наясно, че съществува връзка между HPV/човешки папиломен вирус/ и рак на маточната шийка. Въпреки, че през 80-те години на миналия век проф. Цурхаузен установява причинно-следствената връзка между HPV/човешки папиломен вирус/ и рак на маточната шийка, тридесет процента от респондентите отговарят, че не са запознати със съществуването на такава зависимост, а останалата 1/3 от анкетираните – 33,3% нямат представа за това /фиг.11/.

Фиг. 11

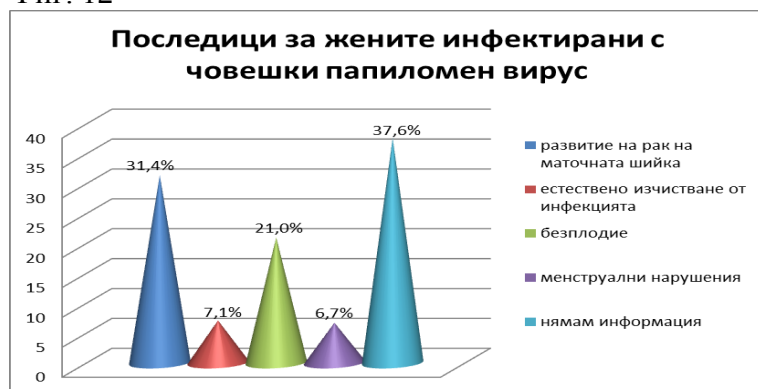


Инфектирането с HPV е много често срещано и повечето възрастни хора се заразяват с него в някакъв момент от живота си, но тъй като HPV инфекцията не предизвиква явни симптоми, повечето хора никога не разбират че са били инфектирани с HPV. Повечето от тези инфекции изчезват от само себе си заедно с изменените клетки, които може да са предизвикали. Само онези инфекции, които не изчезват създават риск от развитие на рак на шийката на матката.

На въпроса “Знаете ли, какво става в повечето случаи с жени инфектирани с HPV?“, най-висок е дялът на анкетираните 37,6%, които отговарят, че не са запознати с последиците за жените инфектирани с HPV. Значителна част от тях – 31,4% отговарят, че инфектирането с HPV води до развитие на рак на маточната шийка. Близо 1/5 от респондентите 21,0% смятат, че това води до безплодие, а 6,7% - до менструални нарушения. Резултатите показват, че голяма част от респондентите не са наясно относно последиците за жените инфектирани с HPV. Едва 7,1% от девойките, посочват, че в повечето случаи става естествено изчистване от инфекцията /фиг. 12/. Това означава, че

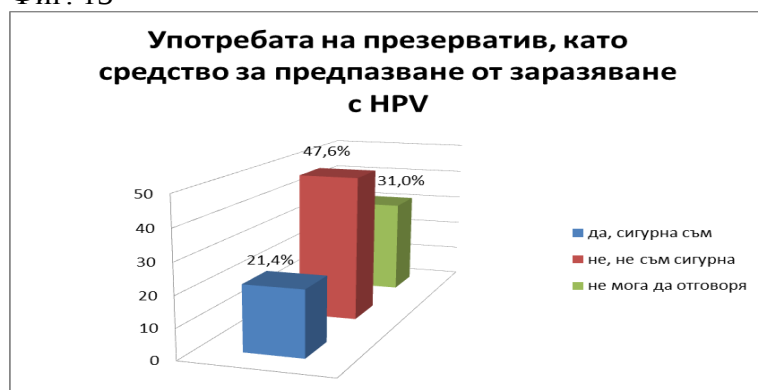
те са запознати, че при 50-90% от заразените жени с HPV, инфекцията се изчиства от само себе си в рамките от няколко месеца до две години. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Фиг. 12



Единственият начин за предпазване от заразяване с HPV е избягването на директната среща с вируса. На въпроса дали презервативът предпазва напълно жената от предаване на причинената от този вирус /HPV/ инфекция, почти половината от девойките – 47,6% са информирани, че употребата на презерватив не е надеждно средство срещу заразяване с HPV, защото намалява риска от заразяване с HPV, но не го премахва напълно, тъй като за предаване на вируса е достатъчен и само кожен контакт в гениталната област /фиг.13/. Прави впечатление, че 31,0% от анкетираните смятат че, той е надеждно средство за предпазване от заразяване с HPV. Повече от 1/5 от изследваните лица – 21,4% отговарят, че нямат информация за използването на презерватива като ефикасен за защита от инфекция с HPV. Този резултат би трябвало да насочи вниманието ни към необходимостта от разяснително-информационни кампании сред учащите се.

Фиг. 13

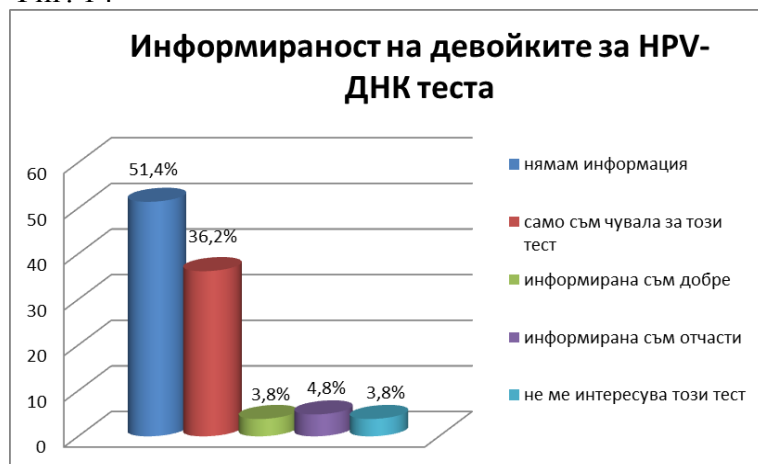


Доказването на биологичната значимост на папиломната инфекция, доведе до необходимостта от идентифициране ролята на отделните HPV типове, а с това и до бурното развитие на различните специализирани вирусологични техники.

На въпроса „Каква информация имате за HPV-ДНК теста, който е за установяване на носителство на папиломния вирус?“ повече от половината от анкетираните – 51,4% посочват, че нямат никаква информация за теста, а 3,8% отговарят, че не се интересуват от този тест. Значителна част от девойките 36,2% само са чували за него, а

3,8% отговарят, че имат информация, макар и недостатъчна. Прави впечатление, че преобладаващата част от анкетираните не са информирани за съвременните методи на молекулярната вирусология и доказва необходимостта от провеждане на беседи с подрастващите относно новостите във вирусологичната диагностика. Едва 4,8% посочват, че са добре информирани /фиг. 14/.

Фиг. 14



Ваксинапрофилактиката, като метод за защита срещу тежки и широко разпространени инфекции чрез създаване на активен изкуствен имунитет, е доказала своето значение в медицинската практика и общественото здравеопазване от времето на Е. Джернер и Л. Пастър до наши дни. Съвместяването на нарастващия брой необходими ваксини налага въвеждането на „имунизационен календар“ – хронологична схема на плановите имунизации и реимунизации, от раждането до най-късна възраст, основаваща се на съвременните научни познания в областта на инфекциозната имунология и епидемиологията. Най-общо, принципите, по които се изгражда имунизационният календар, се подчиняват на изискването, да се осигури възможно ранното приложение на дадена ваксина, изпреварващо срещата на индивида с естествената инфекция (епидемиологичен принцип) и същевременно, определената имунизационна възраст да гарантира адекватен имунен отговор (имунологичен принцип). България е една от страните с изградени традиции в защитата чрез имунизации. Въведеният още през 50^{-те} години на миналия век Национален имунизационен календар непрекъснато се обновява в съответствие със световните и европейски стандарти. Наред със задължителните имунизации, изцяло финансирани от държавата, в Наредба №15 на МЗ от 12.05.2005 г. изм. и доп. ДВ. бр. 92 от 07.11.2014г. са предвидени и т.нар. препоръчителни имунизации, с които се цели защита на отделни групи от населението, уязвими по отношение на определени инфекции поради специфични възрастови, медицински, професионални или социални показания. На фигура 15 са представени резултатите относно осведомеността на девойките за направените им задължителни имунизации.

Фиг. 15



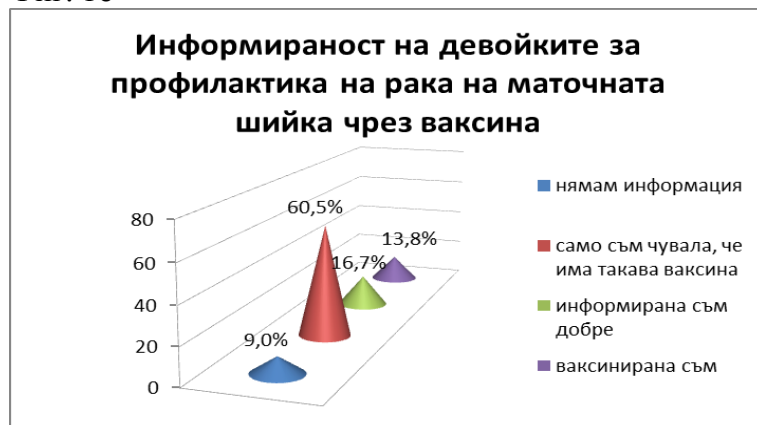
Най-голям брой от анкетираните 62,9% посочват, че са им направени имунизациите по Имунизационния календар. Този положителен факт е във връзка със задължителността на имунизациите от една страна и условието за достъп до детски градини и училища от друга страна. Едва 8,1% от тях отговарят, че не са им правени имунизации, като на въпроса „защо“ - 5,2% отговарят, че родителите им не са желали, 2,4% - не могат да отговорят и 0,5% съобщават за наличието на алергично заболяване. Една трета от респондентите - 29,0% отговарят, че не са наясно дали са имунизирани, което означава, че подрастващите момичета не проявяват интерес по този въпрос, тъй като затова се смята, че са отговорни техните родители.

Профилактичните папиломавирусни ваксини са най-новото постижение на съвременната медицина в контрола на раковите заболявания чрез средствата на имунопрофилактиката. Ваксините срещу HPV са безопасни и демонстрират висока ефикасност за превенция на персистиращата инфекция и заболяванията на маточната шийка при млади момичета, асоциирани с включените във ваксините щамове на HPV 16 и 18.

При анализа на резултатите на въпроса „Каква информация имате за профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксина?“, най-голям относителен дял от анкетираните – 60,5% посочват, че само са чували за ваксина, а 9,0 % - нямат никаква информация за ваксинацията срещу рака на маточната шийка. Прави впечатление, че респондентите не са достатъчно добре информирани относно профилактиката на рака на маточната шийка с ваксина. Ваксините са от скоро на пазара и наблюденията върху тях не са достатъчно обстойни, но се смята че дават възможност за добра профилактика и надежда за добър изход в борбата със заболяването. Затова е необходимо всяко младо момиче да получи здравни знания относно необходимостта и ползата от имунизацията срещу рака на маточната шийка. По-малка част от респондентите - 16,7% посочват, че са информирани добре /фиг. 16/.

Въпреки, че от 2012 година чрез Националната програма за профилактика на рака на маточната шийка се осигури пълно реимбурсиране на ваксините срещу HPV и те станаха достъпни за подлежащите на имунизация момичета, резултатите показват, че едва 13,8% от девойките са ваксинирани. Същевременно, успехът на ваксиналната програма ще зависи от активността на общопрактикуващите лекари, родителите и самите девойки, поради което от първостепенно значение е тяхното компетентно информиране, за да се постигне максимално обхващане на подрастващите с профилактичната имунизация срещу рак на маточната шийка.

Фиг. 16



Ваксините, които се прилагат срещу рак на маточната шийка, не са насочени срещу рака въобще, а срещу вируса, причинител на рака. Тя намалява риска от заболяване, но не го елиминира изцяло, защото предпазва само от типовете вирус, срещу които е насочена. От проведените многобройни проучвания досега е доказано, че имунитетът, който се създава след приложение на ваксината, трае 9 години и 4 месеца.

Ваксината срещу човешкият папиломен вирус няма лечебен ефект, тя не лекува вирусна инфекция, не унищожава вирусите. Ваксината създава имунитет само в незаразени с вируса жени, и то само срещу типа вируси, към които е насочена. Най-добър ефект имунизацията има при момичета, които не са водили полов живот.

На въпроса „Какво е действието на ваксината срещу HPV?“ половината от девойките - 50,5% отговарят, че ваксината срещу HPV предпазва от инфекция, което показва, че изследваните лица са информирани относно действието на ваксината срещу HPV, вероятно поради рекламните кампании провеждани от фирмите предлагащи тези продукти излъчвани чрез масмедийте. Според 17,6% от анкетираните действието на ваксината срещу HPV е показано за лечение на рак на маточната шийка. По-малка част от анкетираните 4,8% смятат, че нормализира ПАП тест с отклонения от нормата и 4,3% отговарят, че лекува генитални брадавици. Една трета от респондентите 32,3% посочват, че не са запознати с действието на ваксината срещу HPV /фиг. 17/. Това означава, че подрастващите момичета трябва да получат повече информация за ваксината, която ще ги предпази от най-честата причина за рак на маточната шийка в продължение на много години.

Необходимо е здравно обучение на учениците за запознаване с риска от заболяването и профилактичния ефект на ваксините срещу HPV чрез тематични часове в рамките на часа на класния ръководител.

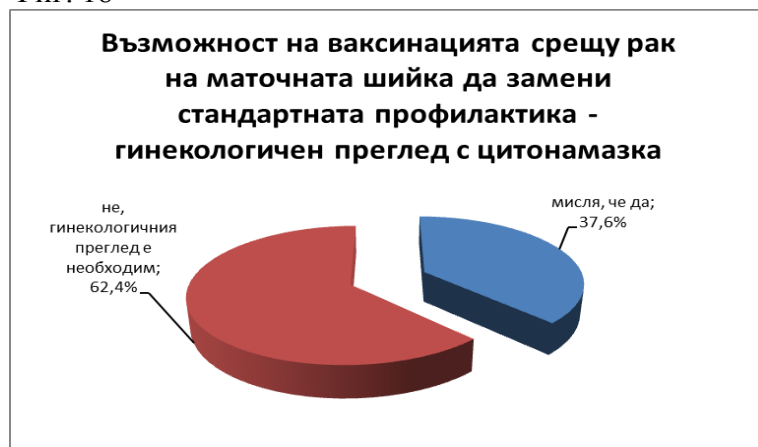
Фиг. 17



Съществуващите ваксини, обаче, не предпазват от инфекции с всички високорискови типове HPV. Затова скринингът за рак на маточната шийка остава важен за предпазване от рак, предизвикан от типове HPV необхванати от съществуващите днес ваксини.

На въпроса „Според вас ваксината срещу рак на маточната шийка замества ли напълно стандартната профилактика – гинекологичен преглед с цитонамазка?“, най-голям дял от анкетираните 62,4%, посочват, че ваксината не може да замени стандартната профилактика и гинекологичния преглед е необходим, което означава, че на изследваните лица им е известно, че съчетанието на ваксинация и профилактични прегледи осигурява най-ефективната защита срещу рак на маточната шийка. Прави впечатление, че значителна част от анкетираните – 37,6% отговарят, че ваксината е напълно достатъчно ефективна мярка за профилактика на рака на маточната шийка /фиг. 18/. Този резултат показва, че девойките трябва да бъдат запознати, че ваксинацията е само предпазна мярка и не отменя необходимостта от профилактичния гинекологичен преглед, защото не осигурява имунитет срещу всички вируси, причинно свързани с развитие на рак.

Фиг. 18



Лесното предаване на вируса е основна причина всяка сексуално активна жена да е изложена на риск от заразяване. Независимо от предпазните мерки не по-малко от 80% от жените срещат HPV през сексуално активния си живот. Не всяка заразила се жена изгражда имунитет към вируса, така че може да бъде заразена отново. Причината да не се изгражда достатъчна защита към HPV след естествена инфекция е че, за разлика от други вируси, този не попада в кръвта, а остава на мястото на инфекцията и не предизвиква достатъчно силен имунен отговор.

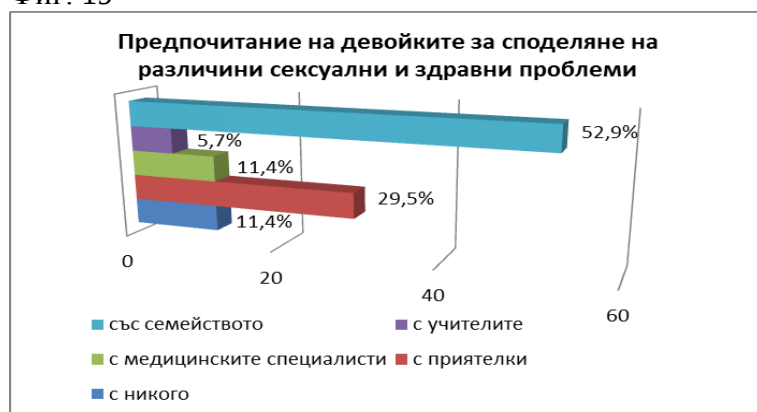
На въпроса дали жените изложени на HPV изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация, голяма част от анкетираните – 46,7% смятат, че жените, които са изложени на HPV не изграждат естествен имунитет /табл. 7/. Това показва, че на подрастващите момичета им е известно, че всяка жена е изложена на риск от развитие на рак на маточната шийка. Девойките, които са на мнение, че жени заразени с вируса изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация са 6,2%. Значителна част от респондентите - 47,1% отговарят, че не са запознати с този риск и имат нужда от информация.

Табл. 7

Информация относно изграждането на естествен имунитет след заразяване с HPV	Абсолютен брой	Относителен дял
Да, сигурна съм	13	6,2%
Не, не съм сигурна	98	46,7%
Не мога да преценя	99	47,1%
Общо	210	100,0%

Влияние при формирането на здравни навици и здравно поведение в подрастващите момичета могат да окажат различни субекти от заобикалящата ги среда. В отговор въпроса „С кого предпочитате да споделяте за различните ваши сексуални и здравни проблеми?“ са получени интересни резултати, показани на фиг. 19.

Фиг. 19



Повече от половината от анкетираните 52,9% посочват, че биха искали да споделят здравните си и сексуални проблеми със семейството. Според тях семействата им имат необходимите им здравни знания и възможност да формират подходящо здравно отговорно поведение. На второ място остават приятелките с 29,5%. Общуването с приятелки е естествена среда за обсъждания, разговори, шеги и закачки по въпросите на пола и сексуалността. В известни отношения то е специфичен механизъм за интегриране на подрастващите и юношите към половата субкултура на възрастните членове на обществото.

На трето място с 11,4% са поставени медицинските специалисти, вероятно поради специфичната материя, в която се приема, че те са по-компетентни. Едва 5,7% от девойките предпочитат, да споделят проблемите си с учителите. Този резултат показва, че те все още нямат необходимото доверие и сигурност в своите преподаватели, че ще им бъде оказана помощ и подкрепа. Възможно е и децата да са останали с впечатление, че преподавателите им нямат нужните специализирани знания по медицинските въпроси. Проучените лица, които посочват, че не предпочитат да споделят проблемите си с никого са 11,4%. Вероятно те се притесняват да споделят за своите проблеми и считат, че могат да се справят сами. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Подобна статистика се открива и в проучване на С. Младенова през 2009 година сред подрастващи на възраст между 12-15 години, относно факторите, които оказват

най-силно влияние върху учениците за формиране на здравословен стил на живот. На първо място са посочени родителите/76,1%/ като фактор с най-силно въздействие за формиране на здравословен стил на живот, следвани от медицинските специалисти, учителите и приятелите.

Повишеното ниво на знания за цервикалният карцином и неговата превенция е мотивиращ фактор за ваксиниране на подрастващите момичета. Мотивацията е процес, който активира, насочва и поддържа поведението на човек. Мотивацията може да се разгледа като система от вътрешни подбуди, с които индивида се заставя да участва в една или друга дейност. По отношение на въпроса за мотивацията относно прилагането на ваксина срещу рак на маточната шийка една трета от анкетираните – 29,0% изтъкват, като мотив - предпазване от заболяването. Значително място в предотвратяването на социално-значимите заболявания, каквото е рака на маточната шийка заема здравното образование в детска и училищна възраст. Според 5,8% от респондентите мотивиращ фактор е безопасността и ефикасността на ваксината. Налице е уникална възможност за първична профилактика, предоставена от наличието на високо ефективни и добре поносими HPV ваксини, която е основание за въвеждане на имунизацията като основен елемент на съвременните програми за контрол и превенция на заболяването. Мотивиращ фактор за 2,9% от девойките е здравето и запазване на репродуктивната способност. Опазване на репродуктивното здраве и здравето на потомството освен чрез профилактика се осъществява чрез разпространение на здравни знания и промоция на здравето, които са задължение на всички медицински специалисти. Нисък е дялът на девойките 1,5%, които посочват като мотивиращ фактор повече информация за заболяването и ваксината, 4,3% - риска, ако не се ваксинират, 6,7% - страхът, че може да се разболеят и 3,80% - състоянието на близка с рак на маточната шийка. Прави впечатление, че голяма част от подрастващите момичета проявяват интерес към собственото си здраве и затова посочват като мотиви информиране за заболяването и профилактиката му. По-малка част от респондентите сочат, като мотиви за прилагане на ваксини следните фактори: 3,80% - желание на родителите, 0,50% - желание на майката и страха, че няма да се разболее. Нараства потребността съвременното семейство да създава подходящи условия и възможности за повишаване на здравните знания, интериоризирането им и превръщането им в мотиви и съответно в здравно отговорно поведение. Необходимо е да се направят срещи с родителите, на които да се обясни на достъпен за тях език всичко за рака на маточната шийка и неговата профилактика. Според 1,90% от момичетата мотив за прилагане на ваксина е препоръката от медицинско лице. Знанията и отношението на медицинските специалисти към ваксинацията са от съществено значение. За 1,00% от анкетираните мотивиращ фактор са приятелки, които са ваксинирани. Известно е, че през пубертета и юношеството взаимоотношенията с връстниците оказват силно въздействие върху индивидуалните действия, вкл. и по отношение на здравно отговорното поведение, особено ако подрастващите са приобщени към групи със свои норми и правила. Значителна част от девойките - 38,6% посочват, че не могат да отговорят какво би ги мотивирало. Липсата на мотивация за прилагане на ваксини срещу рака на маточната шийка показва, че подрастващите момичета нямат достатъчно информация по отношение на профилактиката и имунизацията срещу рака на маточната шийка. Информацията, която се предоставя в обществото от една страна трябва да бъде достатъчно достъпна, но тя трябва да се основава и на научните изследвания и факти, а не само на рекламните кампании провеждани от фирмите предлагащи тези продукти. Едва 0,50% - не желаят да се ваксинират /фиг. 20/.

Фиг. 20



Чрез направеният анализ става ясно, че подрастващите момичета нямат необходимите знания относно рака на маточната шийка и неговата превенция, поради факта, че в съвременната учебна документация здравните теми относно профилактиката на злокачествените заболявания са недостатъчни. Според Е. Пенчева целта на здравното обучение е: „Да подготви младите хора да се предпазват от заболявания и рискове и да ги мотивира и насочи към здравословния стил на живот“.

3.2. Информираност на здрави жени за профилактиката на рака на маточната шийка

Проучването е проведено чрез пряка анонимна анкета с 141 здрави жени, избрани чрез случаен подбор. Проведено е в периода от май 2014г. до декември 2014г. Анализът на възрастовата характеристика на включените в проучването жени показва, че най-висок е относителният дял на жените 33,2% във възрастта от 31 до 40 години. По-малка, но значителна част от анкетираните - 28,2% са във възрастова група от 21 до 30 години и повече от $\frac{1}{4}$ от респондентите - 26,9% са във възрастта до 20 години. Едва 7,00% от респондентите са във възрастова група от 41 до 50 години и 4,7% - от 51 до 60 години /табл. 8/.

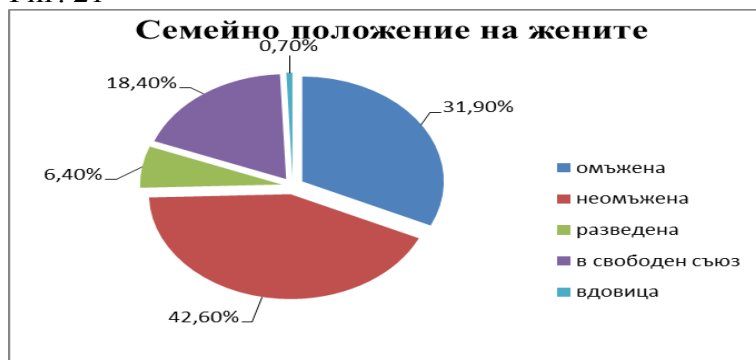
В литературните източници се посочва, че човешкият папиломен вирус се открива преди всичко при жени в зряла възраст и то особено при по-младите от 18 до 30 годишна възраст. Предаването на човешкият папиломен вирус по полов път прави жените в репродуктивна възраст най-уязвими към инфектиране и последващо развитие на рак на маточната шийка. Безсимптомното протичане на вирусната инфекция е причина да се откриват последиците и то в напреднал стадий на онкологичното заболяване. Точно затова е необходимо жените да бъдат обучавани за рисковете и за опасностите от HPV инфекцията и връзката и с рака на маточната шийка, както и да се насърчават да участват в скринингови методи за ранното им откриване.

Табл. 8. Разпределение на анкетираните по възраст

Възрастови групи	Абсолютен брой	Относителен дял
Здрави жени до 20-годишна възраст	38	26,9%
Здрави жени до 30-годишна възраст	40	28,2%
Здрави жени до 40-годишна възраст	47	33,2%
Здрави жени до 50-годишна възраст	10	7,00%
Здрави жени до 60-годишна възраст	6	4,7%
Общо	141	100%

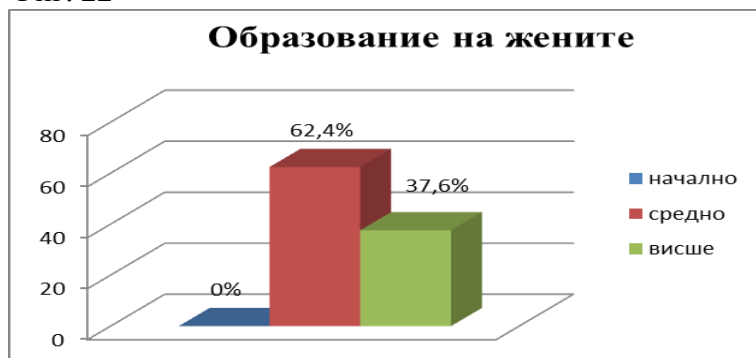
По отношение на семейното положение на проучените жени /фиг. 21/, по-голяма част от анкетираните – 42,60% дават отговор, че са неомъжени, следвани от 31,90% - омъжени, 18,40% - живеещи в свободен съюз, 6,40% - разведени и 0,70% - вдовици.

Фиг. 21



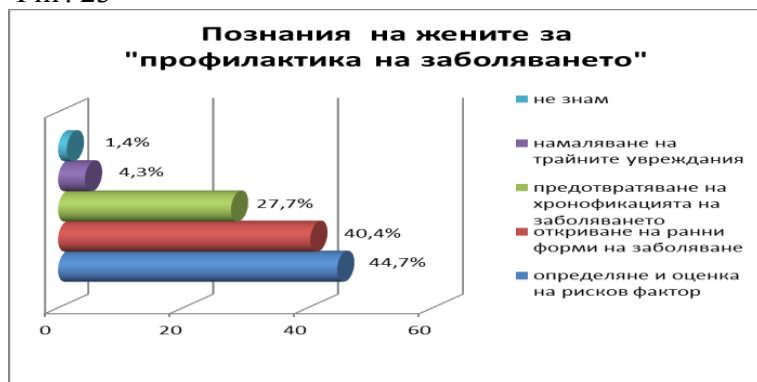
Във връзка със степента на образование на анкетираните, данните показват, че най-голям е относителният дял на анкетираните 62,4% със средно образование. Това е показателно, че за да обърне внимание на здравето си една жена все пак трябва да има някаква здравна култура и познания. По-малка, но значителна част от респондентите 37,6% са с висше образование. От изследваните лица няма такива с начално образование/0%//фиг. 22/. Можем определено да кажем, че проучените лица са достатъчно образовани за да бъдат мотивирани да повишават знанията си относно заболяването рак на маточната шийка и методите за профилактиката му.

Фиг. 22



Профилактиката в онкологичната практика цели да предотврати заболяванията и умиранията от различните форми на злокачествени новообразувания. Тя представлява обширна система от мерки, целящи ограничаване и отстраняване на факторите, водещи до поява, развитие и рецидив на рака на маточната шийка. На въпроса за “Какво според вас означава „профилактика на заболяването“?” получените резултати са представени на фиг. 23. Данните показват, че най-голям дял от жените /44,7%/ посочват, че „профилактика на заболяването“ означава определяне и оценка на рисков фактор, 40,4% отговарят, че това е откриване на ранни форми на заболяването, 27,7% - предотвратяване на хронификацията на заболяването и 4,3% - намаляване на трайните увреждания. Едва 1,4% от анкетираните в проучването не знаят нищо по въпроса. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор. Анализирайки получените резултати можем да направим извода, че преобладаващата част от изследваните лица познават същността на профилактиката на заболяването и поради тази причина оценяват необходимостта от профилактични прегледи.

Фиг. 23



В отговор на въпроса „Необходими ли са според вас профилактичните прегледи?“, резултатите са представени на фигура 24. Според получените резултати преобладаващата част от анкетираните 99,30%, считат, че профилактичните прегледи са необходими и трябва да бъдат провеждани. Това показва, че респондентите са наясно, че навременното диагностициране на рака на маточната шийка и успешното лечение на преканцерозите е възможно само чрез редовни профилактични гинекологични прегледи. Останалите 0,7% - не могат да преценят нуждата от тези прегледи.

Фиг. 24



В отговор на въпроса „Колко често ходите на профилактични гинекологични прегледи?“, значителна част от анкетираните – 39,0% посочват, че отиват на преглед веднъж на 1 година, а 29,1% отговарят, че ходят на профилактичен гинекологичен преглед веднъж на 6 месеца. Данните от направеното проучване показват, че по-голяма част от респондентите посещават гинекологичния кабинет всяка година или по-често. Прави впечатление, че повечето жени с необходимата здравна култура отделят време и внимание за този преглед. Едва 6,4% е броя на респондентите, които ходят на профилактичен преглед на повече от 3 години. Всички изследвания до днес настоятелно показват, че жените които не участват в скринингови програми или жените, чийто интервал между цитонамазките е по-голям от 3 години имат най-висок риск да развият тази болест.

Буди тревога резултатът, че $\frac{1}{4}$ от жените /25,5%/ посещават гинекологичния кабинет само при възникнал проблем /фиг. 25/. За съжаление тази картина показва, че жените много по-рядко планират профилактични прегледи при акушер-гинеколог, а болестите са тези поради които се налага посещението на лекарските кабинети.

Необходимо е да се предлагат различни програми за профилактични прегледи, които ще позволят ранното диагностициране на заболяванията и тяхното навременно лечение.

Фиг. 25



Според изследване на Научен център „Психология и здраве през 2004 година с цел проследяване как е организирана профилактиката за рак на маточната шийка в страната, на въпроса „Колко често ходите на гинекологичен преглед?“ най-голям е дела на анкетираните, които посещават гинекологичния кабинет по-рядко от веднъж на 5 години. Докато в настоящето проучване най-голям е делът на анкетираните, които ходят на гинекологичен преглед всяка година или по-често. Това е следствие от съществената промяна по отношение на отговорността за собственото здраве – преминаване от колективна към предимно индивидуална отговорност. Сложността на ситуацията в България радикално променя изискванията спрямо поведението и активността на личността в условията на новата здравна система.

От всички злокачествени заболявания само скринингът за рак на маточната шийка чрез цервикални намазки (Pap-тест) отговаря на препоръчаните от СЗО условия. Този тест е лесно приложим, удобен, безопасен и относително евтин. Той има висока специфичност (до 98.8%), т.е. способността на теста да идентифицира правилно истински здравите жени и сравнително висока чувствителност (до 85%), т.е. способността на теста да открива истински болните пациентки.

На следващият въпрос „Правили ли сте си цервикален скрининг?“, резултатите са показани на фигура 26. Получените данни от анкетното проучване показват, че близо половината от анкетираните /39,70%/ са провеждали цервикален скрининг един или два пъти в живота си. Редовно се провежда скрининговото изследване от 24,80% от респондентите. Повече от 1/3 от анкетираните - 35,20% не са изследвани, поради следните причини: от тях 11,30% посочват, че личният лекар не ги е насочил, 8,50% - не знаят за провеждане на такъв скрининг, 6,30% отговарят, че не са изследвани, защото не е задължително, 4,20% - защото редовно посещават гинеколога и 3,50% - защото не желаят. Този негативен резултат се подкрепя и от факта, че жените, които не са били скринирани, имат от 3 до 10 пъти по-висок риск да развият рак на маточната шийка. Тези резултати показват една действително лоша организация на цервикалния скрининг и само добрата информираност и тяхната активност по отношение на здравословното им състояние може да доведе до навременно откриване на заболяване. Причините за това състояние на проблема се дължат на множество социално-икономически, организационни и професионални фактори, които могат да бъдат решени само с изграждането на нова профилактична програма.

Фиг. 26



Изследване на научен център «Психология и здраве» през 2004г., показва, че само половината /49,5%/ от всички българки на възраст между 20 и 65 години са правили цитонамазка поне веднъж в живота си. Повечето специалисти отчитат, че жените попадат в здравната система, когато имат някакви симптоми. Изследването разкрива, че на половината от жените, посетили гинеколог в последните пет години, не е направена цитонамазка. Огромната роля на знанието и на информираното съгласие при взимане на цитонамазка на жената се илюстрира от факта, че след обяснение на процедурата и ползата от нея, повечето жени заявяват желание да се изследват.

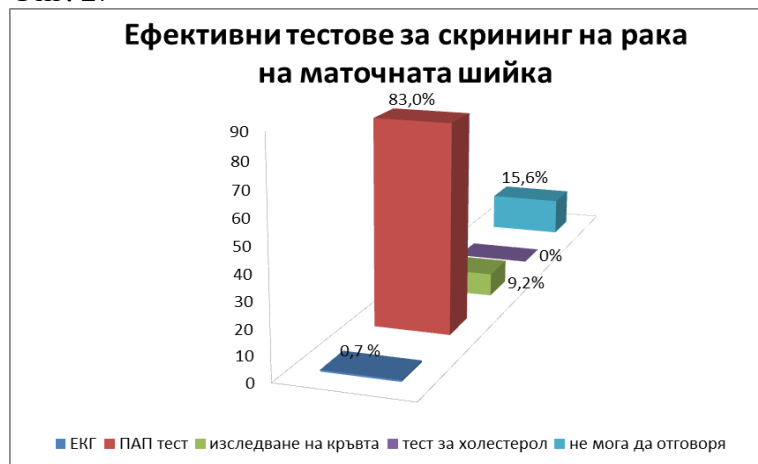
И в двете проучвания жените посочват като най-честата бариера за активно профилактично поведение личния лекар, който не им е предложил и не ги е насочил за извършване на профилактичен гинекологичен преглед с цитонамазка.

Най-ефективният и най-евтин метод за скрининг на цервикалния карцином е използването на цитонамазки. Чрез цитонамазката или ПАП теста се откриват различни промени в клетките на маточната шийка. Също така чрез него се откриват и атипични клетки, които могат да прогресират до рак.

На следващият въпрос „Кои от тестовете са ефективни за скрининг на рака на маточната шийка?“, най-висок е относителният дял на анкетираните 83,0%, които

отговарят, че това е ПАП теста или цитонамазката. В основата на скрининга е профилактичният гинекологичен преглед, съчетан с вземане на цитонамазка от маточната шийка. По-малък е дела на анкетираните 9,2%, които смятат, че това е изследване на кръвта и 0,7% - ЕКГ изследване. Останалите 15,6% от респондентите посочват, че не са наясно със скрининговите тестове за рака на маточната шийка /фиг. 27/. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор. Данните от направеното проучване показват, че нивото на знание за рака на маточната шийка и цитонамазката е определящ фактор за поведението и намеренията, свързани с посещението на профилактичен преглед.

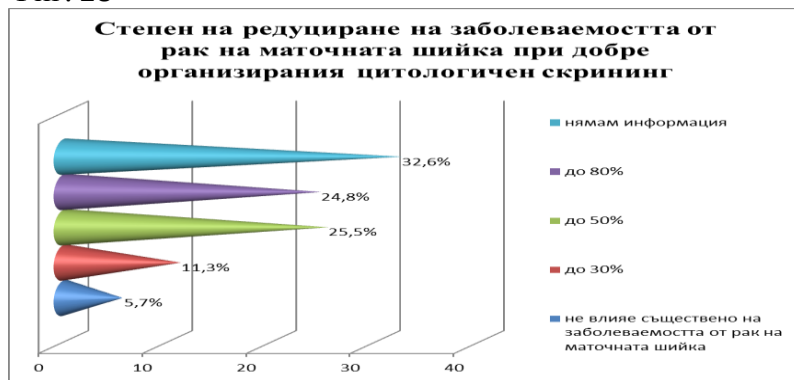
Фиг. 27



Според Международната агенция за изследване на рака добре организираният цитологичен скрининг обхващащ цялото население може да редуцира заболяемостта от рак на маточната шийка: до 50%. От събраната социологическа информация в отговор на въпроса „Според вас добре организираният цитологичен скрининг обхващащ цялото женско население може ли да редуцира заболяемостта от рак на маточната шийка?“, една четвърт от респондентите 25,5% отговарят, че им е известно, че добре организираният цитологичен скрининг може да редуцира заболяемостта от рак на маточната шийка до 50%. Следвани от 24,8% от жените, които смятат, че такъв скрининг може да намали честотата на това заболяване до 80%, 11,3% от тях посочват до 30% редуция на заболяемостта и едва 5,7% са на мнение, че организирания цитологичен скрининг не влияе съществено на заболяемостта от рак на маточната шийка. Прави впечатление, че най-голям дял от анкетираните 32,6% - нямат информация по този въпрос /фиг. 28/.

Развиването на положителни убеждения чрез специфични дейности по промоция на здравето би спомогнало за мотивирането на жените за участие в скринингови изследвания.

Фиг. 28

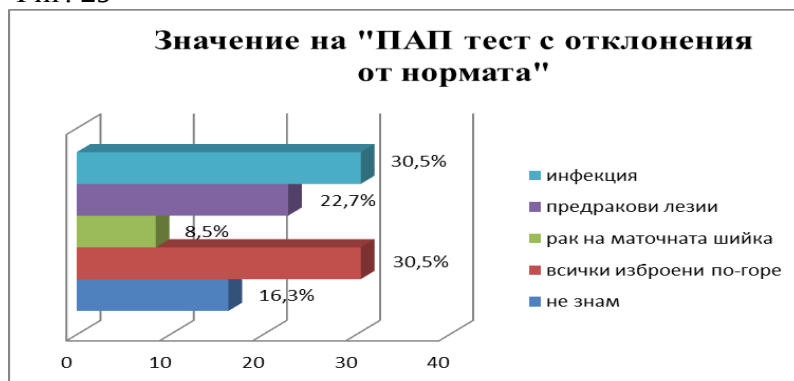


Изключително важна роля за ранното откриване на предраковите изменения на маточната шийка има цитологичното изследване. То се явява скринингов метод, чрез който се откриват жените с настъпили начални изменения на плоския и цилиндричен епител на маточната шийка. ПАП тест (цитонамазка) с отклонения от нормата може да означава много неща – от банална инфекция до предракова лезия (дисплазия) и рак на маточната шийка. Отговорът на цитопатологичната лаборатория се придържа към системата за оценка "групи по Papanicolaou" (Pap) или аббревиатура по системата "Bethesda". Отговорът съдържа описание на находката (не само група по Papanicolaou или аббревиатура по Bethesda).

На въпроса „Какво означава „ПАП тест с отклонения от нормата“, 30,5% от анкетираните отговарят, че означава инфекция. Значителна, но по-малка част от анкетираните 22,7% посочват, че това означава предракови лезии, а 8,5% смятат, че означава рак на маточната шийка. Една трета от анкетираните 30,5% посочват, че „ПАП тест с отклонения от нормата“ включва всички изброени по-горе /инфекция, предракови лезии и рак на маточната шийка/. Резултатите показват, че голяма част от изследваните лица имат познания за значението на „ПАП тест (цитонамазка) с отклонения от нормата“, но те не са достатъчни. По-малка част от жените - 16,3% отговарят, че не са наясно с този въпрос /фиг. 29/. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Анализът показва, необходимостта от обучение на жените за ползата и резултатите от цитодиагностиката. Резултатите от цитонамазката дават възможност на лекаря да предприеме последващи действия за ограничаване на последствията от инфекцията. Ако жената има симптоматика или резултатът от цитонамазката показва отклонения от нормата, лекуващият лекар ще прецени какъв метод може да се приложи, за да се уточни или постави диагнозата.

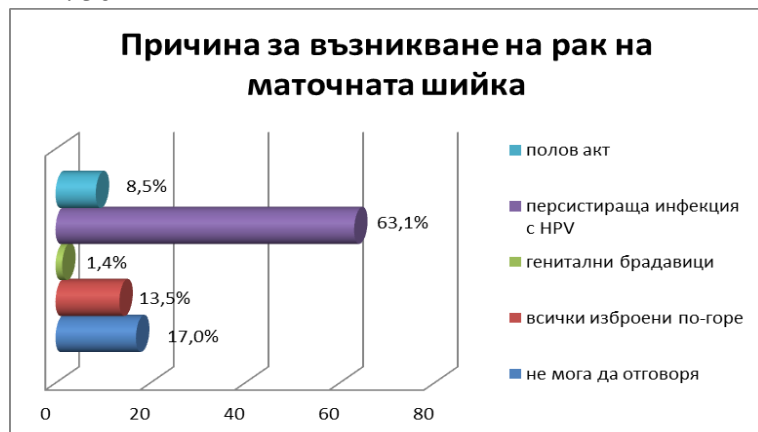
Фиг. 29



Съвременните схващания за появата на предраковите изменения на маточната шийка се основават на добре аргументирана онковирусна теория. Етиологията на цервикалният карцином е в пряка връзка с HPV инфекция. Персистиращата инфекция с HPV е пусков механизъм за развитието на предрак и рак на маточната шийка.

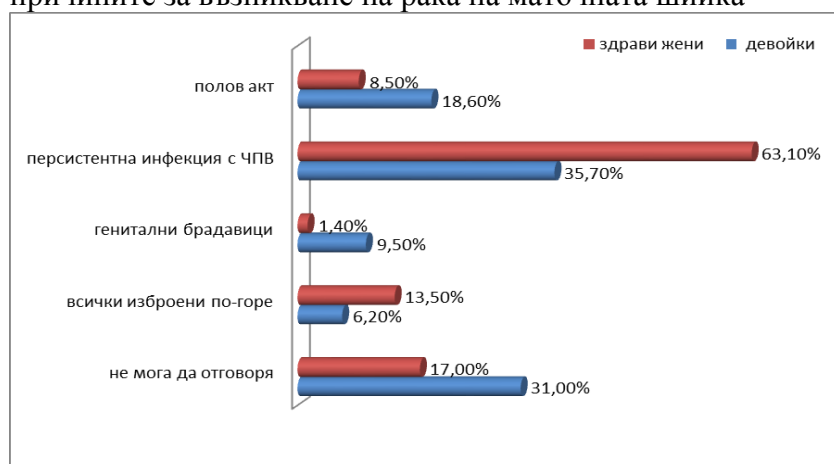
На въпроса „Коя е причината за възникване на рака на маточната шийка?“, повече от половината от анкетираните 63,1% посочват персистираща инфекция с HPV, което означава, че им е известна причината за заболяването. По-малка част от респондентите 8,5% отговарят, че причина за заболяването е половия акт. Това се подкрепя от факта, че HPV вирусът се среща много често и се разпространява лесно при интимен и сексуален контакт. Според 1,4% от жените - това са генитални брадавици, а за 13,5% - всички изброени по-горе /полов акт, персистираща инфекция с HPV и генитални брадавици/. Прави впечатление, че близо 1/5 от жените 17,0% не са наясно с причината за възникване на рака на маточната шийка, което дава повод да се обмисли въпроса с въвеждане на информационни кампании за същността на HPV инфекциите и последиците от тях /фиг. 30/. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Фиг. 30



Има статистически значими разлики между знанията на девойките и здравите жени относно причините за възникване на рака на маточната шийка. Според девойките преобладаващи причини са половия акт / $p=0,009$ / по Pearson Chi-Square и генитални брадавици / $p=0,001$ / по Fisher's Exact Test, а според жените - персистиращата инфекция с HPV / $p=0,000$ / по Pearson Chi-Square и всички изброени по-горе / $p=0,020$ //фиг. 31/. Тези резултати показват, че жените за разлика от девойките са по-добре информирани за причината за възникване на заболяването. Човешкият папиломен вирус се приема за основна причина за развитието на рака на маточната шийка. На отговор „не мога да отговоря“ също има статистически значима разлика / $p=0,003$ / по Pearson Chi-Square /фиг./. Това показва, че девойките нямат необходимите знания за причините за възникване на рака на маточната шийка в сравнение с жените и дава повод да се обмисли въпросът за въвеждане на образователни профилактични програми относно злокачествените новообразувания като цяло още в училище.

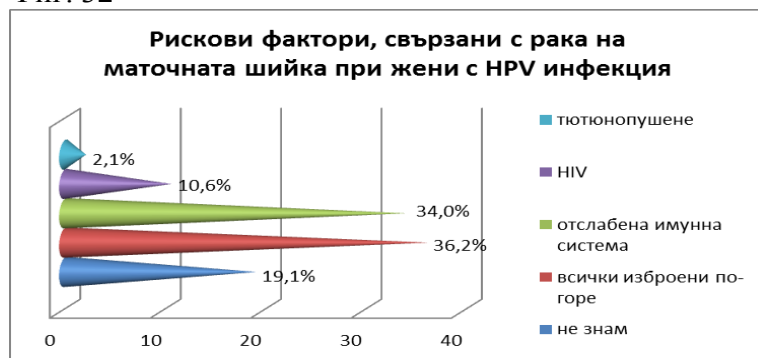
Фиг. 31. Сравнителен анализ между знанията на девойките и здравите жени относно причините за възникване на рака на маточната шийка



Развитието на карцинома на маточната шийка се влияе и от типични за повечето видове рак рискови фактори, които отслабват имунната защита на организма като: тютюнопушене, ултравиолетова радиация, бременността, дефицит на фолиева киселина, отслабена имунна система, в резултат на HIV инфекция, лечение с някои лекарства и други.

На въпроса „Кои са рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка при жени с HPV инфекция?“, най-висок дял от анкетираните 34,0% посочват, отслабената имунна система, 10,6% - HIV инфекция, а 2,1% - тютюнопушенето. Значителна част от жените 36,2% отговарят, че са всички изброени по-горе рискови фактори. Близо 1/5 от респондентите 19,1% отговарят, че не са запознати с рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка, което показва, че независимо, че тези кофактори са известни е необходимо още по-задълбочено разясняване на значението им за заболяването /фиг. 32/. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

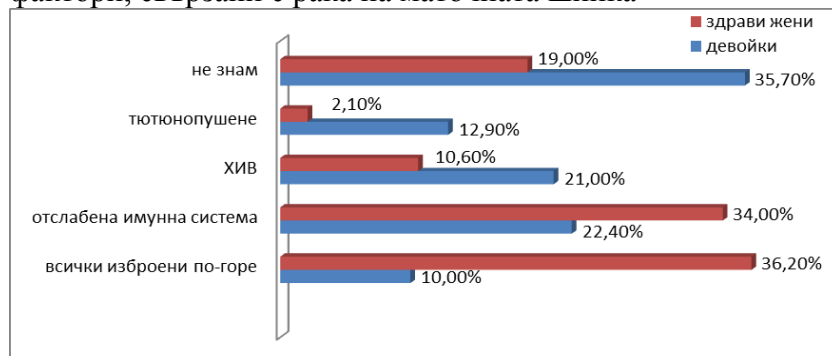
Фиг. 32



Анализът показва статистическа значимост между девойки и здрави жени, относно рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка. Момичетата посочват тютюнопушенето / $p=0,000$ / по Fisher's Exact Test и HIV / $p=0,011$ / като най-чести рискови фактори, докато жените - отслабена имунна система / $p=0,016$ / и всички изброени по-горе / $p=0,000$ / по Pearson Chi-Square /фиг. 33/. Има статистически значима разлика между отговор „не знам“ между двете групи / $p=0,001$ / по Pearson Chi-Square, което означава, че девойките за разлика от жените не са информирани за рисковите

фактори свързани със заболяването. Този резултат поражда необходимостта от адекватна здравна просвета на подрастващите момичета относно рисковите фактори свързани с рака на маточната шийка, които могат да се елиминират до известна степен.

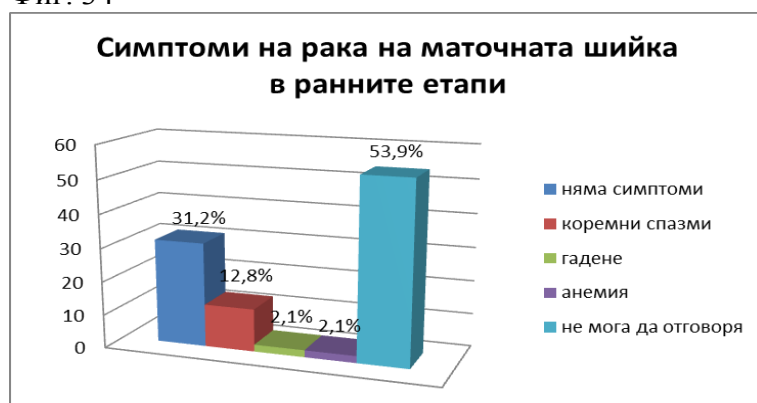
Фиг. 33. Сравнителен анализ между девойки и здрави жени относно рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка



В началото заболяването обикновено е асимптомно. В някои случаи пациентките имат нехарактерни гинекологични оплаквания от засилено влагалищно течение или неправилно кървене. Практически най-важният признак е контактното кръвотечение, което за съжаление не е ранен симптом.

На следващият въпрос „Какви са симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи?“ са получени интересни резултати, показани на фиг. 34. Близко 1/3 от жените 31,2% отговарят, че когато рака на маточната шийка е в ранен етап – липсват симптоми, което показва тяхната добра информираност за клиниката на заболяването. Според 12,8% ранни симптоми на заболяването са коремните спазми. По равен брой от анкетираните 2,1% посочват, че това са гаденето и анемията. Независимо, че този факт е известен, повече от половината от анкетираните 53,9% не могат да посочат какви са симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи. Този негативен резултат показва, че жените не търсят информация за заболяването, докато не се сблъскат сами с него или не са потърпевши техни близки хора. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

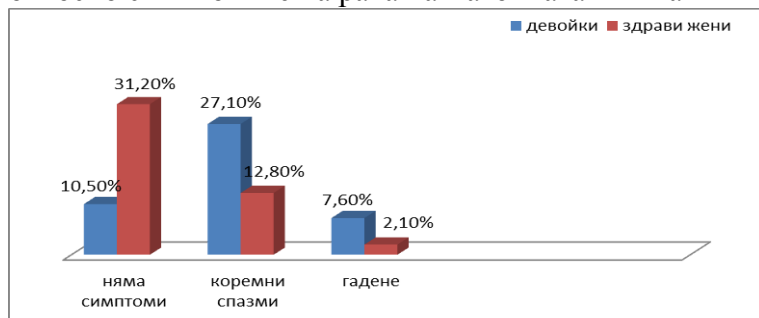
Фиг. 34



Съществуват статистически значими разлики между информираността на девойки и здрави жени относно симптомите на рака на маточната шийка. Според жените в началото на заболяването - липсват симптоми $/p=0,000/$ по Pearson Chi-Square, докато според девойките ранни симптоми са коремните спазми $/p=0,001/$ по Pearson Chi-Square

и гаденето $/p=0,030/$ по Fisher's Exact Test /фиг. 35/. Прави впечатление, че девойките нямат знания относно същността и симптоматиката на заболяването и затова е необходимо Министерството на образованието, младежта и науката да оказва съдействие чрез регионалните инспекторати по образованието за провеждане на информационни кампании в училищата по въпросите за рака на маточната шийка.

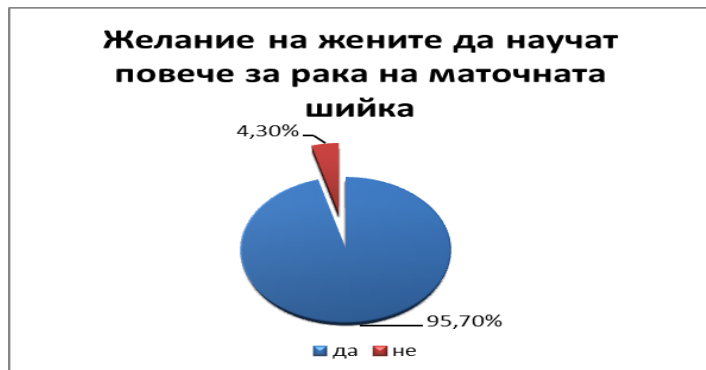
Фиг. 35. Сравнителен анализ между информираността на девойки и здрави жени относно симптомите на рака на маточната шийка



Няма статистическа значимост по отношение на анемията като симптом. По отношение на липсата на информация за симптоматиката на рака на маточната шийка също няма статистически значима разлика.

От събраната социологическа информация в отговор на въпроса “Бихте ли желали да научите повече за рака на маточната шийка?“, резултатите са представени на фигура 36.

Фиг. 36

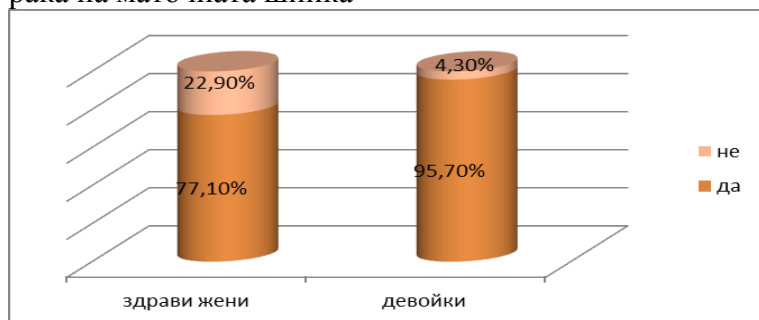


Най-висок е относителният дял на анкетираните 95,7%, които желаят да научат повече за рака на маточната шийка и възможностите за профилактиката му. Това означава, че жените проявяват интерес и имат потребност от получаване на допълнителна информация от акушерка за предпазване от рака на маточната шийка. Категорично отрицателен отговор дават едва 4,3% от респондентите.

Анализът показва статистическа значимост между желанието на девойките и здравите жени да научат повече за рака на маточната шийка $/p=0,000/$ по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 37/. Това показва, че девойките се интересуват и имат желание да научат повече за рака на маточната шийка. Именно тук ролята на акушерката е от голямо значение относно информирането на подрастващите момичета по въпросите за рака на маточната шийка и неговата профилактика.

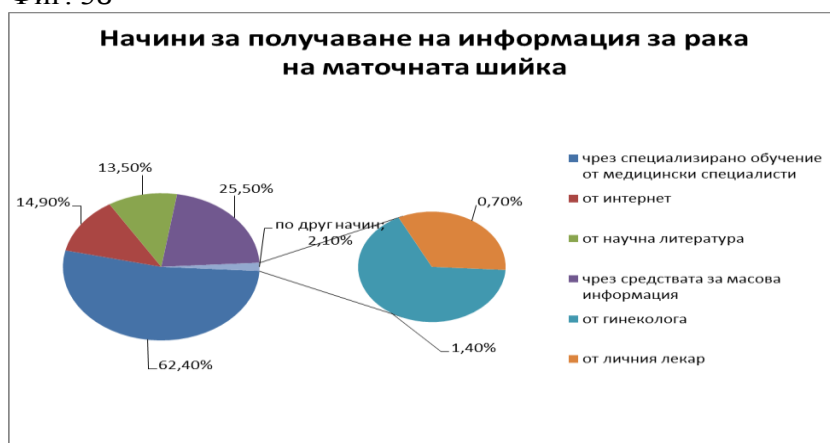
Установяват се статистически значими разлики между двете групи проучени лица относно отговор „не“ / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square. Прави впечатление, че жените считат, че имат достатъчно познания за рака на маточната шийка и не се нуждаят от допълнителна информация.

Фиг. 37. Зависимост между желанието на девойки и здрави жени да научат повече за рака на маточната шийка



Основен момент при решението на въпроса „По какъв начин желаете да получите повече информация относно профилактиката на рака на маточната шийка?“, има значение това доколко си информиран и от къде е твоята информация за профилактиката на онкологичните заболявания на женската полова система. В нашето съвремие, с безброй източници на информация, е трудно да се прецени коя информация е вярна и достатъчно достоверна. Източниците на информация са разнообразни и по различен начин въздействащи и ефективни, представени на фиг. 38. Според получените резултати, най-висок е относителният дял на жените 62,40%, които предпочитат специализираното медицинско обучение, като начин за информиране относно рака на маточната шийка и неговите последици. Това означава, че най – подходящо е да се проведе беседа с медицински специалист – акушерка. Личният контакт е предпочитана форма за получаване на информация, тъй като въздействие оказват както вербалната, така и невербалната информация, интонацията и емоционалното взаимодействие между разговарящите лица.

Фиг. 38

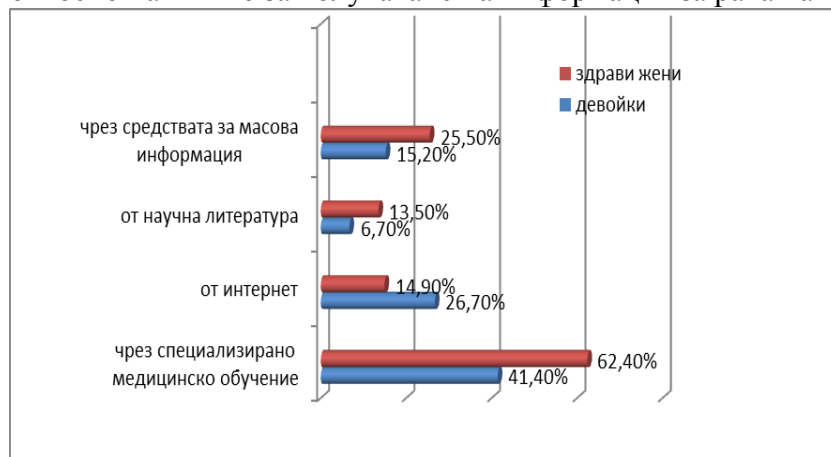


С процесите на глобализация и развитие на технологиите хората имат бърз и свободен достъп до информация чрез различните видове медии – телевизия, вестници, списания, радио и интернет, затова ¼ от анкетираните 25,50% ги посочват като основен източник на информация. Чрез механизма на обогатяването и усъвършенстването на

жизнената среда масовите комуникации заемат все по-голям дял в усвояването на социалния опит и изграждане на нагласи у човека към обществото. Освен това те разширяват познавателният кръгзор на човека и спомагат за отвлечането му от „сивото“ ежедневие, за неговото пренасяне в света на хумора, на забавната музика и спорта, на фантастичното и необикновеното. По-малка част от жените 14,90% - предпочитат да използват интернет. Според 13,50% от жените източник за получаване на бърза, точна и конкретна информация за заболяването е специализираната научна литература. Едва 2,10% от анкетираните посочват други начини за получаване на информация като: 1,40% предпочитат да бъдат информирани от специалист-гинеколог и 0,70% - от личния си лекар. Личните лекари, гинеколозите и акушерките могат значително да допринесат за информирането на жените за рака на маточната шийка и методите за неговата превенция. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Установиха се статистически значими разлики в мнението на девойки и здрави жени по отношение на начините за получаване на информация за рака на маточната шийка. Според жените от източниците на информация към които се обръщат най-често са: специализирано медицинско обучение / $p=0,000$ /, следвано от средствата за масова информация / $p=0,017$ /, интернета / $p=0,009$ / и научната литература /0,032/ по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 39/. За разлика от тях девойките предпочитат специализираното медицинско обучение, интернета, мас-медийте и научната литература. Представеният анализ показва, че и при двете групи изследвани лица основното предпочитание е в полза на специализираното медицинско обучение, провеждано от опитен медицински специалист - акушерка.

Фиг. 39. Сравнителен анализ между предпочитанията на девойки и здрави жени относно начините за получаване на информация за рака на маточната шийка



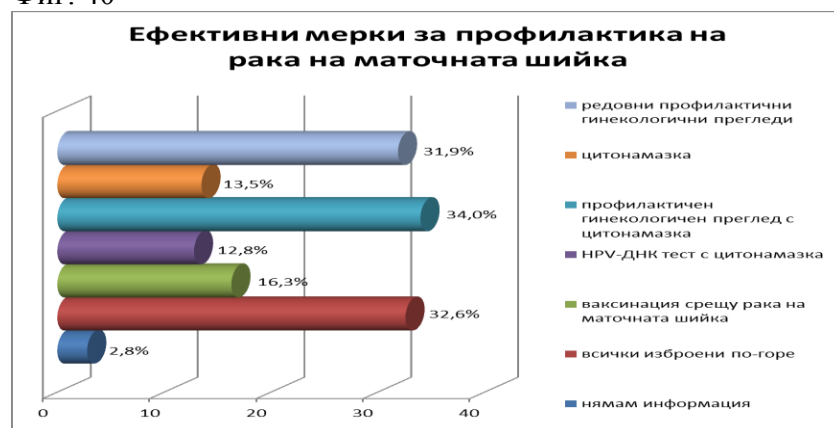
Не се наблюдава статистически значимо различие между мнението на девойки и здрави жени относно другите начини за получаване на информация за рака на маточната шийка.

На въпроса „Какво според вас трябва да включват мерките за профилактика на рака на маточната шийка, за да са ефективни?“, повече от 1/3 от анкетираните/34%/, смятат, че най-ефективен е профилактичният гинекологичен преглед с цитонамазка, а 31,9% отговарят, че това са само профилактичните гинекологични прегледи. Профилактичният гинекологичен преглед е насочен към откриване на морбидни и преморбидни състояния на женската репродуктивна система с основен акцент върху скрининга за рак на маточната шийка. Профилактиката на рака на маточната шийка се

възприема единствено като част от рутинния профилактичен гинекологичен преглед. Цитонамазката /изследването, което е основният начин за предотвратяване на това заболяване/ не се идентифицира като отделно изследване със собствени цели и функции и затова то е посочено само от 13,5% от жените-респонденти. Възможно е да се направи и друго изследване заедно с цитонамазката, което да определи дали има активна инфекция с HPV. Така нареченият HPV-ДНК тест, който се счита за най-ефективен според 12,8% от анкетираните. Според 16,3% от изследваните лица най-ефективна е ваксинацията срещу рака на маточната шийка. С приложението на ваксините срещу HPV се цели предпазване на младите момичета и жените от развитие на персистираща инфекция (над 6-12 месеца) с онкогенни типове на човешките папиломавируси (HPV), която се явява задължителен, етиологичен фактор за развитие на рак на маточната шийка. Една трета от респондентите 32,6% смятат, че за да бъде ефективна профилактиката на рака на маточната шийка трябва да включва всички изброени по-горе мерки за осъществяването ѝ, а те са: редовни профилактични гинекологични прегледи с цитонамазка, HPV тест на Дайджин и ваксинация. Едва 2,8% посочват, че не са наясно с мерките за профилактика и тяхната ефективност. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор /фиг. 40/.

Въпреки широките възможности за здравна информираност /научно-популярна литература, лекарски консултации, специализирани сайтове в Интернет, медийни кампании и други/ мерките за предпазване от рака на маточната шийка са недостатъчни, което се доказва от лавинообразното му разпространение.

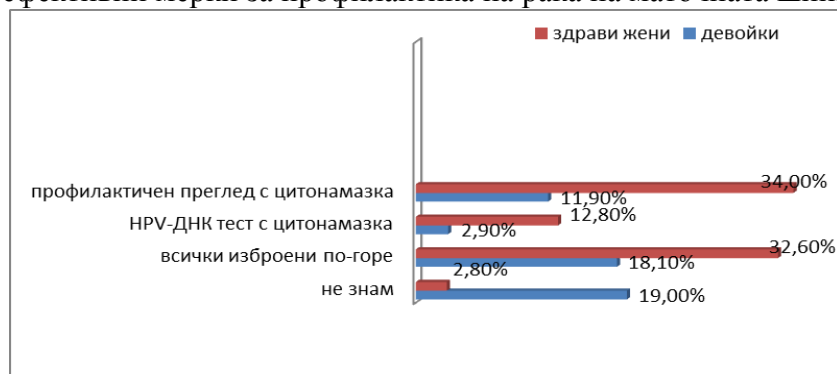
Фиг. 40



Има статистически значими разлики между познанията на двете групи проучени лица относно следните методи за профилактика: профилактичния гинекологичен преглед с цитонамазка / $p=0,000$ /, HPV-ДНК тест с цитонамазка / $p=0,000$ / и всички изброени /редовните профилактични прегледи, цитонамазката, ваксинацията срещу рака на маточната шийка и HPV-ДНК тест с цитонамазка / $p=0,002$ / по критерия Pearson Chi-Square. Резултатите показват, че според здравите жени най-ефективен метод за профилактика на рака на маточната шийка е профилактичния преглед с цитонамазка, следван от всички посочени мерки за осъществяването ѝ и HPV-ДНК тест с цитонамазка. В сравнение с тях деvojките смятат, че за да бъде ефективна профилактиката на рака на маточната шийка, тя трябва да включва всички изброени по-горе /редовните профилактични прегледи, цитонамазката, ваксинацията срещу рака на маточната шийка и HPV-ДНК тест с цитонамазка/, следвани от профилактичния преглед с цитонамазка и HPV-ДНК теста /фиг. 41/.

По отношение на отговор „не знам“ също има статистически значима разлика между двете групи изследвани лица / $p=0,000$ / по критерия Fisher's Exact Test, което показва, че девойките в сравнение с жените, не са достатъчно запознати със значимостта на профилактичните мероприятия при рака на маточната шийка. В това отношение неопенима помощ и съдействие по въпросите на профилактиката на рака на маточната шийка девойките могат да получат от добре обучена акушерка.

Фиг. 41. Сравнителен анализ между познанията на девойки и здрави жени относно ефективни мерки за профилактика на рака на маточната шийка

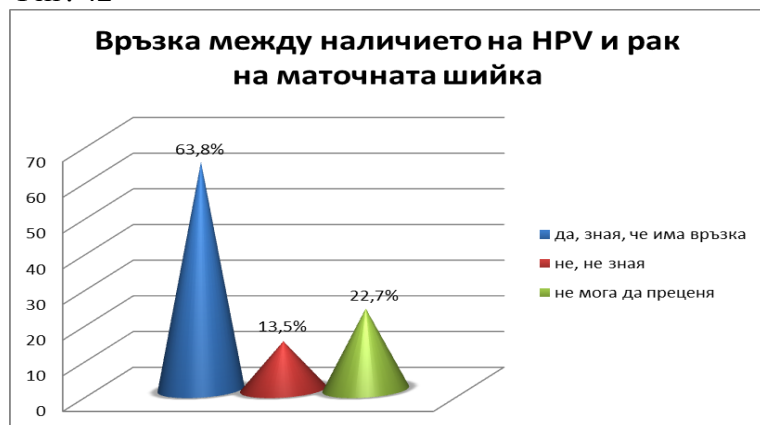


Анализът показва, че няма статистически значими разлики между познанията на девойки и здрави жени относно редовните профилактични прегледи, цитонамазката и ваксинацията срещу рака на маточната шийка като ефективни мерки за профилактика на рака на маточната шийка.

Големият напредък на онковирусологията показва убедително, че в цервикалната онкогенеза основна роля играе хроничната инфекция с HPV. Значимостта на HPV инфекцията се определя от факта, че от регистрираните ежегодно в света нови пациентки с рак на маточната шийка, връзката с HPV се открива в повече от 50% от случаите.

В отговор на въпроса за „Според вас съществува ли връзка между наличието на HPV /човешки папиломен вирус/ и рак на маточната шийка?“, представените резултати са отразени на фигура 42.

Фиг. 42



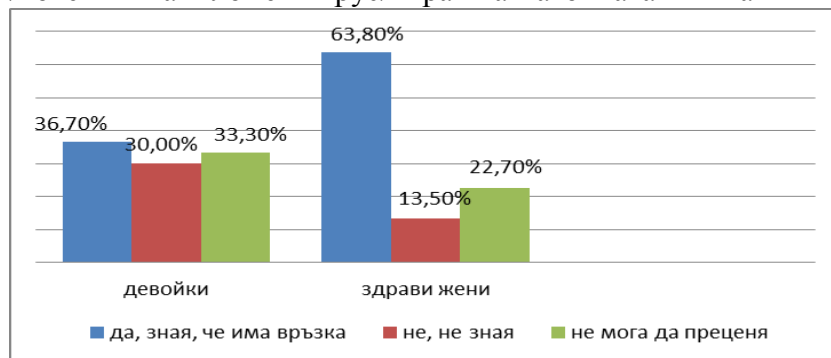
Повече от половината от анкетираните 63,8% знаят, че съществува връзка между HPV /човешки папиломен вирус/ и рака на маточната шийка. Инфекцията с HPV е необходимо условие за развитието на рак на маточната шийка. Малка част от

респондентите 13,5% смятат, че не съществува такава зависимост. Около 1/5 от изследваните лица /22,7%/ нямат информация. Този резултат би трябвало да насочи вниманието ни към необходимостта от информационни кампании за риска от папиломавирусна инфекция и рак на маточната шийка сред жените.

Съществува статистически значима разлика между мненията на девойки и здрави жени, за наличието на връзка между HPV и рак на маточната шийка/ $p=0,000$ /. Резултатите потвърждават, че жените имат информация за наличието на връзка между HPV и рак на маточната шийка в сравнение с девойките. Има статистическа значимост и между изследваните лица, които са на мнение, че няма такава връзка / $p=0,000$ /. Това означава, че девойките за разлика от жените, считат, че не съществува такава зависимост. На отговор „не мога да преценя“ между девойки и здрави жени също има статистически значима разлика / $p=0,031$ / по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 43/. Този резултат показва, че девойките в сравнение с жените не са информирани за наличието на връзка между HPV и рака на маточната шийка.

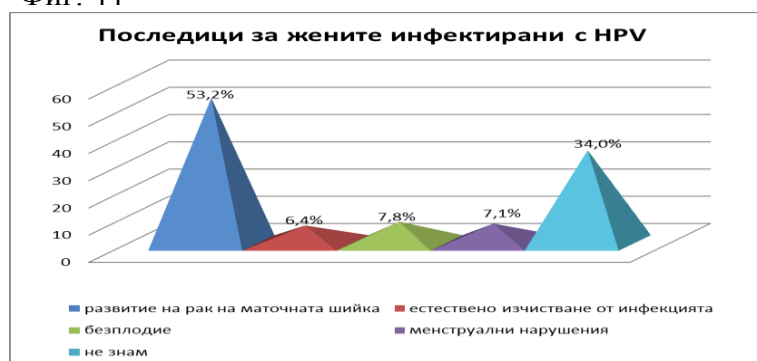
Необходимо е разработване, издаване и разпространение на обучителни материали за HPV инфекцията, рака на маточната шийка и тяхната връзка.

Фиг. 43. Зависимост между мнението на девойки и здрави жени за връзка между HPV /човешки папиломен вирус/ и рак на маточната шийка



Инфекцията с HPV е локална и протича с многократно самоочистване и реинфектиране, поради липса на надежден постинфекциозен имунитет. На въпроса „Какво става в повечето случаи с жени инфектирани с HPV?“, резултатите са представени на фигура 44. Данните показват, че едва 6,4% от жените са на мнение, че инфектирането с HPV води до естествено изчистване от инфекцията. Висок процент от сексуално активните жени се заразяват с HPV/сексуално-трансмисивен път/, но в 90% от случаите настъпва спонтанна ерадикация на вирусната инфекция в рамките на няколко месеца/в отделни случаи до две години/.

Фиг. 44



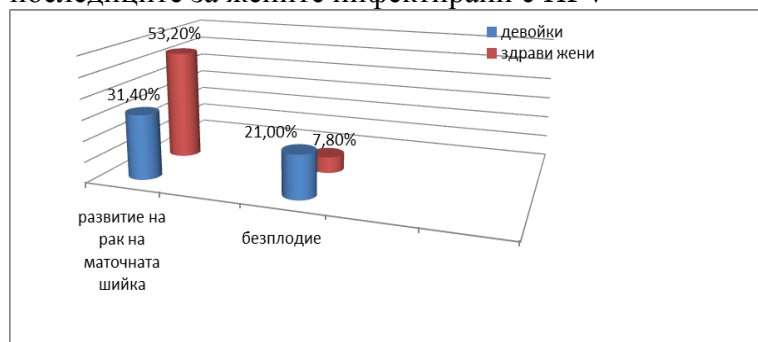
Повече от половината от анкетираните 53,2% отговарят, че инфектирането с HPV води до развитие на рак на маточната шийка, 7,8% смятат, че това води до безплодие и 7,1% - до менструални нарушения. Значителна част от анкетираните 34,0% не са запознати с последиците за жените инфектирани с HPV. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Анализът показва статистическа значимост между осведомеността на девойки и здрави жени, които считат, че последиците за жените инфектирани с HPV са развитие на рак на маточната шийка $/p=0,000/$ и безплодие $/p=0,001/$ по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 45/. Този резултат показва, че според здравите жени най-честата последица е развитие на рак на маточната шийка, а според девойките - безплодието.

Подходящо е да се запознаят жените с превантивните и профилактични действия за предотвратяване на заразяване със сексуално-трансмисивните инфекции.

Няма статистически значими разлики в знанията на девойки и здрави жени относно отговори „естествено изчистване от инфекцията“, „менструални нарушения“ и „нямат информация“.

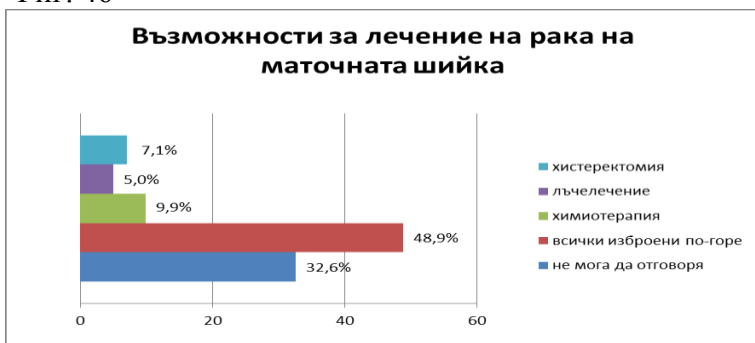
Фиг. 45. Сравнителен анализ между осведомеността на девойки и здрави жени за последиците за жените инфектирани с HPV



Лечението на карцинома на маточната шийка е комплексно и включва три основни метода – оперативен, лъчетерапевтичен и химиотерапия. В зависимост от състоянието и стадия на заболяването, лечението може да приключи само с операция, но понякога се налага да се приложи повече от един терапевтичен метод. Според правилата за добра медицинска практика диагностично-терапевтичният план при всеки конкретен болен се изготвя от екип специалисти/онкологичен комитет/.

На въпроса „Какви са възможностите за лечение на рака на маточната шийка?“, резултатите са представени на фигура 46.

Фиг. 46



Според получените резултати почти половината от анкетираниите 48,9% отговарят, че най-ефективно е лечението включващо - хистеректомията, лъчелечението и химиотерапията, което показва тяхната добра информираност относно възможностите за лечение на рака на маточната шийка. По-малка част от респондентите 7,1% посочват само хистеректомията като метод за лечение. Хирургичният метод/хистеректомията/ цели отстраняване на първичният тумор и най-близките лимфни възли. Обема на операцията зависи от големината на тумора и опитността на хирурга. Според 5,0% отговарят, че е лъчелечението, а 9,9% - химиотерапията. Лъчетерапията е локално лечение с високо-енергийни рентгенови лъчи, които точково атакуват зоните на евентуални неунищожени ракови клетки. Тези лъчи действат смъртоносно на ДНК-структурите на раковите клетки, като не им позволяват деление. Химиотерапията е лекарствено лечение с противотуморни медикаменти, които имат за цел да спрат деленето на раковата клетка. Една трета от анкетираниите 32,6% не са наясно с възможностите за лечение на рака на маточната шийка. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираниите са давали повече от един отговор.

Своевременното откриване на рака в най-ранните му стадии и правилно проведеното лечение водят до почти 100% излекуване. Още по-добре е ако се открият и лекуват онези преинвазивни изменения и състояния, които могат да доведат до рак. Положителен отговор на въпроса „Според вас предраковите заболявания и най-ранни форми на рака на маточната шийка могат ли да бъдат излекувани напълно и да не доведат до развитие на заболяването?“ са посочили преобладаващата част от анкетираниите 76,6%. Това означава, че изследваните лица са запознати, че колкото по-рано се открие ракът на маточната шийка, толкова по-успешно ще бъде лечението. По-малка част от жените 14,2% не са запознати с този въпрос и едва 9,2% смятат, че предраковите заболявания и най-ранни форми на рака на маточната шийка не могат да бъдат излекувани напълно /фиг. 47/.

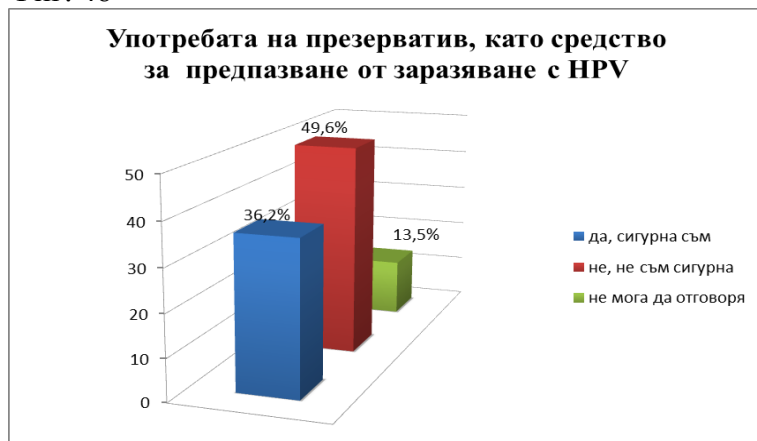
Фиг. 47



Основна роля при профилактиката на инфекциите, причинени от HPV имат здравната просвета и спазването на строга лична хигиена. Използването на презервативи намалява риска от заразяване с HPV, но не предпазва напълно.

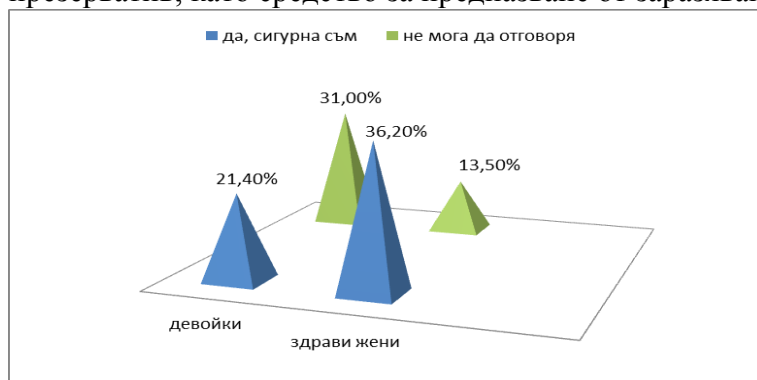
На въпроса „Според вас презервативът предпазва ли напълно жената от предаване на причинената от този вирус /HPV/ инфекция?“, почти половината от анкетираниите 49,6% смятат че, презерватива не е надеждно средство за предпазване от заразяване с HPV. По-малка, но значителна част от анкетираниите 36,2% отговарят, че презерватива е надеждно средство срещу заразяване с HPV. Няма информация за използването на презерватива като ефикасен за защита от инфекция с HPV – 13,5% от респондентите /фиг. 48/.

Фиг. 48



Установява се статистически значима разлика между мненията на девойки и здрави жени относно употребата на презерватива като надеждно средство $/p=0,002/$. Това означава, че според жените презерватива предпазва напълно от заразяване с HPV инфекция. Има статистически значима разлика и на отговор „не мога да отговоря“ между изследваните лица $/p=0,000/$ по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 49/. Прави впечатление, че девойките не са достатъчно запознати с употребата на презерватива за предпазване от HPV инфекция и се нуждаят от допълнителни разяснения от медицински специалист.

Фиг. 49. Зависимост между мнението на девойки и здрави жени относно употребата на презерватив, като средство за предпазване от заразяване с HPV



Няма статистически значима разлика между двете групи отговорили, че презерватива не е надеждно средство.

Изследването за установяване на хронична инфекция с човешки папиломен вирус представлява ефективен метод за профилактика на рака на маточната шийка.

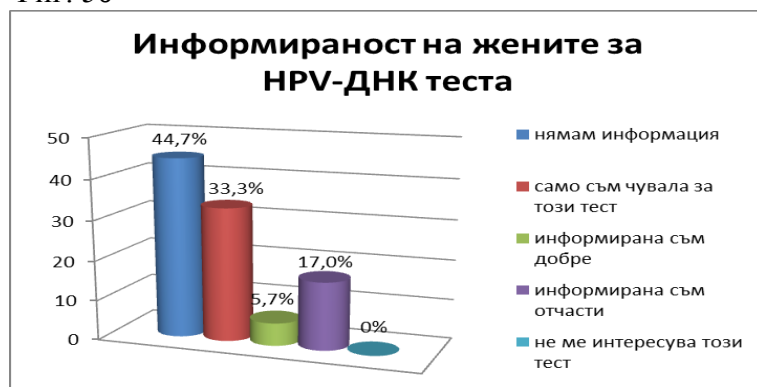
Използването на HPV типизиране предлага възможност за повишена чувствителност на цитологичния скрининг по ПАП и е оценен като потенциално начално скринингово средство.

Препоръчва се на всяка жена над 30 годишна възраст да си направи HPV-ДНК тест. При отрицателен HPV-ДНК тест и нормална цитонамазка, водещите международни специалисти препоръчват безопасното удължаване на скрининговия интервал до 3-5 години.

По отношение на въпроса за „Каква информация имате за HPV-ДНК тест за установяване на носителство на папиломния вирус?“ са получени интересни резултати,

представени на фигура 50. Според получените резултати, най-голям е относителният дял на анкетираните – 44,7%, които нямат никаква информация за теста. Една трета от респондентите 33,3% - само са чували за него, а 17,0% - имат информация, макар и недостатъчна. Едва 5,7% посочват, че са добре информирани. Тези резултати ни насочват към необходимостта от провеждане на информационни кампании сред здравите жени относно възможностите на съвременните вирусологични технологии.

Фиг. 50



Има статистически значима разлика между девойки и здрави жени, които имат информация за HPV-ДНК теста отчасти / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square, което показва, че здравите жени имат информация за този тест, макар и недостатъчна. Установява се статистически значима разлика и между изследваните лица, които не се интересуват от този тест / $p=0,024$ / по критерия Fisher's Exact Test /фиг. 51/. Това означава, че девойките, поради липса на информация, не проявяват интерес към този тест.

Фиг. 51. Зависимост между информираността на девойки и здрави жени относно HPV-ДНК теста за установяване на носителство на папиломния вирус



Няма статистически значими разлики между двете групи, които само са чували за този тест, тези, които нямат информация и тези които са информирани добре.

Смисълът на имунизациите е да се създаде в организма на човека специфичен имунитет срещу определено инфекциозно заболяване с висок контагиозен индекс. Заболяванията, които имат висок контагиозен индекс, протичат в по-малки или по-големи епидемии или дори пандемии и могат да причинят трайни увреждания в организма на болния или дори смърт. За предпазване на гражданите от заразни болести се правят задължителни имунизации. Министърът на здравеопазването определя с наредба лицата, които подлежат на имунизации, както и реда, начина и сроковете за

извършване на задължителни планови имунизации и реимунизации, включени в имунизационния календар на Република България; целеви имунизации и реимунизации, които се извършват по специални показания и препоръчителни имунизации /чл. 58 от Закон за здравето/.

На въпроса дали са ви правени всички задължителни имунизации, най-голям брой от анкетираните 80,90% отговарят, че са имунизирани, което вероятно се дължи на задължителността на ваксинациите по Имунизационния календар на България. По-малък относителен дял от изследваните лица 13,50% - не са запознати относно извършените им имунизации. Едва 5,70% посочват, че не са им правени задължителните имунизации, защото: 4,30% от тях нямат отговор за това и по равен брой 0,70% отговарят, че имат хронично заболяване и че не са достатъчно информирани за ваксините /фиг. 52/.

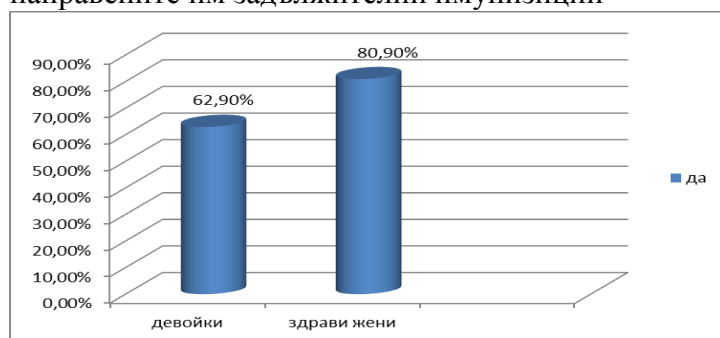
Фиг. 52



Има статистически значима разлика между информираността на девойки и здрави жени за направените им задължителни имунизации / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 53/. Прави впечатление, че жените в сравнение с девойките са по-информирани за направените им задължителни имунизации. Това различие се обяснява с възрастта и информираността на двете групи анкетирани.

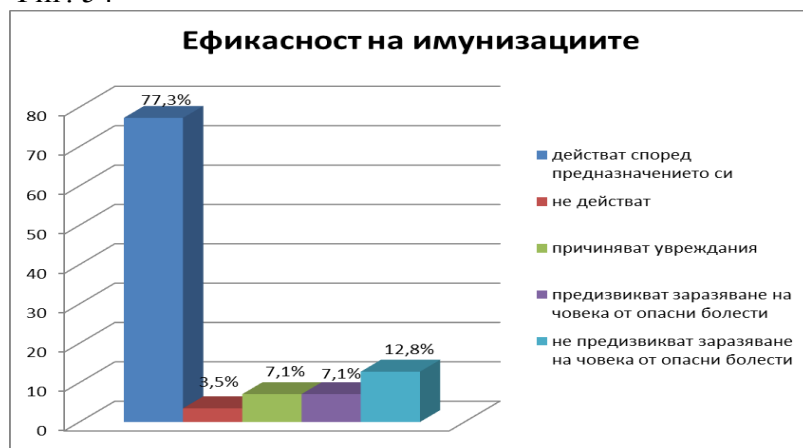
Няма статистическа значимост между двете групи изследвани лица, които са посочили, че не са им направени задължителните имунизации и тези, които не са наясно по този въпрос.

Фиг. 53. Зависимост между информираността на девойки и здрави жени за направените им задължителни имунизации



Ваксините, както и всяко друго лекарство могат да имат странични и нежелани ефекти, могат да доведат до някои усложнения, но продължителната практика в световен мащаб категорично е доказала, че ползата от тях както за отделния индивид, така и за обществото като цяло е многократно по-голяма, ако се спазват стриктно правилата за имунизиранието. Получените резултати относно мнението на анкетираните за ефикасността на имунизациите са представени на фигура 54.

Фиг. 54



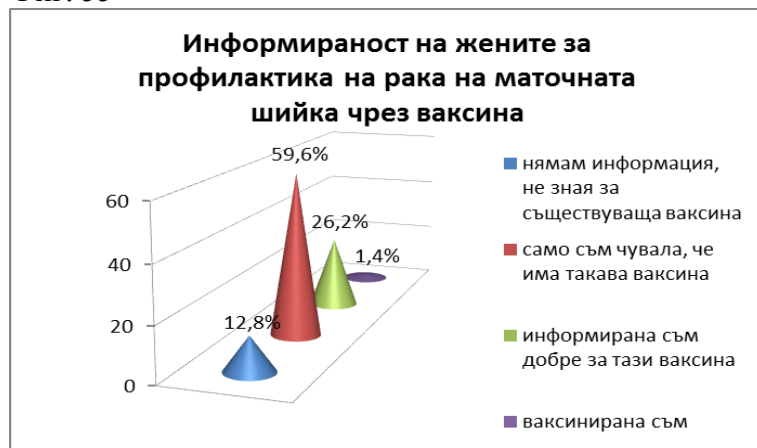
От направеното проучване става ясно, че най-висок е относителният дял на анкетираните 77,3%, които смятат, че ваксините действат според предназначението си. По-малък е относителният дял на респондентите 12,8%, които отговарят, че ваксините не предизвикват заразяване на човека от опасни болести. Тези резултати показват, че преобладаващата част от анкетираните считат, че ваксините са ефикасни и действат според предназначението си.

Според националният консултант по микробиология /проф. Т. Кантарджиев/ съвременните ваксини не могат да разболяват, защото не съдържат микроби във вида, в който съществуват в естествената си среда. Те съдържат многократно обработвани или изкуствено създадени по тяхно подобие частици, които не могат да причинят зараза.

По-равен брой от жените 7,1% посочват, че ваксините причиняват увреждания и предизвикват заразяване на човека от опасни болести. Едва 3,5% от изследваните лица са на мнение, че ваксините не действат. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Вирусната етиопатогенеза е предпоставка за ефективна профилактика на рака на маточната шийка. Инфекцията с човешки папиломен вирус не може да бъде лекувана с конвенционални медикаменти. За момента единствената ефективна профилактика срещу нея е превантивната ваксина. На въпроса „Каква информация имате за профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксина?“, са получени незадоволителни резултати показани на фигура 55. Най-голям относителен дял от анкетираните – 59,6% посочват, че само са чували за ваксина срещу рака на маточната шийка, а 12,8 % - нямат никаква информация. Една четвърт от респондентите 26,2% отговарят, че са добре информирани и едва 1,4% посочват, че са ваксинирани.

Фиг. 55

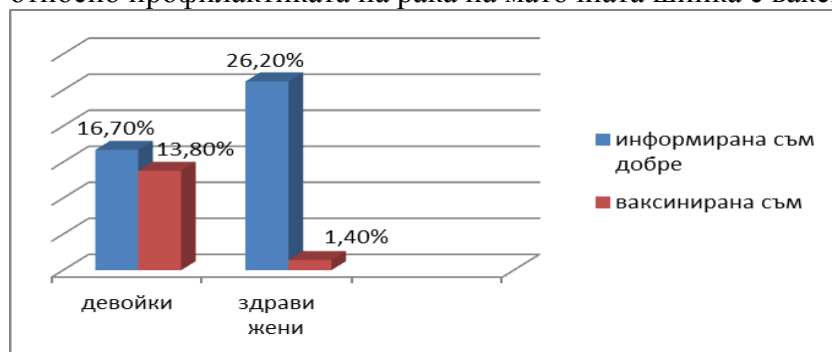


Анализирайки резултатите се установява, че все още българката е скептично настроена към профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксина, което се дължи на факта, че има недостатъчно информация, базираща се на доказателства относно ползата и рисковете при HPV имунизацията.

От анализа става ясно, че съществува статистическа значимост между девойките и здравите жени, които са информирани добре за профилактиката на рака на маточната шийка с ваксина $/p=0,029/$ по критерия Pearson Chi-Square. Резултатите показват, че жените са по-добре информирани относно профилактиката на рака на маточната шийка с ваксина, което вероятно се обяснява с медийните рекламни кампании на ваксините. Има статистически значима разлика и между двете групи проучени лица, които са ваксинирани $/p=0,000/$ по критерия Fisher's Exact Test /фиг. 56/. За разлика от жените ваксинираните девойки са повече, най-вероятно, поради финансовата достъпност на ваксините срещу рака на маточната шийка за тях.

Няма статистически значима разлика между девойки и здрави жени, които нямат информация за съществуващата ваксина и тези, които само са чували за нея.

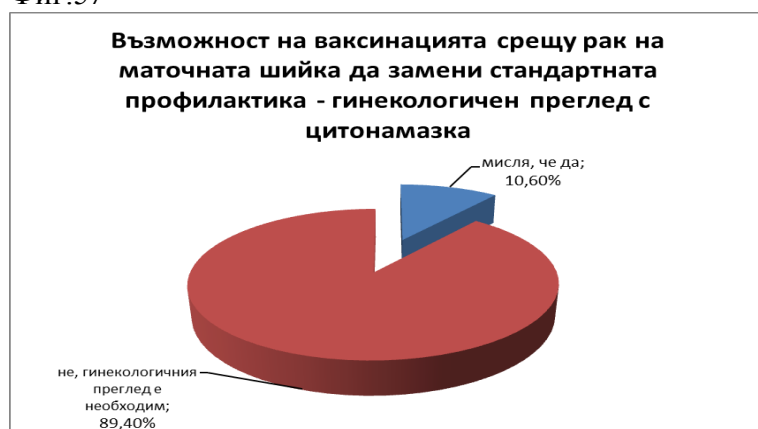
Фиг. 56. Сравнителен анализ между информираността на девойки и здрави жени относно профилактиката на рака на маточната шийка с ваксина



От събраната социологическа информация в отговор на въпроса „Според вас ваксината срещу рак на маточната шийка замества ли стандартната профилактика – гинекологичен преглед с цитонамазка?“, най-висок е относителния дял от анкетираните 89,40%, които са наясно, че ваксинацията не може да замени гинекологичния преглед с цитонамазка и че най-добрата защита срещу рака на маточната шийка е комбинацията от ваксинацията преди започване на полов живот и редовни профилактични прегледи след започване на полов живот. Останалата по-малка част от изследваните лица 10,60%

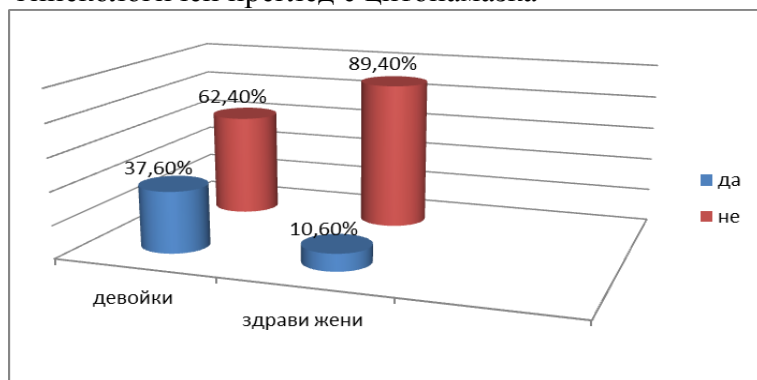
смятат, че ваксинацията срещу рак на маточната шийка е напълно достатъчна и отменя необходимостта от профилактични прегледи /фиг. 57/.

Фиг.57



Има статистически значима разлика между мнението на девойки и здрави жени, които считат, че ваксината срещу рак на маточната шийка замества стандартната профилактика – гинекологичен преглед с цитонамазка / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square. Това означава, че според девойките ваксинацията е най-ефективната мярка за профилактика на рака на маточната шийка и може да замести напълно стандартната профилактика. Между мнението на двете групи изследвани лица, които отговарят, че ваксината не замества стандартната профилактика и гинекологичния преглед е необходим, също има статистическа значимост / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 58/. Този резултат показва, че жените са на мнение, че най-висока е профилактичната ефективност на комбинирания подход (имунизация и цервикален скрининг).

Фиг. 58. Зависимост между мнението на девойки и здрави жени относно възможността на ваксинацията срещу рак на маточната шийка да замени стандартната профилактика – гинекологичен преглед с цитонамазка



Естественят имунитет след заразяване не предпазва надеждно жената от последващи бъдещи HPV инфекции и техните усложнения. Тези особености в липсата на надеждна естествена защита срещу онкогенния HPV правят още по-необходима дълготрайността в протекцията, която профилактичната ваксина осигурява. На таблица 9 са представени резултатите от мнението на респондентите относно изграждането на естествен имунитет след заразяване с HPV и липсата на нужда от ваксинация.

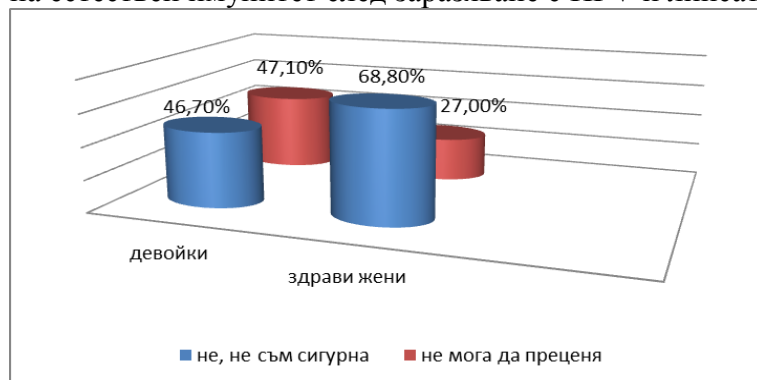
Табл. 9

Информация относно изграждането на естествен имунитет след заразяване с HPV	Абсолютен брой	Относителен дял
Да, сигурна съм	6	4,3%
Не, не съм сигурна	97	68,8%
Не мога да преценя	38	27,0%
Общо	141	100,0%

Всяка жена в активна възраст, която води редовен полов живот е изложена на риск от инфекция с онкогенни типове човешки папиломен вирус. Веднъж заразила се обаче жената не изгражда имунитет и защита срещу вируса и може да бъде заразена отново. От инфекцията с онкогенни типове HPV 16 и 18 можем да се предпазим чрез ваксинация. Става ясно, че голяма част от анкетираните 68,8% познават този риск и посочват, че жените, които са изложени на HPV не изграждат естествен имунитет и имат нужда от ваксинация. Повече от $\frac{1}{4}$ от изследваните лица 27,0% не могат да преценят, дали жените изложени на HPV изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация. Едва 4,3% от респондентите са на мнение, че жените заразени с HPV вируса изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация /табл. 9/.

Има статистически значима разлика между девойки и здрави жени, които не са сигурни, че жените изложени на HPV изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация / $p=0,000$ /. Това показва, че жените са запознати, че всяка сексуално активна жена е изложена на риск от развитие на рак на маточната шийка. Установи се статистически значима разлика и между тези респонденти, които не са наясно по този въпрос / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 59/. Този резултат показва, че девойките не познават този риск. Необходимо е провеждане на информационни кампании в сътрудничество с национални и местни медии за разясняване на риска от заболяването и необходимостта от защита чрез имунизация.

Фиг. 59. Зависимост между мнението на девойки и здрави жени относно изграждането на естествен имунитет след заразяване с HPV и липсата на нужда от ваксинация



Няма статистическа значимост между мненията на анкетираните лица, които считат, че жените изложени на HPV изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация.

Ваксинацията помага на организма да развие имунитет към определено заболяване. Имунитетът е способността на човешкия организъм да се предпази от заболяване,

причинено от болестотворни вируси и бактерии или от други причинители. Профилактичните ваксини „научават“ имунната система да разпознава и блокира болестотворния вирус или бактерий преди той да успее да зарази човешкото тяло. Съставките на ваксините, които подтикват организма да си създаде имунитет (като наподобяват външно вируса) се наричат антигени. Реакцията, предизвикана от ваксината, води до изграждане на антитела в организма, които в бъдеще да разпознават и неутрализират вируса, срещу който е насочена ваксината. Ваксината срещу рак на маточната шийка предоставя възможност за предпазване от развитие на предракови изменения и рак на маточната шийка, причинени от най-често срещаните високорискови типове – HPV 16 и 18.

На следващият въпрос „Какво е действието на ваксината срещу HPV?“, резултатите показват, че повече от половината от анкетираните 63,1% отговарят, че ваксината срещу HPV предпазва от инфекция. Това означава, че те са запознати с действието на ваксината срещу рак на маточната шийка, което вероятно се дължи на широката рекламна кампания на ваксините, включваща известни лица от малкия екран. По-малка част от анкетираните 9,9% смятат, че нормализира ПАП тест с отклонения от нормата, 5,00% че действието на ваксината срещу HPV е показано за лечение на рак на маточната шийка и 0,70% отговарят, че лекува генитални брадавици. Една четвърт от респондентите 26,2% не са запознати с действието на ваксината срещу HPV /фиг. 60/.

Това е показателно, че е необходима значителна по обем и качество информация за ваксинопрофилактиката, за да се формират у жените убеждения и нагласи за активно профилактично поведение. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Фиг. 60



Има статистически значими разлики между девойки и здрави жени относно предназначението на ваксината да: предпазва от инфекция / $p=0,019$ /, лекува рака на маточната шийка / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square и лекува генитални брадавици / $p=0,050$ / по критерия Fisher's Exact Test /Фиг. 61/. Основното предназначение на ваксината според девойките и здравите жени е да предпазва от инфекция. Тази добра информираност, най-вероятно се дължи на медийната рекламна кампания на ваксините.

Няма статистическа значимост в мненията на двете групи, че ваксината срещу HPV нормализира ПАП тест с отклонения от нормата, както и на тези отговорили, че не са запознати с действието на ваксината.

Фиг. 61. Зависимост между мнението на девойки и здрави жени относно действието на ваксината срещу рак на маточната шийка



Ваксините помагат на организма да се предпази от инфекции посредством изработване на специфичен имунен отговор срещу съответния болестотворен агент или вирус. На въпроса „Бихте ли посочили причина заради, която не желаете да се ваксинирате срещу рак на маточната шийка?“, са получени интересни резултати, представени на фигура 62. Най-висок е относителния дял на анкетираните 35,5%, които са посочили страхът от заразяване с човешки папиломен вирус. Прави впечатление, че анкетираните нямат необходимите знания за съществуващите ваксини срещу рака на маточната шийка, откъдето идват и техните опасения за заразяване с HPV. Ваксината срещу рака на маточната шийка съдържа неинфекциозни, вирусоподобни частици. Това означава, че не може да бъде причинено заразяване с вируса или развитие на рак на маточната шийка, вследствие на имунизацията.

Съществена бариера за приложението на HPV ваксини според 26,2% от изследваните лица е финансовия проблем. За успешното постигане на висок ваксинален обхват решаващо се явява осигуряването на публични средства за HPV ваксините, тъй като една от основните причини за отказ от имунизация на този етап се явяват финансовите затруднения на жените. Според 1/5 от респондентите /21,3%/ причина за нежелание да се ваксинират е небрежност към собственото здраве. Много жени концептуализират отговорността за поддържане на здравето като отговорност към другите. Те очакват външен стимул от страна на здравната система, която да инициира и регулира провеждането на имунизации и профилактични прегледи. По-малка част 16,3% посочват като причина - страха от безплодие и 15,6% - страха от болка. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

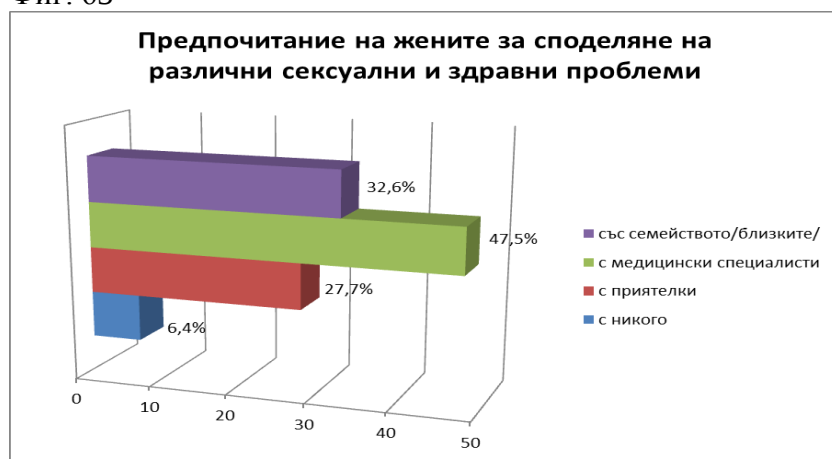
Фиг. 62



Подобна статистика се открива и в социологическо проучване за обществените нагласи към първичната профилактика на рака на маточната шийка, на жени от цялата страна, които имат дъщери на възраст 10-15 години, проведено през 2011 година от агенция Алфа Рисърч. Главните фактори, възпиращи майките да вземат решение за поставяне на ваксината на децата си е липсата на препоръка от лекарско лице и на достатъчно информация за ваксината. Като следваща причина се очертава липсата на финансова възможност.

На въпроса „С кого предпочитате да споделяте за различните ваши сексуални и здравни проблеми?“ са получените резултати са показани на фигура 63.

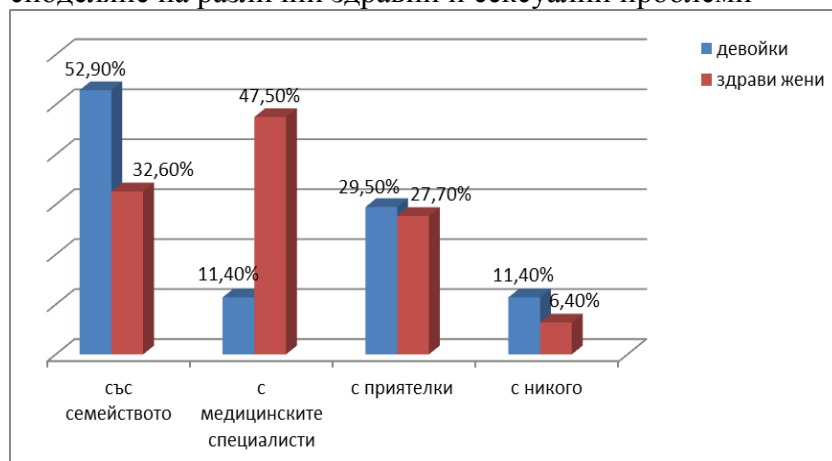
Фиг. 63



Почти половината от анкетираните 47,5% посочват, че биха искали да споделят за различните си здравни и сексуални проблеми с медицинските специалисти. Това показва необходимостта на жените от общуване с медицинските специалисти и същественото значение на тяхната професионална помощ. Освен участието на медицински специалисти според 32,6% от изследваните лица е важно участието и на техните близки, затова те предпочитат да споделят проблемите си със семейството. След това се нареждат приятелките с 27,7% и едва 6,4% от респондентите отговарят, че не предпочитат да споделят проблемите си с никого. Процентът на отговорите надвишава 100, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Има статистически значима разлика между предпочитанията на девойки и здрави жени за споделяне на различни здравни и сексуални проблеми. Жените предпочитат да споделят с медицинските специалисти $/p=0,000/$, а девойките със семейството $/p=0,000/$, и с приятелките $/p=0,000/$. Съществува статистически значима разлика и между двете групи лица, които предпочитат да не споделят с никого $/p=0,000/$ по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 64/. Този резултат, показва, че девойките се притесняват да споделят за своите проблеми и считат, че могат да се справят сами. Те нямат необходимото доверие и сигурност, че някой ще им окаже помощ и подкрепа.

Фиг. 64. Сравнителен анализ между предпочитанието на девойки и здрави жени за споделяне на различни здравни и сексуални проблеми



По отношение мотивацията на анкетираните относно ваксинирането срещу рака на маточната шийка, получените резултати от проведеното проучване са показани на фигура 65. Данните показват, че 12,10% от анкетираните са посочили като мотив - повече информация относно ваксинацията срещу рак на маточната шийка. Показателно е, че жените имат потребност от информация за рака на маточната шийка и неговата профилактика за да са мотивирани да се ваксинират. Според 16,30% от жените мотивиращ фактор е здравето и предпазване от заболяването. Един от факторите с голямо значение за ефективността на профилактиката е ценността, приписвана на здравето. Жените оценяват здравето като неотменимо условие за ефективно функциониране и субективно благополучие. За значителна част от анкетираните 17,00% мотивиращ фактор за приложение на ваксина срещу рак на маточната шийка е безопасността и ефикасността на ваксината. Данните от целенасочени клинични проучвания показват, че и двете профилактични HPV ваксини се характеризират с добър профил на имуногенност, поносимост и над 90% ефикасност по отношение превенцията на предракови изменения и рак на маточната шийка, причинно свързани с ваксиналните онкогенни типове HPV16 и HPV18. Според 7,00% от жените основен мотив е безплатната ваксина. Осигуряването на публични средства за HPV ваксините се подчертава като условие за успеха на имунизационните програми. По равен брой 0,70% от респондентите посочват като мотиви: включването на ваксината като задължителна в имунизационния календар и страхът от предаване на вируса на следващото поколение. За 5,60% от респондентите основен мотив за ваксиниране е препоръката от медицински специалист. Важно е отношението и поведението на здравните професионалисти за разпространение на ваксинацията. Според 2,80% от жените мотивиращ фактор се оказва високата заболяемост от рак на маточната шийка. Всяка година в България се разболяват над 1000 жени, по данни на Българския Национален Раков Регистър (БНРР). Една пета от изследваните лица 20,50% не могат да отговорят какво би ги мотивирало да използват ваксинацията срещу рак на маточната шийка, като ефективна и надеждна мярка за профилактика. Едва 10,60% от жените отговарят, че не одобряват ваксинацията срещу рака на маточната шийка. Ограниченият достъп до информация се оказва една от основните бариери пред ефективната профилактика, тъй като затруднява мотивирането и инициативността на жените.

Фиг. 65



Анализът показва, че няма статистически значима разлика между мотивите за прилагане на ваксина срещу рака на маточната шийка при девойки и здрави жени.

Анализирайки данните от направеното проучване установихме, че жените не са достатъчно информирани по отношение сериозността на заболяването, неговите фатални последици и възможностите за профилактиката му. Скрининговите мероприятия са сред приоритетните дейности на здравеопазната система, но след направените реформи у нас трябва да е ясно на обществото, че всеки човек носи лична отговорност за своето здраве. Нивото на знание за рака на маточната шийка и неговата профилактика е определящ фактор за формиране на убеждения, нагласи и поведение за активно отношение към собственото здраве при избор на най-добрите превантивни мероприятия.

За подобряване информираността на жените по въпросите за профилактиката на рака на маточната шийка и промяна в нагласата им за участие в скринингови програми съществена роля имат медицинските специалисти.

3.3. Информираност на пациентки с рак на маточната шийка относно профилактиката на рака на маточната шийка

Характеристиката на болните с рак на маточната шийка е извършена по данни от пациентките, анкетното проучване и данните от медицинската документация в Онкогинекологични клиники на УСАГБАЛ „Майчин дом“ гр. София, на V МБАЛ гр. София и МБАЛ „Сердика“ гр. София. Проучването е проведено чрез пряка анонимна анкета с 87 пациентки, от общо преминали за периода от май 2014г. до декември 2014г. - 1300 жени през трите клиники на съответните болници. Анкетираните са с различна възраст и образование. Пациентките са определени чрез случаен подбор. Проучването е репрезентивно за териториите на посочените болници.

Изучаването на мнението на пациентките по отношение информираността им за профилактиката на рака на маточната шийка е от съществено значение за разкриването на водещи проблеми, които може и трябва да бъдат решавани своевременно. По отношение на възрастовото разпределение на заболялите се забелязва, че значителна част от включените в проучването пациентки са на възраст от 26 до 55

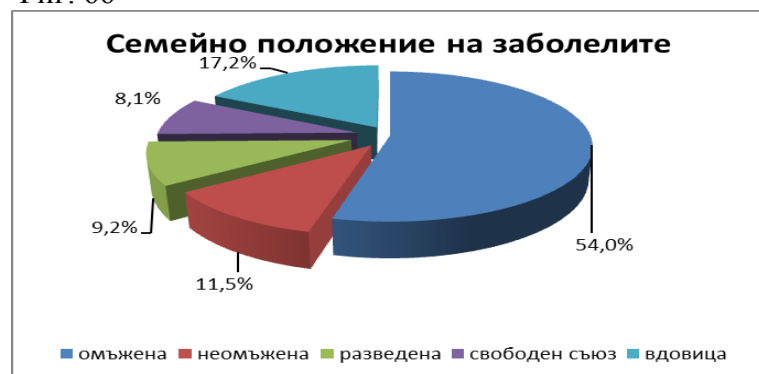
години - това са 49,4%. На второ място с относителен дял 47,2% са тези, които са на възраст над 55 години. Едва 3,4% е относителния дял на анкетираните във възрастта до 25 години /табл. 10/. Това се дължи на факта, че във възрастта от 26 до 55 години, жената е най-активна, именно в нея се изгражда семейството, професионалната кариера, осъществява се репродуктивната функция и се отглеждат децата. Всяко заболяване с такъв тежък характер, като рака на маточната шийка нарушава изцяло качеството на живот на всяка заболяла жена. Поради тази причина жените в тази възрастова група трябва да бъдат добре информирани за същността и последиците от заболяването, да се насърчават да участват в скринингови програми за ранното му откриване, както и в рехабилитационни програми за вече заболелите.

Табл. 10. Разпределение на анкетираните по възраст

Възрастови групи	Абсолютен брой	Относителен дял
до 25 години	3	3,4%
от 26 до 55 години	43	49,4%
над 55 години	41	47,2%
Общо	87	100%

Резултатите от анализа на семейния статус на пациентките показват, че повече от половината от участвалите в проучването болни – 54,0% дават отговор, че са омъжени. Имайки предвид необходимостта от емоционална и психологическа подкрепа на семейството и най-вече на съпруга този резултат ни обнадеждава. Само съпругът /сексуалния партньор/ е този, който е способен да вдъхне увереност на онкоболната жена, че за него тя е все така красива и желана и както преди операцията. Следвани от 17,2% - вдовици, 11,5% - неомъжени, 9,2% - разведени и 8,1% - живеещи в свободен съюз /фиг.66/.

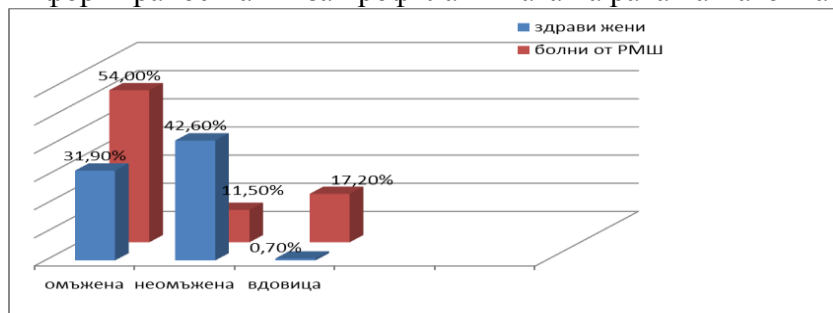
Фиг. 66



Анализът показва, че съществуват статистически значими разлики между омъжените здрави жени и болни от рак на маточната шийка / $p=0,002$ /, неомъжените / $p=0,000$ / по критерия Pearson Chi-Square и вдовиците / $p=0,000$ / по критерия Fisher's Exact Test /фиг. 67/. От фигурата става ясно, че най-информирани за профилактиката на рака на маточната шийка от здравите жени са неомъжените, следвани от омъжените и вдовиците, а от пациентките – на първо място са омъжените, следвани от вдовиците и неомъжените.

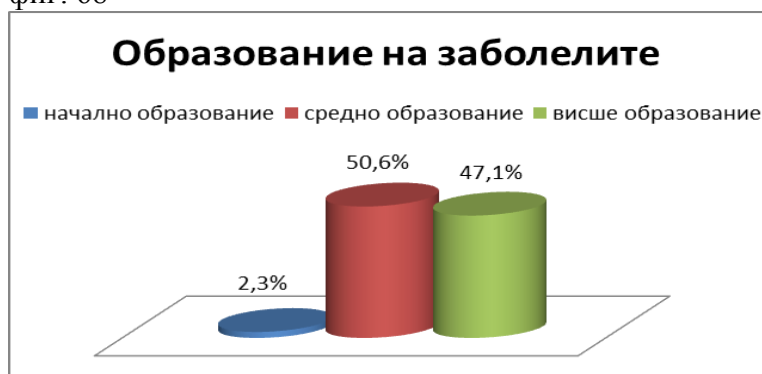
Няма статистически значима разлика между разведените от двете групи и живеещите в свободен съюз.

Фиг. 67. Зависимост между семейният статус на здрави жени и болели относно информираността им за профилактиката на рака на маточната шийка



Според получените резултати от анализа на образователната степен на пациентките, половината от анкетираните 50,6% отговарят, че са със средно образование. По-малка, но значителна част от болните 47,1% имат висше образование и едва 2,3% посочват, че са само с начално образование /фиг. 68/. Подходящо е да се планира и провежда обучение, при което заболяелите жени да бъдат активни участници.

фиг. 68



Профилактиката в онкологичната практика цели да предотврати заболяванията и умираанията от различните форми на злокачествени новообразувания. Тя представлява обширна система от мерки, целящи ограничаване и отстраняване на факторите, водещи до поява, развитие и рецидив на рака на маточната шийка. В нейното осъществяване ролята и мястото на акушерката са съществени.

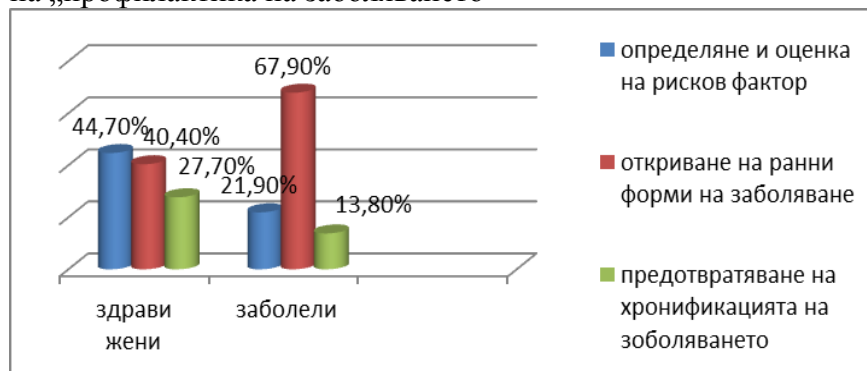
На въпроса „Какво според вас означава „профилактика на заболяването?“, данните от направеното проучване показват, че 2/3 от анкетираните 67,9% отговарят, че означава откриване на ранни форми на заболяване. По-малка, но значителна част от пациентките 21,9% считат, че това е определяне и оценка на рисков фактор, 13,8% са на мнение, че същността на профилактиката е предотвратяване на хронификацията на заболяването и 1,1% - намаляване на трайните увреждания. Тези резултати показват, че заболяелите са запознати със същността на „профилактика на заболяването“. Едва 4,5% от изследваните лица посочват, че не са наясно със значението на профилактиката /фиг. 69/. Отговорите превишават 100%, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Фиг. 69



Има статистически значими разлики между познанията на здравите и болелите жени относно същността на „профилактика на заболяването“ като – определяне и оценяване на рисков фактор / $p=0,003$ /, откриване на ранни форми на заболяване / $p=0,000$ / и предотвратяване на хронификацията / $p=0,019$ / по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 70/. Според здравите жени „профилактика на заболяването“ означава на първо място определяне и оценяване на рисков фактор, следвано от откриване на ранни форми на заболяване и предотвратяване хронификацията на заболяването. Пациентките са на мнение, че същността на „профилактика на заболяването“ включва: откриване на ранни форми на заболяване, следвано от определяне и оценяване на рисков фактор и предотвратяване хронификацията на заболяването. Тези резултати показват, че двете групи изследвани лица са запознати със същността на профилактиката на заболяването, което е и основна причина да оценяват необходимостта от профилактични прегледи.

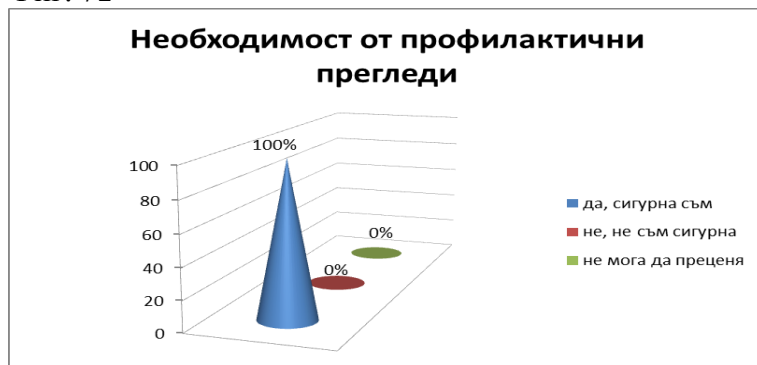
Фиг. 70. Зависимост между познанията на здрави жени и пациентки относно същността на „профилактика на заболяването“



Няма статистически значима разлика между познанията на двете групи, че „профилактика на заболяването“ е намаляване на трайните увреждания. Не съществува статистически значима разлика и между двете групи изследвани лица, които не са наясно по този въпрос.

Провеждането на периодични профилактични прегледи е една от най-силните страни на профилактичната работа. Повечето жени с необходимата здравна култура отделят време и внимание за този преглед. На фигура 71 са представени резултатите относно мнението на анкетираните за необходимостта от профилактични прегледи.

Фиг. 71



От получените резултати става ясно, че всички анкетирани 100 % са на мнение, че профилактичните прегледи са необходими. Правилното провеждане на профилактиката води до намаляване на заболяемостта и смъртността от социално значими заболявания, каквото е рака на маточната шийка. В съвременната здравеопазна система всеки човек сам е отговорен за собственото си здраве и провеждането на профилактични прегледи е не само задължение на медицинските специалисти, но и лична отговорност на всеки индивид.

Не съществува статистически значима разлика между мнението на здрави жени и пациентки относно необходимостта от профилактични гинекологични прегледи.

На въпроса „Вашият личен лекар разяснявал ли ви е ползата от профилактичните прегледи за вашето здраве?“, положителен отговор са посочили почти половината от пациентките 42,6%. Това означава, че болелите имат необходимите знания получени от личния лекар относно профилактиката на заболяванията на женската полова система. По-малка, но значителна част от анкетираните 17,2% посочват, че са били информирани отчасти. Значителна част от изследваните лица 40,2% отговарят, че не са били запознати с ползата на профилактичните прегледи /фиг. 72/. Този резултат буди тревога поради факта, че значителна част от обществото ни всъщност не е истински заинтересована и дори е безразлична към такива глобални рискове за здравето, като рака на шийката на матката.

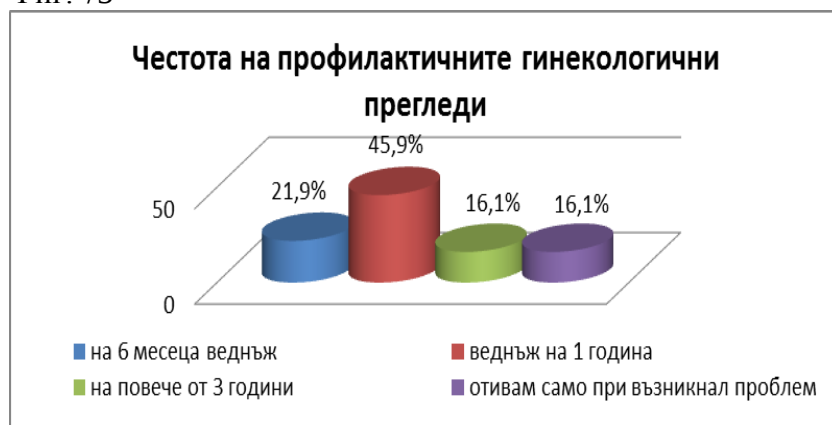
Липсата на заинтересованост на хората, от една страна и липсата на отговорност у множество институции – семейство, здравни служби и други, водят до недостатъчна информираност и яснота по въпросите за здравето.

Фиг. 72



На следващият въпрос „Колко често ходите на профилактични гинекологични прегледи?“, данните от направеното проучване показват, че най-голям брой анкетирани 45,9% посочват, че ходят на профилактичен преглед веднъж на 1 година, а близо 1/5 /21,9%/ - веднъж на 6 месеца. Това показва, че преобладаващата част от пациентките ходят на профилактични прегледи всяка година или по-често. Равен е броят на болните - 16,1%, които ходят на профилактичен преглед на 3 години и тези които отиват на преглед само при възникнал проблем /фиг. 73/. Прави впечатление, че заболялите жени не са убедени в полезността на профилактичните прегледи и посещават гинекологичен профилактичен кабинет само тогава, когато имат оплаквания.

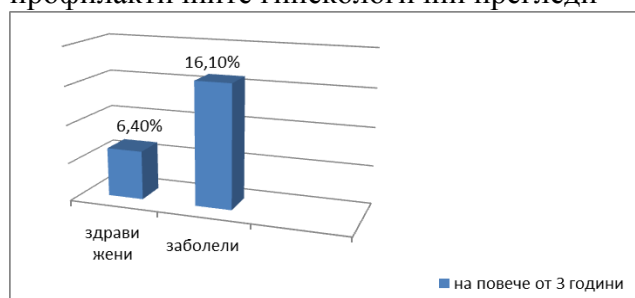
Фиг. 73



Съществува статистически значима разлика между здрави жени и пациентки относно периодичността на профилактичните гинекологични прегледи – на повече от 3 години / $p=0,010$ / по критерия Pearson Chi-Square. От фигура 74 става ясно, че заболялите, за разлика от здравите жени ходят на профилактичен преглед на повече от 3 години, което показва, че тази периодичност на профилактичните прегледи е недостатъчно ефективна за диагностициране на заболяването.

Няма статистически значима разлика между двете групи посещавали гинекологичния кабинет веднъж на 6 месеца, на 1 година и само при възникнал проблем.

Фиг. 74. Зависимост между здрави жени и пациентки относно периодичността на профилактичните гинекологични прегледи



Вероятно няма друга област от медицината, при която ползата от скрининг да е толкова очевидна, колкото това е при карцинома на маточната шийка. Цитологичният скрининг при цервикалния карцином показва намаляване, както на заболяемостта, така и смъртността от тази болест. От събраната социологическа информация на въпроса „Правили ли сте си цервикален скрининг?“, получените данни от анкетното проучване

показват, че повече от 1/3 от анкетираните /39,10%/ са провеждали цервикален скрининг един или два пъти в живота си. Редовно се провежда скрининговото изследване от 33,30%. Основен когнитивен фактор, предопределящ поведението на скрининг е знанието относно заболяването рак на маточната шийка и методите за профилактиката му. По-малка, но значителна част от пациентките 27,60% не са изследвани, поради следните причини: от тях 11,50% посочват, че не знаят за провеждане на такъв скрининг, 9,10% - отговарят, че не са изследвани, защото никой не ги е насочил за това. Това означава, че лекаря се възприема като силен авторитет по отношение на здравето, често като единственото компетентно лице, което трябва да поема инициативата за взимането на цитонамазка и да взема решение относно здравето на пациентките си. По равен брой 3,50% от болните са посочили като причини за не провеждане на цервикален скрининг – липсата на оплаквания и небрежност към собственото здраве. Поради това, че здравето се концептуализира предимно чрез негативното си определение като „отсъствие на болест“, стремежа към здраве се актуализира като мотив на личността единствено при наличието на болест /фиг. 75/.

Фиг. 75



Няма статистически значима разлика между провежданият цервикален скрининг при здравите жени и пациентките.

Най-ефективният и най-евтин метод за скрининг на цервикалния карцином е използването на цитонамазки. Чрез цитонамазката се изследват отпаднали от епитела на маточната шийка клетки и за това тя се нарича още ексфолиативна диагностика.

Традиционната цитонамазка се извършва и днес по начина въведен от Папаниколау през 40-те години на 20 век. При стандартен гинекологичен преглед с помощта на цитологична четка или шпатула се взимат клетки от маточната шийка, нанасят се на предметно стъкло и се изпращат в специализирана лаборатория наречена цитологична лаборатория. След етапи на подготовка и оцветяване следва микроскопска оценка на находките. Степента на промени в клетката /в ядрото и цитоплазмата/ се класифицират в групи определени от Папаниколау и общовалидни и до днес. На въпроса „Кои от тестовите са ефективни за скрининг на рака на маточната шийка? са получени интересни резултати, представени на фигура 76.

Фиг. 76

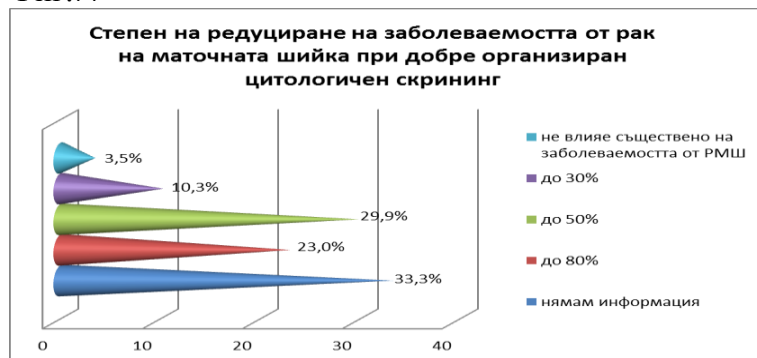


Според данните от направеното проучване най-висок е относителният дял на пациентките 83,9%, които посочват, че най-ефективен тест за скрининг е ПАП теста /цитонамазката/, което означава, че те имат познания относно значимостта на профилактичните мероприятия. Едва 4,6% отговарят, че това е изследване на кръвта. По равен брой от изследваните лица 1,1% са на мнение, че такива тестове са електрокардиограмата и теста за холестерол. По-малък, но значителен дял от анкетираните 14,9% отговарят, че не са наясно с тестовете за скрининг на рака на маточната шийка. Отговорите превишават 100%, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Няма статистически значима разлика между познанията на здравите жени и болните от рак на маточната шийка относно ефективните тестове за скрининг на рака на маточната шийка.

Скринингът за рак на маточната шийка има за цел да се открият онези жени, които вече имат изменени клетки в ранен, предраков стадий и те да бъдат премахнати преди да станат ракови. Висококачествените, организирани скринингови програми са много ефективни, но не могат да предотвратят всички случаи на рак на маточната шийка. За сега в България няма действаща скринингова програма. Скринингова програма с добър контрол на качеството и механизми, осигуряващи редовно изследване на жените в препоръчаните от специалистите интервали ще намалят броя на смъртните случаи в около 70% от случаите. Данните от анкетата показват, че близо $\frac{1}{4}$ от изследваните лица 23,0%, считат, че добре организиранят цервикален скрининг може да редуцира заболяемостта от рак на маточната шийка до 80%, а 10,3% - до 30%. Значителна част от пациентките 29,9% посочват, че скрининга може да намали честотата на това заболяване до 50%, което показва, че те са запознати с възможностите на добре организираната скринингова програма. Едва 3,5% от болните са на мнение, че организиранят популационен скрининг не влияе съществено на заболяемостта от рак на маточната шийка. Най-висок е относителен дял на пациентките 33,3%, които нямат информация за ползотворността на добре организирания скрининг /фиг. 77/.

Фиг.77

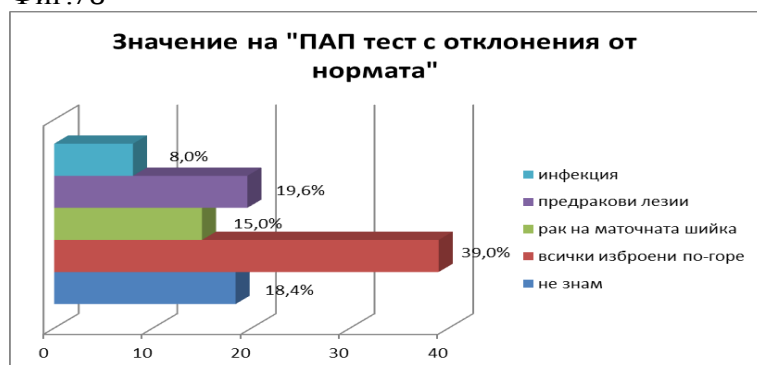


Няма статистически значима разлика между мненията на здрави жени и болни от рак на маточната шийка за степента на редуциране на заболяемостта от рак на маточната шийка при добре организиран цитологичен скрининг.

Патологичните резултати от цитонамазката водят до значителни притеснения за жената и нейното семейство. Ако в цитонамазката са открити изменени клетки това не винаги значи непременно рак. Някои жени с резултати показващи изменени клетки подлежат на проследяване, а други на доуточняване с други методи – колпоскопията, прицелната биопсия с хистологично изследване. Това дали ще бъде проследявана или доуточнявана находката зависи от степента на промените в цитонамазката или от така определената група по Папаниколау при разчитане на намазката. По отношение на въпроса за значението на „ПАП теста с отклонения от нормата“, 8% от изследваните лица отговарят, че това е инфекция, 15% считат, че това означава рак на маточната шийка и 19,6% - предракови лезии. Значителна част от анкетираните 39,0% са добре запознати със значението на „ПАП тест с отклонения от нормата“ и посочват, че включва всички изброени по-горе/инфекция, предракови лезии и рак на маточната шийка/. Близко 1/5 от пациентките 18,4% не са наясно относно същността на „ПАП теста с отклонения от нормата“, което показва, че те не са информирани относно резултатите от ПАП теста /фиг. 78/.

Личните лекари, гинеколозите и акушерките могат значително да допринесат за информирането на жените за същността, необходимостта от цитонамазките и резултатите от тях, както и да повишават доверието им в лекаря и здравната система като цяло.

Фиг.78

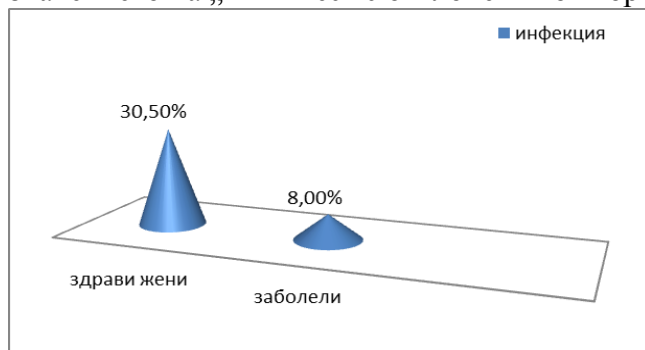


Има статистически значима разлика между мненията на здравите жени и пациентките относно значението на „ПАП тест с отклонения от нормата“ като инфекция / $p=0,001$ / по критерия Pearson Chi-Square /фиг. 79/. Здравите жени за разлика

от заболялите са на мнение, че „ПАП тест с отклонения от нормата“ означава инфекция, което показва, че те не са достатъчно осведомени за резултатите от този тест.

Успешната, адекватната и ефективната борба с рака на маточната шийка е немислима без помощта на цитологичната диагностика.

Фиг. 79. Зависимост между мненията на здравите жени и пациентките относно значението на „ПАП тест с отклонения от нормата“ като инфекция



Няма статистически значима разлика между мненията на изследваните лица, че „ПАП тест с отклонения от нормата“ означава предракови лезии, рак на маточната шийка и всички изброени по-горе /инфекция, предракови лезии и рак на маточната шийка/. Няма статистически значима разлика и между двете групи жени, които не знаят значението на „ПАП тест с отклонения от нормата“.

Причината за рака на маточната шийка е вирус, наречен човешки папиломен вирус (HPV). Повече от 30 години проучвания от лекари по цял свят са доказали връзката между вируса и заболяването, а именно - 99.7% от случаите на рак на маточната шийка са предизвикани от инфекция с HPV. В отговор на въпроса „Коя е причината за възникване на рака на маточната шийка?“ , резултатите са показани на фигура 80.

Фиг. 80



Голям процент от анкетираните 47,1% дават отговор, че причина за възникване на рака на маточната шийка е персистираща инфекция с човешки папиломен вирус. Този резултат показва, че заболялите са наясно с причината за рака на маточната шийка. Според 3,5% - това са гениталните брадавици. По-малка част от пациентките 16,1% са на мнение, че причина за рака на маточната шийка са всички изброени по-горе /полов акт, персистираща инфекция с HPV и генитални брадавици/. Значителна част от респондентите 33,3% отговарят, че не им е известно защо възниква заболяването. Това

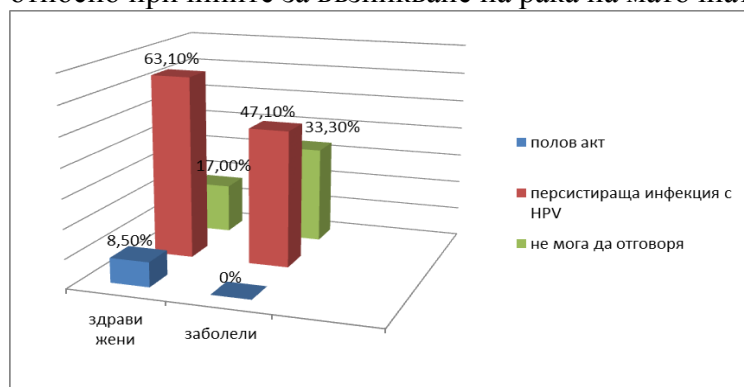
дава повод да се обмисли въпросът за въвеждане на информационно-разяснителни кампании сред заболялите жени относно причините и рисковите фактори за възникване на заболяването.

Съществуват статистически значими разлики между информираността на здрави жени и пациентки относно причините за възникване на рака на маточната шийка като: полов акт / $p=0,009$ / по Fisher's Exact Test и персистираща инфекция с HPV / $p=0,041$ / по Pearson Chi-Square /фиг. 81/. От направеният анализ става ясно, че здравите жени за разлика от болните са по-добре информирани, че основна причина за развитие на рака на маточната шийка е персистиращата инфекция с HPV. Поради това, че гениталната HPV инфекция се приема за най-честата полово-предавана вирусна инфекция, здравите жени са посочили на второ място като причина - половия акт. Има статистически значима разлика и между двете групи изследвани жени, които не са наясно с причината за възникване на рака на маточната шийка / $p=0,005$ / по Pearson Chi-Square. Този резултат показва, че болните не са запознати с причините за възникване на заболяването, независимо, че те са известни.

Информираността на пациентките е основен и важен момент в съвременното здравеопазване, болните от пасивни трябва да се превърнат в активни участници в процеса на съхраняване на здравето си и партньори при провеждане на диагностичния и лечебен процес.

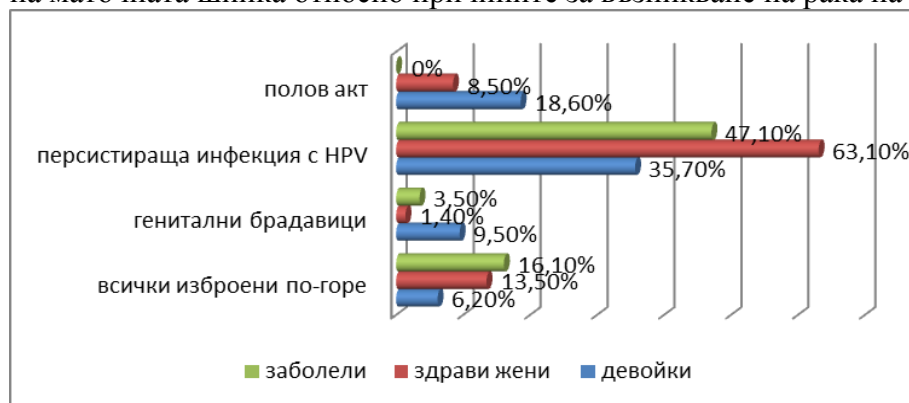
Няма статистически значима разлика по отношение на причините за възникване на рака на маточната шийка като генитални брадавици и всички изброени по-горе /полов акт, персистираща инфекция с HPV и генитални брадавици/.

Фиг. 81. Сравнителен анализ между информираността на здрави жени и пациентки относно причините за възникване на рака на маточната шийка



Анализът показва, че има статистически значими разлики между познанията на девойки, здрави жени и болни от рак на маточната шийка относно следните причини за възникване на рака на маточната шийка – полов акт / $p=0,000$ /, персистентна инфекция с HPV / $p=0,001$ /, генитални брадавици / $p=0,004$ / и всички изброени по-горе причини / $p=0,012$ / по Linear-by-Linear Association /фиг. 82/. Прави впечатление, че според изследваните лица преобладаващата причина за развитие на рака на маточната шийка е персистентната инфекция с човешки папиломен вирус, като най-информирани са здравите жени, следвани от заболялите и девойките.

Фиг. 82. Зависимост между информираността на девойки, здрави жени и болни от рак на маточната шийка относно причините за възникване на рака на маточната шийка



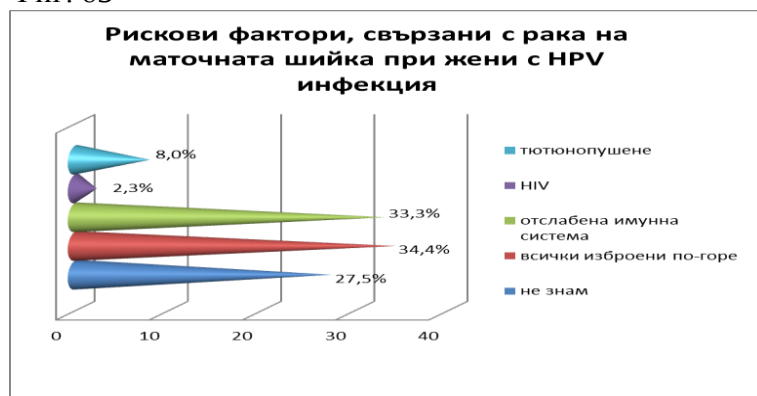
Няма статистически значима разлика между трите групи, които не са информирани по този въпрос.

Всяка сексуално активна жена е изложена на риск. Рискът от заразяване се увеличава с 15% при всеки следващ сексуален партньор. Рисков фактор е всичко онова, което увеличава вероятността човек да се разболее от някаква болест, включително и от рак, като начин на живот, пороци, пушене, дори пасивен пушач, пиене, нездравословна храна и начин на хранене, наднормено тегло, сексуално поведение, ранна сексуална активност, промискуитет, ниско икономическо и социално ниво, нарушен имунен статус, стресови ситуации, полово-трансмисивни инфекции в това число HPV.

На въпроса „Кои са рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка?“, 1/3 от пациентките 33,3% посочват - отслабената имунна система, 8% са на мнение, че рисков фактор за заболяването е тютюнопушенето и 2,3% - HIV инфекцията. Значителна част от изследваните лица 34,4% отговарят, че рискови фактори са всички изброени по-горе/тютюнопушене, HIV и отслабена имунна система/, което означава, че те познават рисковите фактори свързани с рака на маточната шийка и са в състояние чрез превантивни мерки да намалят въздействието им. Анкетираните, които не могат да посочат конкретни рисковите фактори за възникване на заболяването са повече от 1/4 /27,5%/фиг. 83/. Отговорите превишават 100%, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

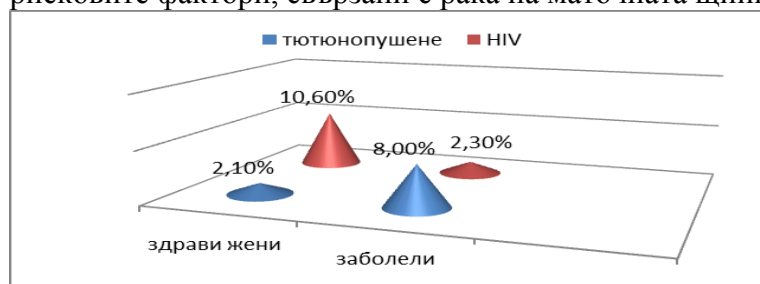
Подходящо е здравните специалисти чрез знанията и действията си да подпомогнат отделната личност при намаляване на рисковите фактори и здравословния избор на живот. Най-силно и ефикасно въздействие за здравето може да се постигне чрез промяна на стила на живот на всеки човек и намаляване на вредните въздействия.

Фиг. 83



Установява се, че има статистически значими разлики между мненията на здрави жени и пациентки по отношение на рисковите фактори като тютюнопушене $p=0,034$ и HIV $p=0,013$ по Fisher's Exact Test /фиг. 84/. Анализът показва, че според здравите жени водещ рисков фактор е тютюнопушенето, а според болните – HIV инфекцията. Няма статистически значима разлика между мненията им за рисковите фактори – отслабена имунна система и всички изброени по-горе /тютюнопушене, HIV и отслабена имунна система/. Между мненията на двете групи жени, които не са запознати с рисковите фактори за възникване на заболяването също няма статистически значима разлика.

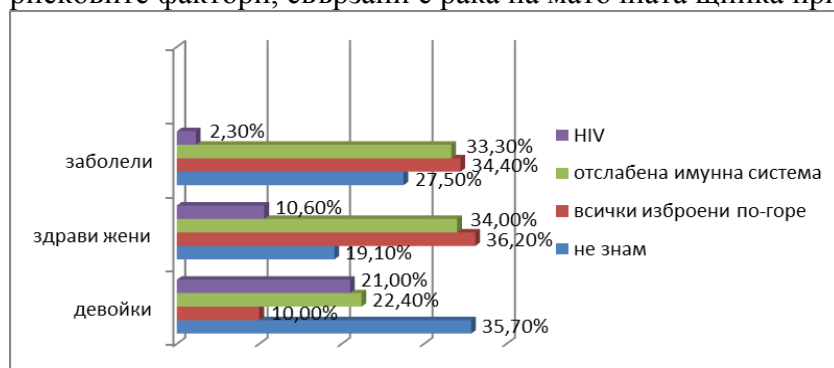
Фиг. 84. Сравнителен анализ между мненията на здрави жени и пациентки относно рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка



Има статистически значими разлики между мненията на девойки, здрави жени и пациентки относно следните рискови фактори – ХИВ $p=0,000$ /, отслабена имунна система $p=0,048$ / и всички изброени /тютюнопушене, ХИВ и отслабена имунна система $p=0,000$ /. Между мненията на изследваните лица, които не са запознати с рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка също има статистически значима разлика $p=0,038$ по Linear-by-Linear Association /фиг. 85/. Резултатите показват, че здравите жени и болните от рак на маточната шийка са запознати с рисковите фактори за развитие на карцинома на маточната шийка, тъй като посочват всички изброени /тютюнопушене, ХИВ и отслабена имунна система/. За разлика от тях девойките не могат да посочат рисковите фактори за възникване на заболяването.

Необходимо е да се познават рисковите фактори, които могат да повлияят на личността и да се предложат подходящи варианти за преодоляването им. От ранна детска и училищна възраст е добре подрастващите да се обучават в профилактични действия за отстраняване на рисковите фактори, оказващи отрицателен ефект върху здравето на жените и свързани със заболяването.

Фиг. 85. Зависимост между мненията на девойки, здрави жени и пациентки относно рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка при жени с HPV инфекция



Няма статистически значима разлика между мненията на девойки, здрави жени и болни от рак на маточната шийка относно рисковия фактор – тютюнопушене.

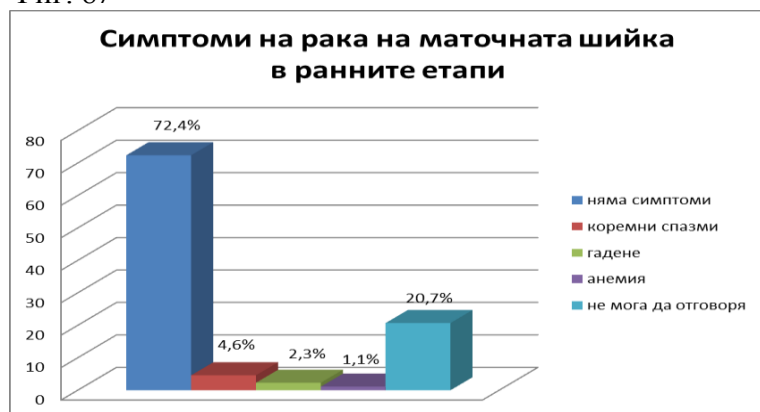
По отношение на въпроса „Имахте ли информация за заболяването „рак на маточната шийка“ преди да отидете на лекар, положителен отговор са дали повече от половината от анкетираните - 52,9%. Добрата информираност на болните е гаранция за ефективен лечебен процес, както и за своевременно и адекватно поведение при провеждане на промоционални програми. По-малка, но значителна част 47,1% посочват, че не са били осведомени за рака на маточната шийка преди посещението си при лекаря /фиг. 86/.

Фиг. 86



Обикновено рактът на маточната шийка расте бавно. Преканцерозните изменения и ранният рак на маточната шийка може да протичат, без да причиняват болка или други изявиени симптоми. При напредване на заболяването може да се появят един или няколко от следните симптоми – необичайно кървене от влагалището (което може да бъде между два нормални месечни цикъла, кървене след полов контакт, кървене след менопауза и др.), засилване на вагиналното течение, болка в областта на малкия таз и по време на полов контакт. На въпроса „Какви са симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи?“, са получени интересни резултати, представени на фигура 87.

Фиг. 87



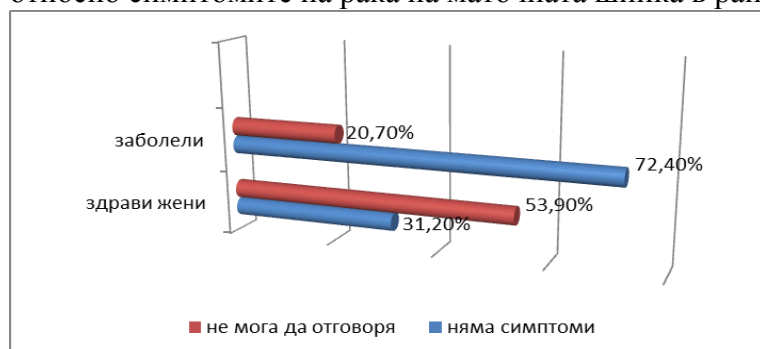
Най-висок е относителният дял на пациентките 72,4%, които посочват, че рака на маточната шийка няма симптоми в ранните етапи. Това се обяснява с факта, че болните са преживели началния стадий на заболяването и затова отговарят, че началото му е безсимптомно. Едва 4,6% отговарят, че това са коремните спазми, 2,3% - гаденето и 1,1% - анемията. Близко 1/5 от анкетираните - 20,7% не са наясно относно симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи. Тези данни показват необходимостта от

информация на болните за същността и клиниката на заболяването и съдействие за участието им в скринингови програми. Отговорите превишават 100%, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Има статистически значима разлика между информираността на здрави жени и пациентки относно липсата на симптоми на рака на маточната шийка в ранните етапи $/p=0,000/$, което показва, че болелите са по-добре информирани от здравите жени за това. Между двете групи жени, които не са информирани относно симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи също има статистически значима разлика $/p=0,000/$ по Pearson Chi-Square /фиг. 88/, което означава, че здравите жени не са запознати с клиниката на заболяването.

Няма статистически значима разлика между двете групи по отношение на следните симптоми като: коремни спазми, гадене и анемия.

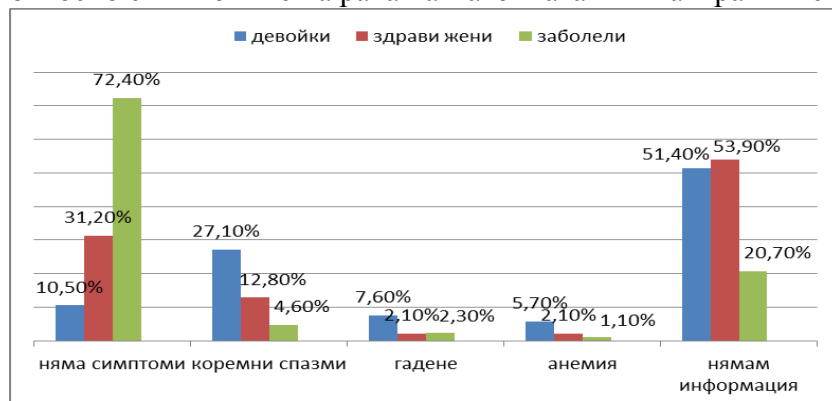
Фиг. 88. Сравнителен анализ между информираността на здрави жени и болели относно симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи



Има статистически значими разлики между информираността на девойки, здрави жени и болели относно липсата на симптоми $/p=0,000/$, коремните спазми $/p=0,000/$, гаденето $/p=0,009/$ и анемията $/p=0,047/$. Съществува статистически значима разлика и между трите групи жени, които не са информирани по този въпрос $/p=0,000/$ по Linear-by-Linear Association /фиг. 89/. Резултатите показват, че при подрастващите момичета и здравите жени преобладава липсата на информация относно симптоматиката на рака на маточната шийка в ранните етапи. За разлика от тях болните от рак на маточната шийка са запознати с безсимптомното начало на заболяването.

Достъпът до информация за заболяването може да стане посредством връзка с личния лекар, гинеколога или добре обучена акушерка.

Фиг. 89. Зависимост между информираността на девойки, здрави жени и болели относно симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи



Активното включване на болните в лечебния процес и стимулирането на тяхната мотивация е труден и сложен момент, който може да бъде осъществен от добре подготвен екип на различни специалисти. Общопрактикуващият лекар съвместно с медицинските специалисти от доболничната помощ са в основата на успешната профилактика и ранната диагностика на рака на маточната шийка.

На въпроса „Вашият личен лекар разяснявал ли ви е опасността от рак на маточната шийка и последиците от възникването на това заболяване?“, резултатите показват, че най-висок е относителният дял на анкетираните 70,2%, на които личния лекар не е разяснявал опасността от рак на маточната шийка и последиците от възникването му. Този резултат буди тревога поради факта, че той е показател за неефективна работа между личния лекар и пациентката. Сериозна бариера са негативните нагласи на жените към здравната реформа като създаваща проблеми на пациента и възприемането ѝ като отговорна за промяната или засилването на недостатъчно загриженото, любезно и отзивчиво отношение на лекарите спрямо пациентите. Тъй като за повечето жени лекарите са основен и високо оценяван източник на информация и авторитет по отношение на здравето, развиването на комуникативните и консултативните умения на лекарите в голяма степен би могло да допринесе за намаляване ефекта от тази бариера. По равен брой 14,9% от заболялите посочват, че са получили информация от личния лекар за заболяването, лечението и прогнозата му, но тя не е достатъчна и че, предоставената им информация е достатъчна /фиг. 90/. Тези данни доказват необходимостта от общуване на пациентката с медицински специалисти, които да я подпомогнат да възприеме поставената ѝ диагноза и да може да се мобилизира за участие в лечебния процес.

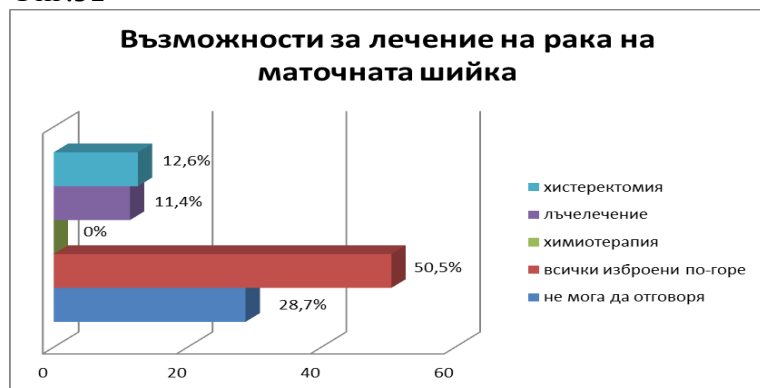
Фиг. 90



Лечението на рака на маточната шийка е комплексно, като се включват хирургичният метод на лечение, лъче- и химиотерапия. Кой метод на лечение ще се избере, зависи от стадия на заболяването. Обикновено се прилага т. нар. комбиниран метод на лечение, т.е. използване в различна последователност на отделните методи на лечение. На въпроса “Какви са възможностите за лечение на жените с рак на маточната шийка?“, 12,6% от анкетираните посочват хистеректомията, 11,4% - лъчевата терапия и 0% - химиотерапията. Повече от половината от изследваните лица 50,5% са запознати и отговарят, че лечението на рака на маточната шийка включва всички изброени /хистеректомията, лъчелечението и химиотерапията/, което показва, че те са мотивирани да четат специализирана здравна литература, да се информират и да бъдат компетентни като пациентки по отношение на собственото си здраве. Близко 1/3 от

пациентките 28,7% отговарят, че не са запознати с възможностите за лечение на заболяването /фиг. 91/. Те смятат, лечението за дейност изцяло в приоритетите на лекаря, тъй като се считат за недостатъчно информирани и непритежаващи професионалните знания и опит на лекаря, за да имат участие в лечението. Отговорността за здравето на жената в рамките на системата за здравеопазване, включително профилактика и лечение се възприема като принадлежаща на лекаря. Отговорите превишават 100%, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

Фиг.91

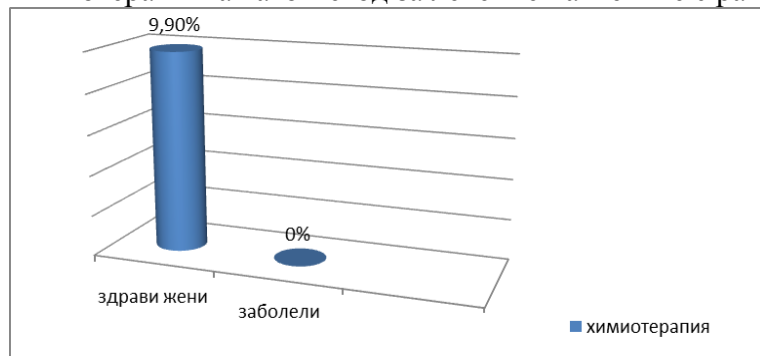


Има статистически значима разлика между здрави и болни жени относно химиотерапията като начин за лечение на рака на маточната шийка / $p=0,003$ / по Fisher's Exact Test /фиг. 92/. Според знанията на здравите жени за разлика от болните, водещ метод за лечение на заболяването е химиотерапията. Този резултат се обяснява с факта, че здравите жени не се достатъчно информирани, докато болните са наясно, че хирургичният и лъчетерапевтичният метод, самостоятелно или в комбинация са основни в съвременното лечение на рака на маточната шийка.

Няма статистически значима разлика между познанията на здрави и болни жени относно останалите възможности за лечение на рака на маточната шийка като хистеректомия, лъчелечение и всички изброени /хистеректомия, лъчелечение и химиотерапия/.

Няма статистически значима разлика и между двете групи жени, които не са запознати с възможностите за лечение на рак на маточната шийка.

Фиг.92. Зависимост между познанията на здрави жени и пациентки относно химиотерапията като метод за лечение на жените с рак на маточната шийка



На въпроса „Кой ви насочи за преглед към специалист-гинеколог?“, най-висок е относителният дял на пациентките 69,0%, които са се насочили към специалист сами.

Този резултат е очакван, защото по-голяма част от болните се обръщат към лекаря-специалист при вече възникнал проблем. В този случай те предпочитат да се обърнат директно към акушер-гинеколога не само защото го смятат за по-компетентен в тази област, но и защото искат да избегнат излишната загуба на време, макар и това в повечето случаи да им коства финансови разходи. Близко 1/5 от анкетираните 17,20% са последвали съвета на приятели и познати и едва 13,80% са насочени от общопрактикуващ лекар /фиг. 93/.

Необходимо е общопрактикуващите лекари да убеждават жените, че първичната профилактика и ранното диагностициране на рака на маточната шийка е наложително за снижаване на смъртността от заболяването.

Фиг. 93



По отношение на въпроса „Как се откри настоящето ви гинекологично заболяване?“, получените резултати са представени на фигура 94. Най-висок е относителният дял на пациентките 62,10%, които посочват, че заболяването е открито при преглед, поради възникнал проблем или оплаквания. Този факт ни насочва вниманието към необходимостта да се работи в посока утвърждаване на положителна нагласа у жените относно профилактиката на онкологичните гинекологични заболявания. По-малка, но значителна част от анкетираните 37,90% посочват, като причина за откриване на заболяването профилактичен преглед от акушер-гинеколог. Според повечето жени гинекологичният преглед сам по себе си обикновено предизвиква комплекс от негативни емоционални преживявания. Съпоставяйки неудобството от прегледа с необходимостта и ползата му за здравето, положителната мотивация у жените често надделява за реализирането на поведението на профилактика.

Фиг. 94



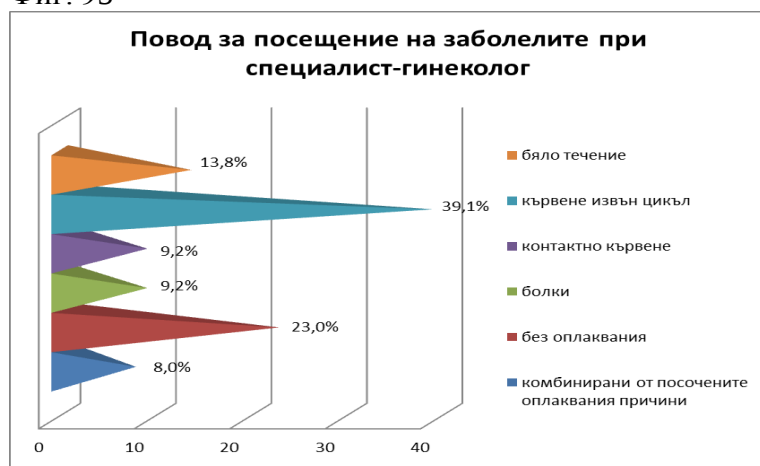
Подобна статистика се наблюдава и в проучване на Д-р Ст. Георгиева от 2007 година, на въпроса „Причина за откриване на заболяването?“ е установено, че при 91% от тях заболяването е открито по повод на кървене или гноевидно течение и само при 9% при профилактичен преглед с цитонамазка. Тези данни показват, че за да бъде мотивирана да се справи в променящата се здравна система, жената трябва да е добре информирана за рака на маточната шийка и неговата профилактика, както и за местата, където може да се изследва.

При предклиничния рак, при който няма никакви оплаквания, говорим за начален първи стадий. В този случай той може да бъде открит посредством единствено гинекологичен преглед по повод на някакво друго заболяване или оплакване или с цел профилактика. Първият клиничен симптом е наличието на бяло течение, което впоследствие става по-обилно, с кафяв цвят, зловонно. С напредване на туморният процес се появява кървене, което първоначално е т. нар. „контактно кървене“, свързано с полов контакт или с аплицирането на лекарствени продукти във влагалището. Ако и тогава жената не обърне внимание, не се обърне към гинеколог и не се постави диагнозата, процесът продължава да се развива и следващият симптом вече е спонтанно кървене, несвързано с нищо. Болката е късен симптом. Засягането на съседните органи, както и далечните метастази са съпроводени с различни оплаквания.

На въпроса „По какъв повод отидохте на гинекологичен преглед?“, най-голям дял от пациентките 39,1% посочват, че са имали кървене извън менструалния цикъл, 13,8% съобщават за наличие на бяло течение, по равен брой 9,2% отговарят, че са имали контактно кървене и болки и едва 8% дават отговор, че са имали комбинирани от посочените оплаквания причини. Близко $\frac{1}{4}$ от респондентите 23,0% не са имали оплаквания преди посещението си при лекаря акушер-гинеколог /фиг. 95/. Отговорите превишават 100%, защото анкетираните са давали повече от един отговор. За съжаление тази картина показва, че жените много по-рядко планират профилактични прегледи при акушер-гинеколог, а оплакванията са тези поради които се налага посещението на лекарските кабинети.

Необходимо е да се предлагат различни програми за профилактични прегледи, които ще позволят ранното диагностициране на заболяванията и тяхното навременно лечение.

Фиг. 95



В проучване на Д-р М. Кюркчиева и Доц. З. Валерианова от 2002 година с цел анализиране някои проблеми на късната диагноза на рака на маточната шийка, на въпроса „Повод за преглед?“ са били установени, че най-честите причини за посещенията при лекар-специалист са извънменструалните кръвотечения и болките.

В настоящето проучване водеща причина са отново извънменструалните кървотечения. Това показва, че българката не ходи редовно на профилактични прегледи, като посочва преобладаваща причина за това страха и недостатъчната информация за възможните последствия от това. Поради това, че 1/5 от анкетиранияте в настоящето проучване са посочили като повод за посещение на гинекологичния кабинет – липсата на оплаквания показва, че жените проявяват нарастващо внимание към проблемите, свързани с рака на маточната шийка и готовност да участват в мерки по превенция на това заболяване.

Ракът на шийката на матката е един от малкото видове рак, който би могъл да бъде предотвратен чрез скринингови мероприятия, профилактични прегледи. Когато се установяват предраковите състояния и бъдат лекувани, може да се избегне развитието на рак. На въпроса „Според вас предраковите заболявания и най-ранните форми на рак на маточната шийка могат ли да бъдат излекувани напълно и да не доведат до развитие на заболяването?“, резултатите са представени на таблица 11.

Табл. 11

Възможности за излекуване на предраковите заболявания и най-ранни форми на рак на маточната шийка	Абсолютен брой	Относителен дял
Да	67	77,0%
Не	0	0%
Не знам	20	23,0%
Общо	87	100,0%

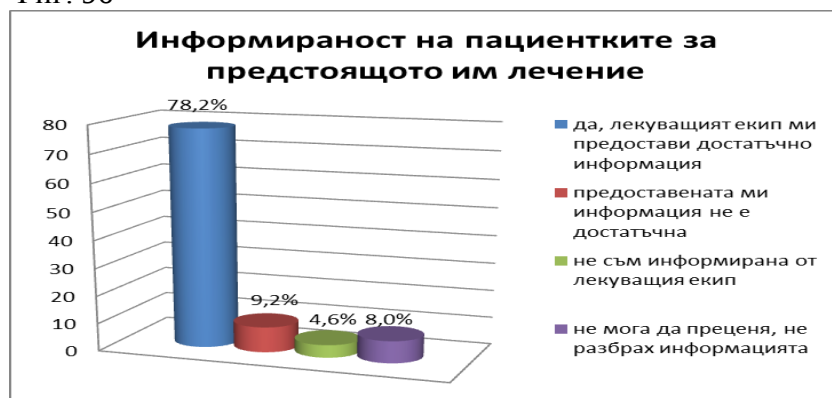
Според получените резултати преобладаващата част от анкетиранияте 77,0%, считат, че предраковите заболявания и най-ранни форми на рак на маточната шийка могат да бъдат излекувани напълно и да не доведат до развитие на заболяването. Този факт е окуражаващ, защото показва, че анкетиранияте са информирани, че навременната диагноза и терапия на преканцерозите прекъсва веригата на канцерогенезата и изключително ефикасно предпазва жената от развитие на инфилтративна карцинома. Изследваните лица, които не са наясно дали предраковите заболявания и най-ранни форми на рак на маточната шийка могат да бъдат излекувани напълно са 23,0%. Тези данни показват необходимостта от провеждане на информационни кампании относно тежестта и разпространението на заболяването и мотивиране на жените за участие в скринингови програми.

В отговор на въпроса „Получихте ли достатъчно информация по отношение на заболяването си, лечението и прогнозата му от лекаря?“, най-висок е относителният дял на анкетиранияте – 78,2%, които са отговорили положително на въпроса. Информираността на пациентките е основен и важен момент в съвременното здравеопазване. Един от важните проблеми в гинекологията е психологичната подготовка за хирургична интервенция.

Според J. Kuning / 1999г./ даването на адекватна информация по този въпрос значително намалява напрежението и прави болните по-достъпни за всички процедури, включително и по-тежки операции. По-малка част от пациентките 9,2% отговарят, че предоставената им информация не е достатъчна, а 8,0%, че не разбират предоставената им информация. Едва 4,6% от респондентите посочват, че нямат информация от лекуващия ги екип. /фиг. 96/. За да може жената активно да участва в лечебния процес

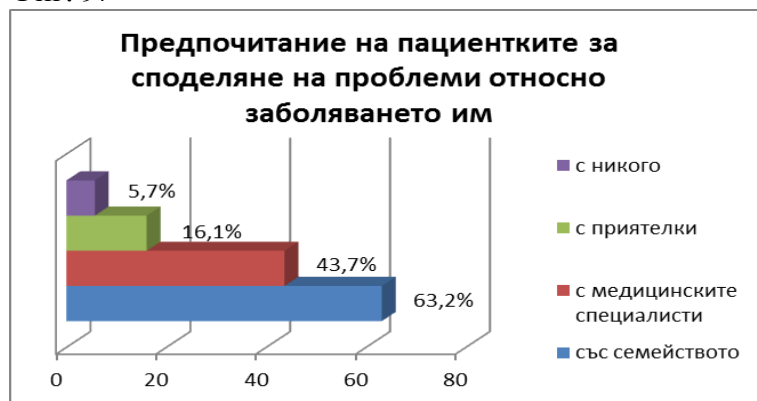
и да бъде привлечена за сътрудничество е необходимо общуване с екип от медицински специалисти, който да я подпомогне да възприеме поставената ѝ диагноза и да се мобилизира за участие в лечебния процес.

Фиг. 96



Неоплазмите и в частност рака на маточната шийка поражда в заболялите жени различни мисли и чувства /страх, отчаяние, душевна болка и не на последно място срам от това, че си по-различен от другите/, които те искат и трябва да споделят. На въпроса „С кого предпочитате да споделяте проблемите си относно вашето заболяване?“ преобладаващата част от анкетираните 63,20% посочват хората, които са най-близо до тях или със семейството. Ракът на маточната шийка е заболяване, което поставя заболялата жена пред тежки изпитания – не само стреса от поставената диагноза, но и тежкото и продължително лечение, рехабилитацията и неясната прогноза. Именно в този тежък момент тя има нужда не само от подкрепата на своите близки, но и на медицинските специалисти. Затова значителна част от пациентките 43,70% отговарят, че биха искали да споделят проблемите си само с медицинските специалисти. Те се намират в непосредствена близост до болните в процеса на тяхното лечение и възстановяване и затова тяхната професионална помощ е от съществено значение. Помалък дял от анкетираните 16,10% посочват, че се доверяват на приятелки. За да се справи с емоционалните проблеми болната жена трябва да приеме лекуващия я лекар и акушерките, съпругът и приятелите си, като свои съмишленици, с които да говори за страховете си, за притесненията. Едва 5,70% от респондентите посочват, че не предпочитат да споделят проблемите си с никого /фиг. 97/. Отговорите превишават 100%, защото анкетираните са давали повече от един отговор.

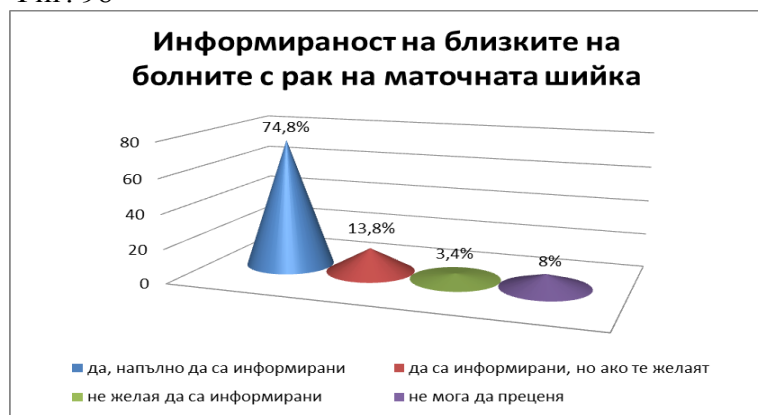
Фиг. 97



Няма статистически значими разлики между предпочитанията на трите групи проучени лица за споделяне на различни проблеми.

В процеса на адаптация на болните към поставената диагноза, освен участието на различни професионалисти и специалисти е важно и участието на техните близки. В отговор на въпроса „Считате ли, че близките ви трябва да са информирани относно заболяването и състоянието ви?“, получените резултати са представени на фигура 98. Близко 2/3 от анкетираниите 74,8% посочват, че близките им трябва да са информирани за заболяването им. Това показва, че те разчитат на тяхната подкрепа и съдействие при провеждане на лечебните процедури. Болните, които са на мнение, че близките трябва да се информират само при желание от тяхна страна са 13,8%. Тези, които не желаят близките им да са информирани, вероятно, за да не се тревожат и да ги предпазят от натоварване с личните им проблеми са 3,4%. Едва 8% от изследваните лица не могат да преценят и не знаят дали близките им трябва да бъдат информирани.

Фиг. 98

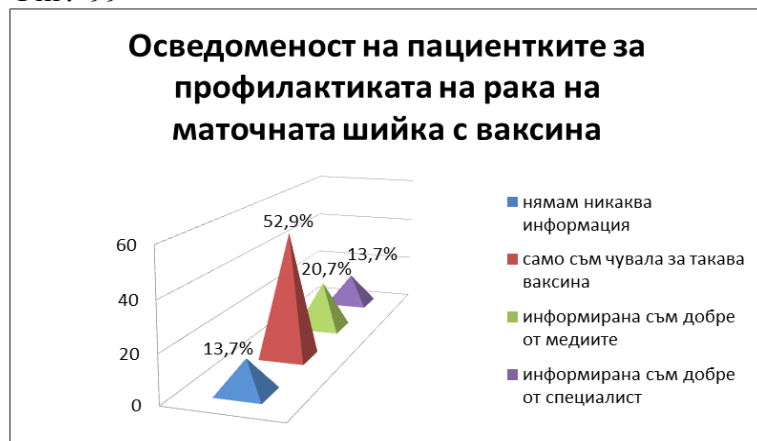


Профилактичните ваксини срещу рак на маточната шийка са най-новото постижение на съвременната медицина в контрола на раковите заболявания чрез средствата на ваксинопрофилактиката. Този забележителен прогрес стана възможен след доказване на вирусната етиология на заболяването, последвано от разработване и въвеждане в практиката на безопасни и високо ефективни папиломавирусни ваксини.

На въпроса „Каква информация имате за профилактиката на рака на маточната шийка с ваксина?“, повече от половината от анкетираниите 52,9% посочват, че само са чували за ваксина. Около 1/5 от пациентките 20,7% са информирани добре от медиите, а 13,7% - са добре информирани от специалист. Едва 13,7% от болните нямат никаква информация за профилактиката на рака на маточната шийка с ваксина /фиг. 99/. HPV ваксините са голям „пробив“ в усилията за профилактиката на рака на маточната шийка. Акушер-гинеколозите, а и другите специалисти и общопрактикуващи лекари, както и медиите могат да допринесат много за широкото ѝ разпространение, особено за защита от рак на маточната шийка. Необходимо е да се осведомят пациентките относно същността и възможностите на тези ваксини.

Специално проучване е показало голямата роля на тази дейност на акушерките за възприемането на ваксините от пациентките. Трябва да се изтъкнат и недостатъците на ваксинацията, например, че тя не „покрива“ всички HPV генотипове, свързани с рака. Здравните лица, които се занимават с тази дейност трябва да изтъкнат пред пациентките, че въпреки високата честота на HPV инфекция, малък брой от тях резултират в цервикален рак.

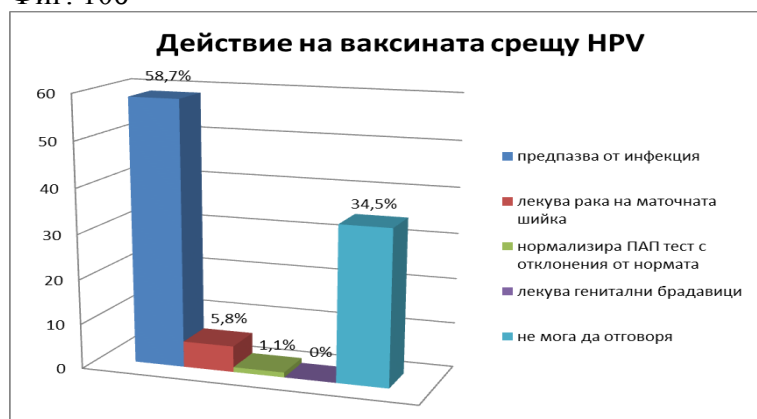
Фиг. 99



HPV ваксините са профилактични ваксини, те нямат терапевтичен ефект върху вече настъпила инфекция или заболяване. От събраната социологическа информация в отговор на въпроса „Какво е действието на ваксината срещу HPV?“, данните показват, че най-голям е относителният дял на анкетираните 58,7%, които считат, че ваксината срещу HPV предпазва от инфекция, което показва, че те са запознати с нейното действие. Според 5,8% от заболялите жени - лекува рака на маточната шийка. За 1,1% от респондентите - нормализира ПАП тест с отклонения от нормата. Близко 1/3 от болните от рак на маточната шийка 34,5% не са запознати с действието на ваксината и се нуждаят от разяснения по този въпрос /фиг. 100/.

Забележителен е напредъкът постигнат в областта на ваксинопрофилактиката - публикуваните резултати от широки клинични проучвания на разрешените за употреба профилактични HPV ваксини убедително показват тяхната висока защитна активност.

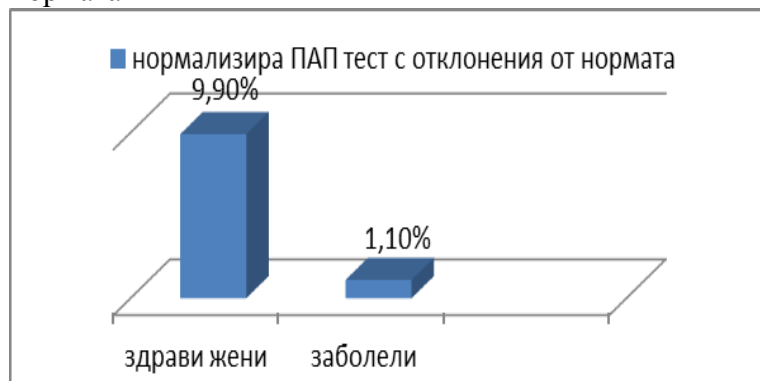
Фиг. 100



Представеният анализ показва зависимост между мненията на здрави жени и болни от рак на маточната шийка относно действието на ваксината срещу HPV. Има статистически значима разлика между мненията на двете групи, че действието на ваксината се изразява в нормализиране на ПАП тест с отклонения от нормата / $p=0,022$ / по критерия Fisher's Exact Test /фиг. 101/. Това означава, че здравите жени за разлика от заболялите не са запознати с действието на ваксината и затова е необходимо разработване, издаване и разпространение на информационни материали за ефективността и профилактичния ефект на анти-HPV ваксините.

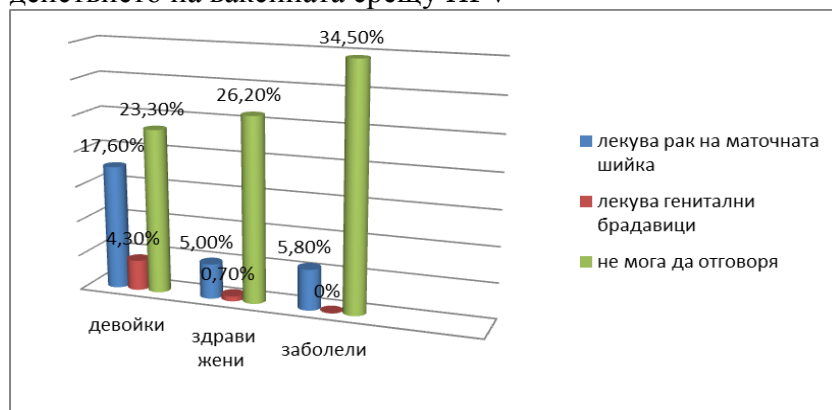
Няма статистически значима разлика между мненията им, че действието на ваксината се състои в предпазване от инфекция, лекуване на рака на маточната шийка и на генитални брадавици. Между мненията на двете групи изследвани лица, които не са запознати с действието на ваксината също няма статистическа значимост.

Фиг. 101. Сравнителен анализ между мненията на здрави жени и пациентки относно действието на ваксината срещу HPV - да нормализира „ПАП тест с отклонения от нормата“



Има статистически значима разлика между мненията на девойки, здрави жени и болели относно действието на ваксината – да лекува рака на маточната шийка / $p=0,000$ / и да лекува генитални брадавици / $p=0,014$ / по критерия Linear-by-Linear Association /фиг. 102/. Между мненията на изследваните лица, които не са наясно с действието на ваксината също съществува статистически значима разлика / $p=0,039$ / по критерия Linear-by-Linear Association. Представеният анализ показва, че и трите групи лица не са запознати с действието на ваксината. Няма статистически значима разлика между мненията на трите групи жени, че действието на ваксината е да предпазва от инфекция и че, нормализира ПАП тест с отклонения от нормата.

Фиг. 102. Зависимост между мненията на девойки, здрави жени и пациентки относно действието на ваксината срещу HPV



Резултатите от направената анкета показват, че голяма част от анкетираните не се отнасят достатъчно отговорно към собственото си здраве. Това е тревожна самооценка, която показва, че е необходимо да се провеждат профилактични и скринингови програми, а не само да се разчита на самостоятелността на пациентките при вземане на решения отнасящи се до здравословното им състояние. Необходимо е всяка една жена да бъде добре информирана и обучена за самоконтрол и самонаблюдение.

3.4. Модел на тема „профилактика на рака на маточната шийка“ към учебната програма по „Човекът и природата“ на ученици на 12-13 годишна възраст

Целта на темата „Профилактика на рака на маточната шийка“ към учебната програма по „Човекът и природата“ в VI клас е да се повишат здравните знания за рака на маточната шийка и неговата профилактика и да се формира здравноотговорно поведение при ученици на 12-13 годишна възраст.

Съобразно целта е необходимо да се реализират следните задачи:

1. Стимулиране на интереса на учениците към здравни знания и формиране на нагласи и убеждения по отношение на профилактиката на рака на маточната шийка, чрез използване на разнообразни организационни форми и методи на обучение и съвременни педагогически средства за въздействие.
2. Въз основа на здравната информация се прави опит за формиране на здравна мотивация, като се изтъкват риска от развитие на рак на маточната шийка и необходимостта от защита чрез имунизация и редовни гинекологични прегледи с цитонамазка.
3. Разкриване на възможностите за успешна реализация в живота чрез използване и прилагане на здравноотговорно поведение.

В учебният процес е необходимо да се използват ефективни учебни методи, които са подходящи за възрастта на учениците и поддържат активно техния интерес и внимание, като с това допринасят и за разнообразяване на обучението. Учебните методи са съобразени с учебното съдържание и особеностите на организационните форми използвани в основното училище. Най-често използваните от тях са: разказ, обяснение, беседа, дискусия, наблюдение и др.

Важно условие за ефективен учебен процес е използването на разнообразни, ефективни и атрактивни нагледни материали. Те могат да се разделят на: визуални, аудио и аудио-визуални.

Визуалните са:

- **табла, каталози, атласи и др.** Показването им предполага да са съобразени с темата и да са с интересен и заинтригуващ учениците дизайн. Брошури лестовки и др.
- **брошури, листовки, дипляни.** В процеса на усвояване на здравни знания е особено подходящо да бъдат раздавани подходящи учебни материали, като брошури, листовки, дипляни. Основно предимство на печатните материали е, че те могат да се използват многократно за получаване на информация. Раздаваните материали поражда интерес у учениците. По-харесвани от учениците са материалите, които са разноцветни. В които има рисунки и карикатури, в които главните герои са ученици като тях и са изправени пред проблеми, с които и те се срещат често и се опитват да решат.

Аудио – при тях информацията се възприема чрез слуховия анализатор. Такива са: компакт дискове, записи на магнитен носител и др.

Аудио-визуални – при тях здравните знания се получават чрез зрителния и слуховия анализатори. Такива да видеофилмите, филмите на CD и DVD и др.

МОДЕЛ НА ТЕМА „ПРОФИЛАКТИКА НА РАКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА“ КЪМ УЧЕБНАТА ПРОГРАМА ПО „ЧОВЕКЪТ И ПРИРОДАТА“ ЗА УЧЕНИЦИ НА 12 - 13 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

1. Същност и разпространение на рака на маточната шийка

Ракът на маточната шийка е едно от най-разпространените злокачествени заболявания при жената. По данни на Световната здравна организация, рака на маточната шийка заема 15% дял от всички онкологични заболявания при жената и се нарежда на трето място по честота, след рака на млечната жлеза и рака на маточното тяло. Епидемиологичните проучвания сочат, че България е сред високо засегнатите страни с ръст в заболяемостта и смъртността от рак на маточната шийка.

Ракът на шийката на матката е злокачествено заболяване на най-долната част на матката, която се отваря във влагалището.

2. Причина за възникване на рака на маточната шийка

Най-честата причина за предрака и рака на маточната шийка е инфекция с човешки папиломен вирус (HPV). Съществуват над 100 типа на този вирус, но само за 14 от тях е доказано, че причиняват рак на маточната шийка. Най-високо рисковите или наричани още онкогенни (причиняващи рак) типове са тип 16 и тип 18. Те са причина за възникването на рак в около 70% от всички случаи.

HPV навлиза в клетките на маточната шийка. Ако успее да се скрие от имунната система на организма, вирусът се размножава, заразявайки съседни здрави клетки и така инфекцията не отшумява. Това се нарича продължителна /персистираща/ инфекция. Такава инфекция с високорискови HPV типове е необходимото условие за развитие на рак на маточната шийка.

3. Начини за предаване на HPV инфекцията

Човешкият папиломен вирус се предава от човек на човек по време на полов контакт – при полов акт или дори понякога от близък контакт кожа с кожа в половата област. Лесното предаване на вируса, е основна причина всяка сексуално активна жена да е изложена на риск от заразяване, като най-висок риск от инфектиране се наблюдава през първите няколко години след започване на полов живот.

4. Рискови фактори свързани с рака на маточната шийка

- Ранно започване на полов живот - тийнейджърките, които нямат полови контакти могат значително да намалят риска от развитие на рак на маточната шийка. Избягването на ранните полови контакти, ще помогне за предотвратяване заразяването с инфекцията на младите момичета, която може да доведе до рак на шийката на матката.
- Множество сексуални партньори - ако девойките водят полов живот те могат да предотвратят рака на маточната шийка, като ограничат сексуалните партньори и като използват винаги презервативи.
- Тютюнопушенето - също увеличава риска от заболяване. Канцерогените в тютюна увеличават риска от много ракови състояния, в това число рака на маточната шийка. Жените пушачи увеличават повече от два пъти, в сравнение с непушачите, вероятността за развитие на рак на маточната шийка. Тютюнопушенето води до отслабване на локалния противотуморен имунитет и пречи на локалната защитна реакция на клетките.
- Много раждания с разкъсване на маточната шийка.
- Дългогодишната употреба на контрацептиви също е свързана с повишен риск от рак на маточната шийка.

5. Предпазване от рак на маточната шийка

Ракът на маточната шийка расте бавно. Предраковите изменения и ранният рак на маточната шийка може да протичат, без да причиняват болка или други изявиени оплаквания. Ето защо трябва да се прилагат следните превантивни меропиятия:

- Презервативите са много ефективни за предотвратяване на инфекции, предавани

по полов път, но те не са толкова ефективни за предотвратяване на зараза с HPV, защото той може да се открие върху кожата, която не е покрита от презерватива.

- Ваксинацията срещу рак на маточната шийка и редовните профилактични прегледи с цитонамазка са основните превантивни мерки при млади момичета и сексуално активни жени.

Препоръчителна е ваксинацията на момичета на 12-13 годишна възраст, преди започване на полов живот, защото ефикасността на защитата при тях е най-висока. Иммунната система разпознава специфични участъци от причинителя (антигени) и изработва срещу тях специфични белтъци (антитела). При момичета от 10 до 14 г., нивата на антитела като отговор към ваксинацията са 6 пъти по-високи за HPV16 и 3 пъти по-високи за HPV18, в сравнение с тези при жени от 15 до 25 год. Ваксината не може да доведе до развитие на рак, тъй като не съдържа самия вирус. Във ваксината има частици, които имитират обвивката на вируса. Така имунната система на човека разпознава вируса и изгражда защита /антитела/. Приложението на ваксините е мускулно (в горната част на ръката), поставянето се извършва в рамките на шест месеца, чрез 2 дози по схема 0-6 месец. Най-често срещаните странични ефекти са болка, зачервяване, подуване на мястото на инжектиране, които не се отличават от тези при останалите ваксини. Ваксинацията не отменя редовните профилактични гинекологични прегледи с цитонамазка след започване на редовен полов живот.

Редовните профилактични гинекологични прегледи са основен фактор за ранното откриване на рака на маточната шийка. Тези прегледи се извършват в гинекологичен кабинет от специалист акушер-гинеколог. Жената се поставя на гинекологичен стол и с помощта на специален инструмент наречен спекулум се прави оглед на маточната шийка и се взема цитонамазка (ПАП тест) - с четчица се обтрива външната част на маточната шийка и цервикалния канал като по този начин се вземат повърхностни клетки. Клетките се нанасят върху предметно стъкло и се оцветяват, след което материала се гледа под микроскоп и се преценява формата и характера на клетките. Вземането на цитонамазка е неболезнена процедура. Тя се взема, когато жената не е в менструация. Редовният скрининг (профилактични прегледи и цитонамазки) се препоръчва при всички сексуално активни жени, тъй като осигурява ранно откриване на абнормните (заразени) клетки и преканцерозните лезии (предракови състояния). Най-добрата защита от рака на маточната шийка е комбинацията от редовни гинекологични прегледи и имунизация срещу HPV.

Предложената тема е с хорариум минимум 1 часа за учебна година. Предлагаме да се провежда в часа по „Човекът и природата“ в VI клас, от учителя по съответната дисциплина.

В заключение може да се направи обобщението, че повишаването на знанията за рака на маточната шийка и методите за неговата профилактика, особено в условията на съвременното общество, са изключително актуални. Получаването на здравни знания, изграждането на здравни умения и навици, въздейства върху ценностната нагласа и подпомага формирането на здравословен стил на живот.

3.5. Информационна брошура за здрави жени относно профилактиката на рака на маточната шийка

Информационна брошура за здрави жени

Уважаеми Дами,

Настоящата информационна брошура има за цел да повиши знанията Ви относно рака на маточната шийка и методите за профилактиката му.

Ракът на маточната шийка е едно от най – разпространените злокачествени заболявания при жената. Негативната статистика за рака на маточната шийка е добре позната, много стряскаща и за съжаление, напълно реална. Всяка година в света от рак на маточната шийка умират 270 000 жени, по една жена на всеки 2 минути. В Европа това се случва на всеки 18 минути. В България всеки ден умира по една жена и се диагностицират 3 нови случая на заболяването. Най-страшното в тези показатели е, че карциномът на маточната шийка е единственият, който е напълно предотвратим и лечим при навременно диагностициране.

Какво представлява ракът на маточната шийка?

Ракът на шийката на матката е злокачествено заболяване на най-долната част на матката - маточната шийка, която се отваря във влагалището.



Маточната шийка има външна част наричана екзоцервикс, намираща се във влагалището и вътрешна част или цервикален канал наречена ендоцервикс. Шийката е покрита от няколко слоя епителни клетки. Външната повърхност, която е към влагалището е покрита от плосък епител, а каналът на маточната шийка е покрит от жлезисти епителни клетки. Участъкът, където двете зони се срещат се нарича „зона на трансформация" и е мястото, където най-често се появяват променените клетки.

От какво се причинява ракът на маточната шийка?

Доказано е, че причина за рака на маточната шийка са „високо рисковите“ 16 и 18 щамове на човешкия папиломен вирус (human papillomavirus – HPV). HPV може да се предаде от човек на човек по време на полов контакт – при полов акт или дори понякога от близък контакт кожа с кожа в гениталната (половата) област. Поради лесното предаване на вируса, всяка сексуално активна жена е изложена на риск от заразяване. Повечето жени се заразяват с поне един от тези високо рискови (потенциално онкогенни) HPV щамове поне веднъж през живота си. Иммунната система на организма обикновено успява да се пребори с инфекцията, поради което повечето жени с HPV нямат никакви оплаквания. При някои жени обаче, инфекцията не изчезва от само себе си. HPV вирусът навлиза в клетките на маточната шийка. Ако успее да се „скрие“ от имунната система на организма, вирусът се размножава, заразявайки съседни здрави клетки и така инфекцията не отшумява. Това се нарича продължителна инфекция. Такава инфекция с високорискови (ракови) HPV типове е необходимото условие за развитие на рак на маточната шийка.

Има ли други причини за възникване на рак на маточната шийка?

Съществуват други фактори, които могат да допринесат за прерастването на HPV инфекцията в цервикален рак: състояния, водещи до отслабване на имунитета (напр. СПИН), тютюнопушенето, бременност, ултравиолетова радиация, полово предавани инфекции / Хламидии или Herpes simplex вирус тип 2/, ниски нива на фолиева киселина (витамин от тип В), продължителната употреба на противозачатъчни средства и други.

За колко време се развива ракът на маточната шийка?

Комбинираното въздействие на HPV инфекция и други външни фактори и дразнители води до постепенни промени на клетките от зоната на трансформация. Тези изменения се развиват бавно във времето, имат съответна последователност като в крайна сметка могат да преминат в рак на шийката на матката. Необходими са много години, за да се премине от нормален епител към карцином. Благодарение на тази постепенна еволюция е възможно и ранното откриване на предракови промени на маточната шийка.

Как да се предпазим от рак на маточната шийка?

Съществуват мерки, които можете да предприемете, за да се предпазите! Факт е, че вирусът се предава по полов път, следователно *ползването на презерватив* намалява риска от заразяване с HPV. Въпреки това презервативите не Ви предпазват напълно, защото кожата около гениталната област също може да носи вируса. Най-сигурният за момента метод е *използването на ваксина срещу HPV*. В България са одобрени две ваксини - четиривалентна (срещу четири типа HPV) ваксина Gardasil /Silgard/. Тя предпазва от типове 6 и 11 (причиняващи брадавици) и онкогенните (причиняващи рак) 16 и 18 и двувалентната (срещу два типа HPV) ваксина Cervarix (срещу типове 16 и 18).

Как действа ваксината?

Ваксинацията помага на организма да развие имунитет към определено заболяване. Имунитетът е способността на човешкия организъм да се предпази от заболяване, причинено от болестотворни вируси и бактерии или от други причинители. Профилактичните ваксини „научават“ имуната система да разпознава и блокира болестотворния вирус или бактерия преди той да успее да зарази човешкото тяло. Съставките на ваксините, които подтикват организма да си създаде имунитет (като наподобяват външно вируса), се наричат антигени. Реакцията, предизвикана от ваксината, води до изграждане на антитела в организма, които в бъдеще да разпознават и неутрализират вируса, срещу който е насочена ваксината. Ваксината срещу рак на маточната шийка предоставя възможност за предпазване от развитие на предракови изменения и рак на маточната шийка, причинени от най-често срещаните високорискови типове – HPV 16 и 18. Самите ваксини срещу HPV не съдържат вируси, следователно не могат да доведат да зараза, дори в лека форма.

Кога се поставя ваксината и как?

И двете съществуващи ваксини се препоръчва да се правят на момичета преди започване на полов живот (т.е. преди организма да се е срещнал с вируса). Счита се, че най-подходящи за ваксиниране са 12-13 годишните, но разрешението за употреба обхваща възрастта от 9 до 25г. включително. По-късното поставяне (след започване на полов живот) намалява профилактичния ефект на ваксинацията, поради широкото разпространение на вирусите и голямата вероятност от осъществено вече заразяване. Приложението на ваксините е мускулно (в горната част на ръката), поставянето се извършва в рамките на шест месеца, като апликациите се поставят чрез 2 дози по схема 0-6 месец.

ЗАЩО СЕ ПРЕПОРЪЧВА ВАКСИНИРАНЕ НА МОМИЧЕТАТА ВЪВ ВЪЗРАСТТА 12-13 ГОДИНИ?

СПОРЕД СВЕТОВНАТА ЗДРАВНА ОРГАНИЗАЦИЯ ОПТИМАЛНОТО ВРЕМЕ ЗА ВАКСИНАЦИЯ Е ВЪЗРАСТТА ПРЕДИ ЗАПОЧВАНЕ НА ПОЛОВ ЖИВОТ, т.е. преди да е налице евентуално заразяване с човешки папиломен вирус.

Поставят се

- I доза днес
- II доза 6-11 месеца

2 ДОЗИ

ЕФЕКТИВНА ЗАЩИТА СРЕЩУ РМШ

ВАКСИНАЦИЯ
преди започване на полов живот

личен лекар

Най-добрата защита срещу рак на маточната шийка е комбинацията от:

РЕДОВНИ ПРОФИЛАКТИЧНИ ПРЕГЛЕДИ
след започване на полов живот

гинеколог

HPV ваксините са **БЕЗПЛАТНИ** за момичета на 12 и 13 години.

В каква степен предпазват и за колко време?

Поставена преди започването на полов живот, ваксината предпазва момичето практически на 100 % от заразяване с онкогенен Човешки папиломен вирус 16 и 18 щамове (предизвикващи около 70% от случаите на рак на маточната шийка) а общата ефикасност срещу развитието на предраково състояние (CIN 3+) надвишава 90%. Съществуват данни, че до известна степен ваксините предпазват и към други щамове HPV освен посочените два (кръстосан имунитет).

Ваксината има ли странични действия?

Ваксините срещу рак на маточната шийка са проучвани за безопасност, ефикасност и имуногенност над 10 години, в 11 клинични проучвания. Данните са категорични, че няма повишен риск от хронични или автоимунни заболявания – както краткосрочно, така и дългосрочно. Най-честите странични реакции са болка, подуване и зачервяване на мястото на убождането. До момента са поставени над 90 милиони дози.

Достатъчни ли са ваксините, необходими ли са прегледи след тях?

Ясно трябва да се подчертае, че прилагането на ваксина срещу HPV не освобождава жената от необходимостта да бъдат правени профилактични прегледи – защото не предпазват от всички типове онкогенни вируси. Ваксинацията срещу HPV не отменя необходимостта от профилактичните прегледи. Ваксинацията и редовното провеждане на цитонамазки осигуряват възможно най-висока защита срещу рака на маточната шийка. Ваксинацията не отменя и смисъла от ползване на презервативи, тъй като те могат да Ви помогнат да се предпазите от много полово предавани заболявания.

Как се диагностицира ракът на маточната шийка?

Ракът на маточната шийка се диагностицира с помощта на редица изследвания, като се започва обикновено с цитонамазка и – ако сте на възраст над 30 години – HPV тест, последвани от колпоскопия и биопсия. Редовните профилактични гинекологични прегледи са основен фактор за ранното откриване на рака на маточната шийка и увеличаване на възможностите за успешно лечение. На практика навременната профилактика спасява живот. Заедно, редовният скрининг посредством профилактичен гинекологичен преглед с цитонамазка и (ако сте на възраст над 30 години) HPV тест могат да определят дали имате или има вероятност да развivate клетъчни изменения, които могат да се превърнат в ракови, ако не бъдат отстранени. **Цитонамазката (ПАП тест)** е скринингов метод за установяване на изменения в епителните клетки на маточната шийка. Препоръчва се цитонамазка да се провежда поне веднъж годишно при всяка жена след 21-годишна възраст или три години след началото на полов живот. Извършва се при гинекологичен преглед, като чрез специална методика с четчица се обтрива външната част на маточната шийка и цервикалния канал като по този начин се вземат повърхностни клетки. Клетките се нанасят върху предметно стъкло и се

оцветяват, след което материалът се гледа под микроскоп и се преценява формата и характера на клетките. Това изследване може да установи вече съществуващи предракови или ракови изменения и да послужи за навременна реакция. Тя не предпазва от инфекция с HPV, а установява евентуалните последствия от такава. Резултатите от цитонамазката дават възможност на лекаря да предприеме последващи действия за ограничаване на последствията от инфекцията. Тези резултати се класифицират в пет групи (от ПАП 1 до ПАП 5) на името на гръцкия лекар Папаниколау, въвел тази класификация. Групите са както следва:

ПАП I - нормални клетки.

ПАП II - клетки показващи най-често възпалителни промени или метаплазия (доброкачествени промени), HPV инфекция.

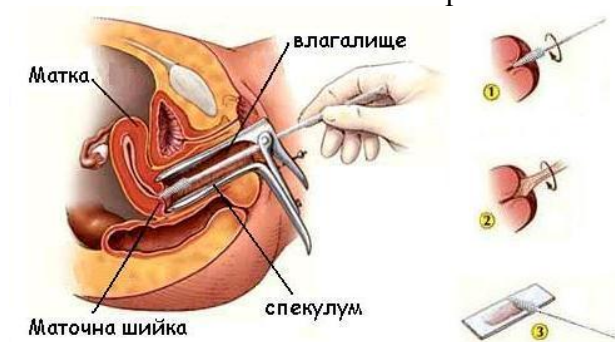
ПАП III - Граничен резултат.

ПАП IIIA - Тежко възпалено или дегенеративно изменение.

ПАП IIIB - Лека до среднотежка дисплазия (ЦИН I или II). Няма наличие на ракови клетки. Измененията могат да се развият до раков процес.

ПАП IV - тежка дисплазия, наличие на единични ракови клетки.

ПАП V - наличие на множество ракови клетки, инвазивен карцином.



Вземането на цитонамазка е неболезнена процедура. Цитонамазка се взема, когато жената не е в менструация. Най-доброто време е 10-20 ден от началото на менструацията. Добре е два дни преди изследването да се избягват секс, тампони, вагинален душ, кремове или вагинални препарати. Тези средства биха могли да отмият или скрият някои патологични клетки.

HPV – ДНК тестът - категорично установява има или не инфекция с HPV, но не поставя диагноза рак. Най-често се провежда изследване за високорискови (онкогенни) типове на вируса, като положителният резултат налага провеждането на цитонамазка с колпоскопия на всеки 6 месеца. Процедурата за взимане на материал за генотипизиране е сходна с тази при цитонамазката. Ако Вашата цитонамазка открие изменения, а HPV тестът покаже, че сте заразена с високо рисков тип на вируса, Вашият лекар може да предприеме допълнително изследване. Това става посредством **колпоскопия**, даваща възможност за микроскопски оглед на шийката.



Тази процедура не причинява допълнителен дискомфорт, тъй като уредът остава извън влагалището. Изследването представлява оглед с оптична техника на влагалището и маточната шийка, при което се наблюдават детайли, които може да убягнат при оглед с невъоръжено око. По време на колпоскопията се провеждат проби с оцетна киселина и луголов разтвор, при които се изобразяват съмнителни за раков процес участъци, ако са налице такива. На съмнителните участъци може да се направи **биопсия** за хистологично изследване /при която се взема парче тъкан за изследване/. Материалът се изпраща в лаборатория и се изследва под микроскоп. В зависимост от резултата от изследването лекарят ще прецени по-нататъшното поведение или лечение.

Симптоми на рака на маточната шийка

Ранните стадии на рака на маточната шийка обикновено протичат без симптоми. Поради тази причина единствено преглед с цитонамазка може да установи наличието на увредени клетки в маточната шийка – ранните признаци на рака. В случаите когато ракът на маточната шийка причинява някакви симптоми, най-честият е ненормално кървене от влагалището или в периода между менструалните цикли или след полов контакт. Други симптоми, които могат да се наблюдават са влагалищно течение и болка по време на полов контакт. Ако имате някой от тези симптоми е важно да отидете на лекар-гинеколог, въпреки че обикновено причината за тях не е рак на маточната шийка. Съществуват много други по-често срещани състояния, които могат да са причина за подобни симптоми.

Лечение на рака на маточната шийка

Колкото по-рано се открие ракът на маточната шийка, толкова по-успешно ще бъде лечението. Своевременното откриване на рака в най-ранните му стадии и правилно проведеното лечение водят до почти 100% излекуване. Още по-добре е ако се открият и лекуват онези преканцерозни изменения и състояния, които могат да доведат до рак. Ракът на маточната шийка най-често се лекува оперативно. Други методи на лечение са лъчетерапията и химиотерапията. Понякога се налага да се приложи повече от един метод на лечение, но това се преценява от екип специалисти, които в зависимост от състоянието и стадия на заболяването изготвят диагностично-терапевтичен план на поведение.

3.6. Информационна брошура за пациентки с рак на маточната шийка

Информационна брошура за пациента

Вие имате право на информация!

Уважаема Госпожо,

Операцията, която ви се предлага и последващото лечение ще бъдат извършени само ако вие предварително се съгласите да се подложите на тях.

За да дадете съгласието си, Вие вероятно се нуждаете от разяснения, както по отношение на Вашето заболяване, така и по отношение на операцията – какво точно ще Ви бъде направено, колко време ще лежите в болница, какви усложнения биха могли да настъпят, ще има ли тази операция някакви последствия, кои от тях изискват специално внимание, какво ще бъде последващото лечение, усложнения от него и т.н. Надяваме се, че всичко, което ще прочетете по-нататък, ще Ви помогне да вземете решение в този труден за Вас момент.

Заболяване и необходимост от операция

Онкологичното заболяване на маточната шийка е една от най-честите форми сред тази група заболявания. В сферата на онкогинекологичната заболеваемост в България, ракът на маточната шийка заема второ място след рака на ендометриума. Вие имате същото заболяване и е необходима оперативна намеса за Вашето излекуване и възстановяване.

Същност на заболяването Ви - ракът на шийката на матката е злокачествено заболяване, което засяга пряко маточната шийка – конусовидния орган, свързващ матката и влагалището. Нормалните клетки от лигавицата на маточната шийка променят своята структура и функция и започват да се делят неконтролируемо. В резултат на това се образува плътна маса от ракови клетки – тумор. Ракът на маточната шийка не се образува изведнъж. Първо определени клетки се трансформират от „нормални“ в предракови и чак след това в ракови. Обикновено за този процес са необходими няколко години, макар че може да се развие и по-бързо.

Доказано е, че причина за рака на маточната шийка са „високо рисковите“ 16 и 18 щамове на човешкия папиломен вирус (human papillomavirus – HPV). HPV може да се предаде от човек на човек по време на полов контакт – при полов акт, или дори понякога от близък контакт кожа с кожа в гениталната (половата) област. Поради лесното предаване на вируса, всяка сексуално активна жена е изложена на риск от заразяване. Иммунната система на организма обикновено успява да се пребори с инфекцията, поради което повечето жени с HPV нямат никакви оплаквания. При някои жени, обаче, инфекцията не изчезва от само себе си. Когато вирусът остане активен в тялото за по-продължителен период, цервикалните клетки започват да се видоизменят под негово влияние и рискът от рак нараства. Развитието на рака на маточната шийка се влияе и от типични за повечето видове рак рискови фактори, като отслабена имунна защита, тютюнопушене, ултравиолетова радиация, бременост, дефицит на фолиева киселина, полово-предавани болести и други.

Началото на заболяването Ви е безсимптомно. Симптомите се появяват в момента когато клетките на маточната шийка се изродят в ракови и проникват в околните тъкани. След като това се случи най-честият симптом е вагинално кървене. Това кървене се появява извън нормалното кървене по време на менструалния цикъл и често бива причинявано от сексуален акт (нарича се контактно кървене), вагинален душ или гинекологичен преглед. Менструалното кървене може да продължи по дълго и да бъде по обилно от обикновенното. Други симптоми, които могат да се наблюдават, са влагалищно течение и болка по време на полов контакт. Оплакванията Ви зависят от

стадия на заболяването, големината на тумора и от предизвиканите от него усложнения.

Лечението на рака на маточната шийка е комплексно. Терапевтичният подход се определя индивидуално за всяка от Вас от интердисциплинарен екип – онкогинеколог, радиолог, химиотерапевт, патолог, анестезиолог и други специалисти, в зависимост от стадия на заболяването Ви, хистологичната характеристика на тумора, възрастта Ви, общото ви състояние и придружаващите заболявания. Лъчетерапевтичният и хирургичният метод, самостоятелно или в комбинация са основни в съвременното лечение на рака на маточната шийка. При необходимост, в зависимост от разпространението на процеса и особеностите му, се прилага допълнително лъче- и химиотерапия, имунотерапия.

При диагностицирано онкологично заболяване на маточната шийка е необходимо да Ви се направят допълнителни изследвания и консултации в болнична обстановка, където според конкретния случай се извършват клиничко-лабораторни изследвания, рентгенологични изследвания на бял дроб, кости, бъбречна система, цистоскопия, ректоскопия, ехография, компютърна томография, изследване състоянието на сърдечно-съдовата система – ЕКГ и консултация с кардиолог, предоперативна анестезиологична консултация.

След като изследванията Ви станат готови, лекуващият Ви лекар ще насрочи деня за операцията. В деня преди нея е необходимо да си вземете очистително, да си избърснете гениталната област и долната половина на корема и да си вземете душ. Вечеряйте лека храна, например кисело мляко или бульон. Ако сте неспокойна си вземете сънотворно. На сутринта ще Ви се направи очистителна клизма. Не трябва да закусвате и пиете течности. Половин час преди операцията ще бъдете заведена в операционната, придружена от акушерка.

Хирургичен метод за лечение на рака на маточната шийка

Основният метод на лечение е оперативното отстраняване на цялата матка заедно с маточните тръби, яйчниците, лимфните възли на таза и горната част на влагалището/радикална хистеректомия/. Неизвършването на операция и отказът от други методи на лечение довежда до прогресиране на заболяването със засилване на оплакванията и в крайна сметка води до неблагоприятен изход.

Операцията се извършва през надлъжен разрез по средата на корема под обща анестезия (упойка). Усложненията и рисковете за здравето и живота Ви от подобна интервенция в съвременните условия са минимални, но не могат да се изключат напълно. Във всички случаи ползата от операцията многократно надвишава потенциалните рискове от нея. Възможните усложнения по време на хирургичната намеса произтичат от самата операция или от анестезията. Такива усложнения са кръвотечение, нараняване на съседни органи и структури като черва, пикочен мехур, уретер, големи кръвоносни съдове и нервни стволлове, смущения в сърдечната дейност, дишането и функциите на нервната система.

Усложненията по време на операцията и в следоперативния период могат да забавят възстановяването Ви или да доведат до трайни последици. Преди, по време или след операцията, може да се наложи преливане на кръв или други биологични продукти. За допълнителна информация по всички интересувачи Ви въпроси във връзка със заболяването Ви и предлаганото оперативно лечение можете да се обърнете към Вашия лекуващ лекар.

Неусложнен следоперативен период

След операцията Ви се провежда парентерална антибиотична профилактика, съобразена с клиничното Ви състояние и микробиологичните резултати, която може да премине в перорална антибактериална профилактика.

Обезболяването Ви в ранния следоперативен период се провежда с аналгетични препарати – наркотични и нестероидни противовъзпалителни обезболяващи средства или през епидурален катетър.

Поради завишеният риск от венозни тромбози, вие получавате постоперативно хепаринова профилактика, продължителността на която се определя от обема на оперативната интервенция и наличието на допълнителни рискови фактори (прекарани тромбози и емболии, сърдечни заболявания и др.). Продължителността на профилактиката е поне 6 дни или до окончателното ви раздвижване.

Възстановяването на пасажа Ви от 3-ия постоперативен ден се осъществява по преценка на оператора или лекуващия лекар чрез клизми или медикаментозно.

В нашите условия болничното лечение при оперираните по повод на карцином на маточната шийка продължава до зарастване на оперативната рана, до преустановяване на отделянето от дренажите, както и при осигурен дренаж на урината. Свляянето на конците става по преценка на оператора или на лекуващия лекар.

Възможни следоперативни усложнения

В следоперативният период могат да възникнат кръвотечение в коремната кухина, възпалителни усложнения, засягащи коремната кухина, оперативната рана или други органи и системи (нагнояване на раната, инфилтрат на влагалищния чукан, перитонит, уроинфекция, пневмония), тромбози, предизвикващи запушване на артериални и венозни съдове и свързаните с това последици. След изписването Ви от гинекологично отделение, лекуващия ви екип ви насочва за диспансерно наблюдение и по нататъшно лечение в районния онкологичен диспансер.

Довършване на лечебния процес - лъчетерапия

Следоперативното лъчелечение след радикална хистеректомия осигурява по-висок туморен контрол в таза и дългосрочни лечебни резултати в сравнение със самостоятелния хирургичен метод. При него за унищожаване на раковите клетки, се използва високо енергийно рентгеново или друго лъчение. Тя може да се извърши с помощта на апарат, разположен извън тялото, бомбардиращ тумора/дистанционно облъчване/ или чрез радиоактивно вещество, което се внася посредством нишка, катетър или друг в или около канцерозния участък/вътрекухинна брахитерапия/.

По време на лъчелечението вашият лъчетерапевт следи:

- Ежедневен контрол на общото ви състояние и общата поносимост на лъчелечението;
- Оплаквания свързани с радиобиологичните реакции на тумора и здравите тъкани на пикочния мехур и правото черво;
- Ежеседмичен контрол от гинеколог и сондиране на маточната кухина след реализиране на определена доза;
- Проследяване реакциите на кожата и лигавиците;
- Контрол на кръвната картина, микробиологичен контрол на радиобиологични реакции и включване на обща и локална медикаментозна терапия. При спадането на левкоцитите под определената от лекаря граница се преустановява временно лъчелечението;

Възможни следлъчеви реакции

В лъчелечението се наблюдават усложнения обикновено при многократно облъчване с лечебни дози – те могат да бъдат *местни и общи*:

- Локални лъчеви реакции /появяват се в зоната на облъчването/ - лигавици, кожа, костен мозък и други;
- общи лъчеви реакции – повишаване на температурата; нарушени функции на: храносмилателната система /гадене, повръщане, диария/; сърдечно-съдова система /тахикардия/; нервна система /главоболие, безсъние, лабилност на настроението/; кръвотворна система /намален брой на левкоцити, лимфоцити и тромбоцити/;

Препоръки по време на лъчелечението:

- Да използвате памучни и нестягащи дрехи;
- Да не употребявате алкохол и да не пушите, защото се засилват реакциите на облъчването;
- Да избягвате контакти с болни от различни инфекции и да се предпазвате от простуда;
- Препоръчва Ви се активна почивка;
- По отношение на храната – да избягвате дразнещи храни (люто, кисело, солено, пикантни подправки), газообразуващи храни и мазнините. Препоръчват се течните храни, сокове, пресни плодове и зеленчуци, млечни продукти, пилешко и нетлъста риба;
- При ежедневната Ви хигиена – да се запазват маркировките, а кожата на мястото на облъчване да се третира с подходящи кремове, след последната процедура кожата в облъчваната зона се третира с Дефламол, след измиване с хладка вода и сапун (без търкане), облъчваните места не се излагат на слънце и вятър, не се препоръчват физиолечебни процедури в тази зона, ограничава се физическия труд.

Проследяване

Първият следлечебен контрол се извършва един месец след приключване на лечението. Впоследствие, до края на втората година, периодичните прегледи и изследвания са през 3 месеца, до края на петата година – през 6 месеца, след това – един път годишно. Сравнително рядко следлечебният период протича безсимптомно. Предизвиканата ранна менопауза при млади жени се копира успешно от хормонозаместителна терапия. В по-малка или по-голяма степен са налице смущения в сексуалния Ви живот, които с времето частично се преодоляват. При по-възрастните пациентки тези усложнения липсват и при липса на рецидиви се създава комфорт за продължително време.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В заключение може да се направи обобщението, че здравните знания относно профилактиката на цервикалния карцином при различните групи жени са недостатъчни.

Предоставянето на здравни знания за рака на маточната шийка и методите за неговата профилактика са основа за намаляване негативните тенденции, които се наблюдават относно заболяемостта и смъртността му.

От проведеното от нас научно проучване въз основа на осъществените задачи, анализа и оценките на резултатите формулирахме следните по-значими изводи и препоръки:

4.1.Изводи:

1. Анализът на резултатите от проучването доказват, че е най-голям относителният дял на подрастващите момичета, които нямат необходимите знания относно анатомията на женската полова система.
2. И трите групи анкетирани – девойки, здрави и болни жени са добре информирани за причината за възникване на заболяването и рисковите фактори, свързани с него.
3. Подрастващите момичета и здравите жени не са информирани относно симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи. За разлика от тях болните от рак на маточната шийка са наясно, че в ранните етапи на заболяването няма симптоми.
4. Най-висок е относителният дял на девойките и здравите жени, които имат желание да научат повече за рака на маточната шийка и предпочитат да получат повече информация за заболяването чрез специализирано медицинско обучение, провеждано от опитна акушерка.
5. От здравите и болни жени най-голям е относителният дял на тези, които посочват, че за да бъде ефективна профилактиката на рака на маточната шийка трябва да включва: профилактичния гинекологичен преглед с цитонамазка. При девойките най-голям е относителният дял на тези, които посочват, че най-ефективна е профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксинация.
6. Резултатите потвърждават, че жените и девойките смятат, че съществува връзка между наличието на HPV и рак на маточната шийка, но не са наясно относно последиците за жените инфектирани с HPV. И двете групи смятат, че презерватива не предпазва напълно жената от предаване на причинената от HPV инфекция.
7. При здравите жени и болните от рак на маточната шийка най-голям е относителният дял на тези, които ходят на профилактичен преглед веднъж на 1 година или по-често. По отношение на извършеният им цервикален скрининг най-висок е относителният дял на респондентите, които посочват, че им е правен един или два пъти в живота.
8. Най-висок е относителният дял на болните жени, които се насочват към специалист – гинеколог при възникнал проблем и заболяване най-вече сами. Те посочват, че са били достатъчно информирани относно заболяването си, лечението и прогнозата му от лекуващия екип.
9. Най-голям е относителният дял на девойките и здравите жени, които посочват, че ваксината не може да замени стандартната профилактика и гинекологичния преглед е необходим. Те са убедени, че съчетанието на

ваксинация и профилактични прегледи осигурява най-ефективната защита срещу рак на маточната шийка.

10. Девоиците и жените, които са ваксинирани имат сравнително нисък относителен дял, поради липса на комплексна профилактична програма. Българката е все още скептично настроена към профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксина, което се дължи на факта, че има недостатъчно информация, базираща се на доказателства относно ползата и рисковете при HPV имунизацията. Съществени бариери за приложението на HPV ваксини според преобладаващата част от жените са страха от заразяване и финансовата недостъпност на ваксините.
11. Повечето от анкетиранияте – девоици и болни от рак на маточната шийка съобщават, че предпочитат да споделят проблемите си със семейството, докато здравите жени с медицинските специалисти. Според болните от рак на маточната шийка, близките им трябва да са информирани за заболяването им, което показва, че те разчитат на тяхната подкрепа и съдействие при провеждане на лечебните процедури.
12. От девоиците и здравите жени, които не са ваксинирани най-много посочват, че нищо не би ги мотивирало да използват ваксинацията срещу рак на маточната шийка, като ефективна и надеждна мярка за профилактика. Ограниченият достъп до информация се оказва една от основните бариери пред ефективната профилактика, тъй като затруднява мотивирането и инициативността на жените.

4.2. Препоръки:

Към Министерство на образованието:

Необходимо е разработване на образователни програми за същността и последиците от възникване на рака на маточната шийка, рисковите фактори, които го предизвикват и методите за профилактиката му и включването им в училищна възраст.

Към Министерството на финансите:

Въвеждане на стимули за жените, които минават на профилактични гинекологични прегледи с цитонамазка/напр. данъчни облекчения/ и осигуряването на лесен достъп до профилактични грижи.

Към Министерството на здравеопазването:

1. Да се преразгледа системата с направленията за насочване към специалист. Възможно е въвеждането на отделни талони за профилактични прегледи и наблюдение от акушерка/различни от тези за лечение на остри и хронични заболявания/, финансирани от специализиран фонд за профилактика.
2. Да се разшири обхватът на скрининга, като се осигури достъп и активно се издирват всички подлежащи на скрининг жени и да се разработи система за извикване на подлежащите на скрининг.
3. Да се създаде единна база данни /или национален скринингов регистър/, съдържаща информация за всички цитонамазки и обхвата в различните части на страната, позволяваща планиране и контрол.

4.3. Приноси:

С научно-теоретичен характер:

1. Анализирани, събрани и систематизирани са научната литература относно рака на маточната шийка, методите за неговата профилактика и организационния опит на други държави по отношение на имунизацията срещу него.

2. Проведено е комплексно, представително изследване за здравните знания относно профилактиката на рака на маточната шийка на ученички на 12 и 13 годишна възраст, здрави жени и болели жени от рак на маточната шийка.
3. Очертани са социалните и здравни аспекти на превенцията на рака на маточната шийка при девойки, здрави и болели жени.

С научно-приложен характер:

1. Предложен е модел на тема „Профилактика на рака на маточната шийка към учебната програма по „Човекът и природата“ на ученици на 12-13 годишна възраст.
2. Предложена е информационна брошура относно профилактиката на рака на маточната шийка за здрави сексуално активни жени.
3. Предложена е информационна брошура относно лечението на рака на маточната шийка за болелите жени.

Библиография

1. Александрова, М. / Попов, Т. За някои технологии и иновационни подходи при непрекъснатото обучение на медицинските сестри. Педагогическото образование в България. Състояние и тенденции, 2006, с. 440-444.
2. Асоциирани с инфекции тумори и ваксини. – Медицински дайджест, 2011, №1, с. 11-12.
3. Бариери пред приложението на HPV ваксините. – Медицински дайджест, 2014, №5, с. 7.
4. Бивалентната HPV ваксина е с по-добро съотношение цена/ефективност. – Медицински дайджест, 2012, №7, с. 3-4.
5. Борисов, В. Здравен мениджмънт, 2005.
6. Борисов, В., З. Глутникова, Ц. Воденичаров. Ново обществено здравеопазване, София, 1995.
7. Борисов, В., С. Попова, Л. Георгиева и К. Шопова. Промоция на здравето. София, Арсо, 1998, 120 с.
8. Бостанджиев, В. Психологична подкрепа в онкологията. – GP News, 2012, №2, с. 52-53.
9. Ваксинопрофилактиката срещу HPV е с отличен профил на безопасност. – Медицински дайджест, 2013, №6, с. 3-4.
10. Валерианова, З. Рак на маточната шийка. – Мединфо, 2009, №11, с. 7-8.
11. Валерианова, З., Н. Димитрова, М. Вуков, Т., Атанасов. (редактори). Заболяемост от рак в България, 2013. Български национален раков регистър. София, 2015, 172 с.
12. Валерианова, З., Н. Димитрова, С. Тонев, М. Вуков. (редактори). Заболяемост от рак в България, 2012. Български национален раков регистър. София, 2014, 170 с.
13. Валерианова, З., Иванова. Епидемиология на рака на маточната шийка, Българска асоциация по онкогинекология. Съвременни тенденции в профилактиката, диагностиката и лечението на рака на маточната шийка. XII Национална конференция по онкогинекология, 2006, с. 7-11.
14. Василева, Н. Мотивация за избор, работа и кариерно развитие в сестринската професия. София, ЦМБ, 2014.
15. Василев, Н., С. Начев, Здр. Валерианова, В. Златков, П. Костова. Национална програма за профилактика на рака на маточната шийка. 14.06.2007, София, 1-15.
16. Василев, Н., Ph. Davies, A. Herbert и др. Консенсусна декларация. XIV Национална конференция по онкогинекология и Консенсусен конгрес за превенция на рака на маточната шийка в България (18-21 септември 2008). Акуш. и гинекол. 47, 2008, 6, 46-49.
17. Велев, Р. Ваксината е най-сигурната профилактика срещу рак на маточната шийка. - Health.bg, 2013, №5, с. 39-40.
18. Вирусологичен и цитологичен скрининг за превенция на рака на маточната шийка. – Медицински дайджест, 2012, №2, с. 6.
19. Воденичаров Ц., С., Попова. Медицинска етика. ДАК, София, 2003.
20. Воденичаров, Ц. Морални ценности, Ново обществено здравеопазване, София, 1998.
21. Въвеждането на двувалентната HPV ваксина намалява честотата на инфекциите с HPV тип 16 и 18. – Медицински дайджест, 2013, №2, с. 8.
22. Гачева, Н. Ракът на маточната шийка е ваксино-предотвратимо заболяване. – Мединфо, 2012, №10, с. 35-38.

23. Гачева, Н. За профилактичните ваксини срещу рака на маточната шийка и тяхното приложение в България. – Нозокомиални инфекции, 2011, №1-2, стр. 103-107.
24. Гачева, Н. Превенция на цервикалния карцином чрез имунизация. – Медицински дайджест, 2010, №3, с. 11-14.
25. Ганчева, А. Новости в профилактиката на рака на маточната шийка. Първата квадривалентна /анти – HPV-6,-11, -16 и -18/ рекомбинантна ваксина – Silgard.– Мединфо, 2007, №2, с.17.
26. Георгиев, Д., В. Николов, И. Карагъзов. Предимства на изследването за инфекция с човешки папиломен вирус при оценка на риска от рак на маточната шийка. – Мединфо, 2010, №11, с. 52-53.
27. Георгиева, С. Рак на маточната шийка. Знаем лицето на врага.– Мединфо, 2009, №2, с. 9-11.
28. Георгиева, С. Противоречия в скрининговата програма при рака на маточната шийка у нас. – Мединфо, 2008, №2, с. 33-34.
29. Делчев, Я. Преканцерози на маточната шийка. Диагностика и лечение. - GP News, 2009, №1 с. 9-10.
30. Делчев, Я., П. Сидеров, В. Ангелова, М. Попова. Предракови състояния на маточната шийка и тяхното лечение. Българска асоциация по онкогинекология. Съвременни тенденции в профилактиката, диагностиката и лечението на рака на маточната шийка. XII Национална конференция по онкогинекология, 2006, с. 15-22.
31. Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания, под редакцията на проф. д-р И. Черноземски, доц. д-р Ст. Каранов, доц. д-р З.Валерианова. София, ИК „ТераАРТ, 2003.
32. Димитрова, М. Социални и медицински проблеми при колостомирани. Дисертация. ЦМБ. София, 2014.
33. Димитрова, Н., М. Вуков, З. Валерианова. (редактори) Заболяемост от рак в България, 2011. Български национален раков регистър. София, 2013, 164 с.
34. Димитров, Л., Ж. Атанасова, Ст. Чернев, Г. Бижков и други. Теория на възпитанието. София, Аскони-Издат, 1994, с. 356-375.
35. Доганов, Н. HPV – инфекция на маточната шийка и възможности на съвременната диагностика. – Мединфо, 2011, №2, с. 20-23.
36. Драганов П. Молекулярно-вирусологични проучвания на доброкачествени, предракови и ракови изменения, причинени от човешки папиломни вируси. Дисертация. НЦЗПБ. София, 2006.
37. Ефекти на квадривалентната HPV ваксина при заболявания на цервикса и вулвата. – Медицински дайджест, 2013, №2, с. 4-6.
38. Закон за здравето от 01.01.2005г.
39. Здраве. 2 част, Библиотека за учителя, София, 1997, 32 с.
40. Златков, В. Какво е необходимо да знае общопрактикуващият лекар за профилактиката на рака на маточната шийка. - GP News, 2012, №2, с. 32-33.
41. Златков, В. Рак на маточната шийка. – Мединфо, 2014, №2, с. 58-62.
42. Златков, В. Цервикалният цитологичен скрининг. – GP News, 2012, №6, с. 8-10.
43. Златков, В., П. Костова-Златкова. Профилактика, скрининг и ваксини при предрака и рака на маточната шийка. Българска издателска къща, София, 2006, 149 с.
44. Иванов, С. Профилактика и скрининг на неоплазиите на женската полова система. – Мединфо, 2010, №2, с. 39-40.

45. Какво трябва да знаят родителите за защита на техните деца срещу инфекции с човешки папило мни вируси? - Медицински дайджест, 2014, №5, с. 8.
46. Кантарджиев, Т., Силните държави имат добър контрол на инфекциите. - Health.bg, 2014, №1, с. 56-58.
47. Карагьозов, И., Н. Доганов. Гинекология. София, Медицина и физкултура, 1999, 421 с.
48. Костова, П. Организация, качествен контрол и ефективност на цервикалния скрининг в България. (Дис, дм), МУ- София, 2001, 195 с.
49. Костова, П. Инфекция с човешки папиломен вирус и рак на маточната шийка. Възможности за профилактика. – Мединфо, 2012, №11, с.50-52.
50. Костов, И., Н. Василев. Рак на маточната шийка. Профилактика и ваксинация. – Мединфо, 2013, №2, с. 62-64.
51. Кръстосана протекция с Cervarix срещу HPV инфекции.– Медицински дайджест, 2013, №4, с. 4-5.
52. Кръстева, Н., Сестрински грижи теории и концепции. Учебник за медицински сестри и акушерки. Пловдив, изд. МУ-Пловдив, 2006.
53. Кълвачев, З. Човешки папиломни вируси. София, Diagnosis press, 2006.
54. Кълвачев, З. HPV е в основата и на аналния рак. - Health.bg, 2013, №1, с. 36-38.
55. Кълвачев, З. Вирусите могат да причиняват, но в перспектива и да лекуват рак. - Health.bg, 2012, №3, с. 50-51.
56. Кълвачев, З., В. Владимиров, А. Ганчева, Г. Матеев, Я. Делчев. Клинични прояви, диагностика, профилактика и терапия на инфекциите, причинени от човешки папиломни вируси. – Медицински преглед, 45, 2009, №4, с.5-9.
57. Кюркчиева, М., З. Валерианова. Върху някои проблеми на късната диагноза на рака на маточната шийка. Предрак и рак на маточната шийка. VIII Национална научно-практическа конференция по онкогинекология. Слънчев бряг, 2002, с. 23-25.
58. Малинова, М. Рак на маточната шийка и ваксини за превенция на HPV инфекция. – Мединфо, 2014, №10, с. 28-33.
59. Малчев, Л. Рак на маточната шийка. – Мединфо, 2012, №2, с. 24-26.
60. Маркова, С., П. Цонов, И. Стамболова, Г. Чанева. Протокол за здравни грижи – средство за качествени здравни грижи. - Социална медицина, 2001, №1.
61. Маслоу, А. Мотивация и личност. София, изд. Кибеа, 2001.
62. Михов, М. Медико-педагогическо образование – основа на здравното възпитание. Благоевград, УИ“Неофит Рилски“, 2002, 186 с.
63. Младенова, С. Здравно образование. София, Артик 2001, 2009, 120 с.
64. Намаление на HPV инфекциите с 56% след въвеждането на ваксини. – Медицински дайджест, 2013, №6, с. 6.
65. Намаление на преинвазивните лезии на маточната шийка след въвеждане на HPV ваксините. - Медицински дайджест, 2015, №6, с. 7-8.
66. Наредба №15 за имунизациите в Република България, издадена от МЗ (обн., ДВ, бр. 45 от 2005 г.; изм., ДВ, бр. 82 от 2006 г.; изм., ДВ, бр. 5 и 106 от 2007 г.; изм., ДВ бр. 57 от 24 юли 2009 г.; изм. и доп. ДВ бр. 92 от 07.11.2014г.).
67. Наредба №19 от 22.12.2014г. за утвърждаване на медицински стандарт „Акушерство и гинекология“.
68. Национална програма за първична профилактика на рака на маточната шийка 2012-2016, 15 с.
69. Нови данни за нивата на HPV ваксиниране в Европа и САЩ.– Медицински дайджест, 2012, №7, с. 4.

70. Нови данни относно ефикасността на ваксинация с Cervarix за предпазване от рак на маточната шийка. – Мединфо, 2010, №11, с. 49-50.
71. Нови данни потвърждават широка и продължителна защита от рак на маточната шийка след ваксинация с Cervarix. – Медицински дайджест, 2010, №7, с. 3.
72. Нови данни за HPV ваксините в Европа. – Медицински дайджест, 2013, №3, с. 8-10.
73. Нови проучвания за ефикасността на ваксината Cervarix. – Медицински дайджест, 2012, №1, с. 3-4.
74. Нови стандарти за скрининг на цервикален карцином. – Медицински дайджест, 2010, №1, с.6-8.
75. Нови указания за скрининг на цервикален карцином. – Медицински дайджест, 2013, №1, с. 4-6.
76. Онкологичен скрининг на маточната шийка в България и Румъния: психосоциални аспекти и здравни системи. Научен център „Психология и здраве“, България. Българска асоциация по онкогинекология. Съвременни тенденции в профилактиката, диагностиката и лечението на рака на маточната шийка. XII Национална конференция по онкогинекология, 2006, с. 39-42.
77. Петров, П. Роля на ваксинацията в съвременната профилактика на рака на маточната шийка. – Мединфо, 2013, №6, с. 66-67.
78. Петров, П. Съвременен поглед върху рака на маточната шийка.– Мединфо, 2011, №11, с. 50-53.
79. Петров, П. Рак на маточната шийка. – Мединфо, 2010, №8, с. 78-80.
80. Петрова, Г., А. Стоименова, А. Ценова. Рентабилност на ваксинацията против HPV. Световна практика и приложение за България. – Мединфо, 2010, №8, с. 74-77.
81. Попова, М., Я. Делчев, П. Сидеров, Р. Бинева. Аденокарцином на маточната шийка – комбинирано лечение. Българска асоциация по онкогинекология. Съвременни тенденции в профилактиката, диагностиката и лечението на рака на маточната шийка. XII Национална конференция по онкогинекология. 2006, с. 54-58.
82. Попова, М., Б. Омайникова. Значението на ваксините за профилактиката на рака на маточната шийка. – GP News, 2009, №1, с. 5-8.
83. Попова М., М. Савчева. Предрак и рак на маточната шийка. VIII Национална научно-практическа конференция по онкогинекология. Слънчев бряг, 2002.
84. Попова, М., М. Савчева, С. Динева. Карцином на маточната шийка при млади жени до 40 годишна възраст. Българска асоциация по онкогинекология. Съвременни тенденции в профилактиката, диагностиката и лечението на рака на маточната шийка. XII Национална конференция по онкогинекология. 2006, с. 43-52.
85. Попова, С. Формиране на умения на пациента за справяне с психосоциални проблеми. Обществено здраве. Ръководство за специализация на медицински сестри. София, ГорексПрес, 2001.
86. Попова, С. Полово възпитание на учениците. София, Веда Словена – ЖГ, 2003, 240 с.
87. Попова, С. Хронична болест и промоция на здравето. – В: Обществено здраве. София, ГорексПрес, 2001, с. 25-43.
88. Попов, Т. и др. Педагогика. I част. Теория на възпитанието. София, Везни, 2007.
89. Предпазване от рак на маточната шийка. – Медицински дайджест, 2011, №1, с. 12-13.

90. Рак на маточната шийка: скрининг и превенция. - Медицински дайджест, 2015, №4, с. 3-7.
91. Сенкова, Р. Ролята на тестове за доказване на хронична инфекция с HPV в съвременната гинекологична практика. – GP News, 2012, №6, с. 14-16.
92. Сенкова, Р. HPV диагностика в комплексната оценка и превенция на предраковите и ракови заболявания на маточната шийка. – Мединфо, 2013, 2, с. 1-2.
93. СЗО препоръчва рутинна имунизация на момичетата срещу заболяванията, предизвикани от HPV. – Медицински дайджест, 2012, №2, с.3-4.
94. Симеонова, Й., Н. Цветанова. Могат ли факторите на семейната среда да обяснят различията в сексуалното поведение на подрастващите? – Мединфо, 2013, №2, с. 45-48.
95. Сираков, М. HPV ваксината дава 100% защита срещу най-опасните вирусни типове. - GP News, 2012, №6, с. 12.
96. Сираков, М. Съвременни тенденции в превенцията на рака на маточната шийка.- Health.bg, 2013, №4, с. 50-52.
97. Скрининг за цервикален карцином при подрастващи – Медицински дайджест, 2010, №7, с.5-6.
98. Спасова, Г. Ваксина и скрининг могат да поставят рака на маточната шийка под контрол. - Health.bg, 2011, №2, с. 22.
99. Стамболова, И. Здравна промоция още в детската градина. – Сестринско дело, 35, 2003, №1, с. 24-28.
100. Стамболова, И. Етични аспекти на сестринските и акушерски грижи. Зачитане правата на пациента. Правила за добра сестринска и акушерска практика. Медицинска тайна и поверителност.,Основи на сестринските и акушерски грижи, изд. КОТА, Ст. Загора, 2009.
101. Стамболова, Ив. Мениджмънт е етика в общата медицинска практика. София, 2008.
102. Тест дава точна прогноза за рак на маточната шийка. - Health.bg, 2009, №6, с. 18-19.
103. Трифонов, Г., Р. Бинева, М. Попова. Профилактика на рака на маточната шийка. Българска асоциация по онкогинекология. Съвременни тенденции в профилактиката, диагностиката и лечението на рака на маточната шийка. XII Национална конференция по онкогинекология. 2006, с. 12-14.
104. Фармакоикономически анализ на проф. Генка Петрова, представен на XIV Национална конференция по онкогинекология. Слънчев бряг 22 Септември 2008.
105. Хаджиделева, Д. Комуникации в акушерските грижи. Дисертация. ЦМБ. София, 2014.
106. Харалд цур Хаузен или кой е причинителят на цервикалния рак?- Мединфо, 2009, №11, с. 9-10.
107. HPV-6/11/16/18 ваксината намалява честотата на HPV- свързаните генитални заболявания при млади жени. – Медицински дайджест, 2013, №1, с. 6-8.
108. HPV 16/18 ваксината намалява честотата на CIN. – Медицински дайджест, 2011, №8, с. 6-8.
109. HPV ваксини.– Медицински дайджест, 2012, №8, с. 16.
110. HPV ваксините не влияят на ефикасността и безопасността на други ваксини. – Медицински дайджест, 2014, №5, с. 7.

111. HPV инфекция е свързана със сърдечносъдов риск. – Медицински дайджест, 2011, №8, с. 8.
112. Cervarix е с разширени индикации за приложение. – Медицински дайджест, 2012, №3, с.3.
113. Cervarix е ефективна и срещу персистираща инфекция с HPV 6 и 11. – Медицински дайджест, 2012, №7, с. 3.
114. Cervarix осигурява дългосрочна протекция срещу HPV. – Медицински дайджест, 2010, №1, с. 8.
115. Cervarix осигурява по-добър имунен отговор. – Медицински дайджест, 2009, №5, с. 6-7.
116. Cervista HPV 16/18. – Медицински дайджест, 2009, №4, с. 4.
117. Цитология и HPV ваксини за превенция на рака на маточната шийка. – Медицински дайджест, 2013, №1, с. 8.
118. Чанева, Г. Качеството на сестринските грижи като приоритет. София, „Артик 2001” ООД, 2008.
119. Чанева, Г. Сестрински концептуални модели. В: Семейна медицинска сестра, учебно помагало. БЧК, София, 2009.
120. Чакалова, Г. HPV инфекция при предрак и рак на маточната шийка. – Мединфо, 2014, №8, с.74-76.
121. Чакалова, Г. Рак на маточната шийка. – Мединфо, 2012, №8, с. 68-69.
122. Чолакова, А. Значение на имунитета в борбата с HPV инфекциите и рака на маточната шийка. – Мединфо, 2012, №2, с. 28-29.
123. Черноземски, И., С. Каранов, З. Валерианова. Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. София, Издателска къща "ТерАРТ", 2003.
124. Черноземски, Ив. Алманах. Човекът побеждава рака. Светът и България. София, 2008.
125. Юркова, К., С. Попова и Л. Георгиева. Комплексни програми за промоция на здравето и формиране на здравословен стил на живот. – В:Ново обществено здравеопазване. София, Аква Графикс, 1998, с. 475-482.
126. Янков, М., А., Кацулов. Ваксинация срещу човешка папиломно-вирусна инфекция. – Мединфо, 2009, №8, с. 77-80.
127. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012; 137:516-542.
128. ACOG Practice Bulletin No. 109: Cervical Cytology Screening. Obstetrics & Gynecology 114 (6): 1409-1420, December 2009 doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c6f8a4.
129. Arbyn M, et all. Prevaccination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 18, 2009, 1, 321-30.
130. Armstrong E. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. J Manag Care Pharm 2010; 16 (3): 217-30.
131. Ault K. Cervical cancer prevention: Better tests, better tools and more equitable outcomes. JNCI 2010; 1352.

132. Brar H., Covens A. Trends in cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ after human vaccination: The devil is in the details. *Cancer*, June 2015; DOI: 10.1002/cncr.29264.
133. Burchell A.N., Tellier P.P., Hanley J., et al. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology* 2010, 21:(1);31–37.
134. Castellsagué, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 110, 2008, Suppl 2, S4-S7.
135. Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010; 59(20):626–629. Retrieved December 27, 2011.
136. Chen A. A. et al. Human papillomavirus 33 worldwide genetic variation and associated risk of cervical cancer. *Virology*. 2014 Jan 5;448:356-62. doi: 10.1016/j.virol.2013.10.033.
137. Chen A. A. et al. Human Papillomavirus 45 Genetic Variation and Cervical Cancer Risk Worldwide. *J. Virol.* 2014, 88, 8 4514-4521.
138. Del Amo, J. et al. Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in malignant female sex workers in Spain. *Sex Transm. Infect.*, 81, 2005, 1, 79-84.
139. De Carvalho N., Roteli-Martins C., Teixeira J. et al. Immunogenicity and safety of HPV 16/18- adjuvanted vaccine up to 7.3y. Presented at IPV conference Medical Meeting. May 2009.
140. Detournay, B, Granados-Canal D, El-Hasnaouil A. Assessing the incidence of papillomavirus infections in France. *Gynecol Obstet Fertil.* 37, 2009, 2, 125-30.
141. Dillner J., P. Sparen, M. Arbyn. HPV DNA detection. In: European guidelines for quality assurance in cervical screening, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Luxembourg, 2003, 100-123.
142. ECDC guidance on HPV vaccination: Focus on reaching all girls.
143. Einstein M. et al. Comparative evaluation of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus vaccines. Presented at IPV conference Medical Meeting. May 2009.
144. Hariri S. et al. Population-based trends in highgrade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States. *Cancer*, June 2015; DOI: 10.1002/cncr.29266.
145. Harper D., Williams K. Prophylactic HPV vaccines:current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med* 2010;10(50):7-17.
146. Holman D., Benard V., Roland K. et al. Barriers to human papillomavirus vaccination among us adolescents: A systematic review of the literature. *JAMA Pediatr* 2014; 168 (1): 76-82 doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2752.
147. Joura E., Garland S., Paavonen J. et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344:e1401 doi: 10.1136/bmj.e1401.
148. Kjær SK et al. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention? *Cancer Causes Control.* 2014 Feb;25(2):179-89. doi: 10.1007/s10552-013-0320-z.
149. Kreimer A., Gonzalez P., Katki H. et al. for the CVT Vaccine Group. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young

- women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 862-870.
150. Kuo H., Fujise K. Human papilloma virus and cardiovascular disease among U.S. women in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2006, *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2001-2006, doi:10.1016/j.jacc.2011.07.038.
 151. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C. et al. HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012 (1): 89-99.
 152. Linder J. et al. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 139-144.
 153. Lowy, D. R., J. T. Schiller. Reducing HPV-Associated Cancer Globally. *Cancer Prev Res*, 2012 5; 18, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542.
 154. Lu B., Kumar A., Guiliano A. et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and disease among women: Asystematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 13.
 155. Ma S.T.C., Yeung A.C., Chan P.K.S., et al. Transvaginal Ultrasound Probe Contamination by the Human Papillomavirus in the Emergency Department. *Emerg Med J.* 2013;30(6):472-475.
 156. Mahdavi A., B.J. Monk Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges, *The Oncologist*, 2005
 157. Markowitz L., Hariri S., Lin C. et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis* 2013; DOI: 10.1093/infdis/jit192
 158. Meijer C. J. L. M., P. J. F. Snijders. Cervical cancer in 2013: Screening comes of age and treatment progress continues. *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 77-78, 2014. doi:10.1038/nrclinonc.2013.252
 159. Mesher D. Reduction in HPV infection in women following introduction of HPV immunization in England.
 160. McKeage K., Romanowski B. Spotlight on AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix®). *BioDrugs* 2011; 25 (4): 265-269.
 161. Monsonego J., HPV infection and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nise, France, October 21-23, *Gynecol Oncol.* 96:2005, 830-839.
 162. Munoz N., Kjaer S., Sigurdsson K. et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 325-339
 163. National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years - United States, 2011 *Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 661-686
 164. Rebolj M., Ballengooijen M., Lynge E. et al. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective observational study.
 165. Rijkaart D., Berkhof J., Rozendaal L. et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: Final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:78
 166. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human Vaccines* 2011; 7(2):161-169

167. Sawaya G. Cervical-cancer screening – New guidelines and the balance between benefits and harms. Nov 2009 10.1056/nejmp0911380
168. Silvia de Sanjose et al. Age-Specific Occurrence of HPV16- and HPV18-Related Cervical Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 22(7); 1313-8.
169. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006, 24:(Suppl 1):S16–22
170. Schiffman M., Wacholder S. Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. *Lancet Oncol*, November 2011
171. Strander B. At what age should cervical screening stop?
172. Sundström K. et al. Prospective Study of HPV16 Viral Load and Risk of In Situ and Invasive Squamous Cervical Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 22(1); 150-8.
173. Szarewski A. for the PATRICIA study group. Efficacy of the HPV-16/18-adjuvanted vaccine against HPV types associated with genital warts. Abstract SS 12-2. Eurogin 2012
174. Tjalma WA, et al. Prophylactic human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 14, 2004, 751-61
175. Tjalma W. A. et al. HERACLES/SCALE Study Group. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer*. 132, 2013, 4, 854-867
176. Vicari A., Dilsa L., Mirales S. et al. Progress toward implementation of human papillomavirus vaccination. *MMWR* 2011; 60: 1382-1384
177. Westra T., Rozenbaum M., Rogoza R. et al. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect Dis*. 2011;204(3):377-384
178. Wheeler C., Castellsague X., Garland S. et al. PATRICIA Study Group. Crossprotective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by nonvaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012 (1): 100-110
179. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:118–31
180. World Health Organization, Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005:1–38.
181. Xue, J., B.J. Vesper, J. A. Radosevich. Human Papillomavirus: A brief overview. In book *HPV and cancer*. Ed. J. A. Radosevich. Springer, 2012, 1-17
182. www.cervarix.bg
183. www.credoweb.bg
184. www.doctorbg.com
185. www.ecca.info
186. www.eco.iarc.fr/EUCAN/
187. www.ema.europa.eu
188. www.framar.bg
189. www.gsk.bg
190. www.health.bg
191. www.healthpsych-bg.org
192. www.hpvgard.org
193. www.hpv-vaccine.bg
194. www.HPV-BG.COM

195. www.the HPVtest.com
196. www.thelancet.com
197. www.sbaloncology.bg
198. www.zateb.info
199. www.vita.bg

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Анкетна карта

Уважаеми девойки,

Моля, да вземете участие в провеждането на проучване, което има за цел да установи Вашата информираност относно профилактиката на рака на маточната шийка при момичета.

Анкетата е анонимна. Заградете изчисления от Вас отговор!

1. Моля, посочете Вашата възраст?.....

2. Знаете ли, къде в тялото се намира маточната шийка?

- a) Във яйчниците
- b) В долната стеснена част на матката
- c) В горната широка част на матката
- d) В шията
- e) Не знам

3. Знаете ли, коя е причината за възникване на рака на маточната шийка?

- A/ Полов акт
- Б/ Персистираща /продължителна/ инфекция с човешки папиломен вирус
- В/ Генитални брадавици /кондиломи/
- Г/ Всички изброени по-горе
- Д/ Не мога да отговоря

4. Знаете ли, кои са рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка при жени с HPV инфекция?

- a/ тютюнопушене
- б/ HIV
- в/ отслабена имунна система
- г/ всички изброени по-горе
- д/ не знам

5. Имате ли информация какви са симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи?

- A/ няма симптоми
- Б/ коремни спазми
- В/ гадене
- Г/ анемия
- Д/ нямам информация

6. Бихте ли желали да научите повече за рака на маточната шийка?

- A/ да
- Б/ не

7. По какъв начин желаете да получите повече информация относно профилактиката на рака на маточната шийка?

- A/ чрез специализирано обучение от медицински специалисти
- Б/ от интернет
- В/ от научна литература
- Г/ чрез средствата за масова информация
- Д/ по друг начин/ моля, напишете!.....

8. Какво според Вас трябва да включват мерките за профилактика на рака на маточната шийка, за да са ефективни?

- A/ редовни профилактични гинекологични прегледи
- Б/ цитонамазка
- В/ профилактичен гинекологичен преглед с цитонамазка

- Г/ HPV-ДНК тест с цитонамазка
- Д/ ваксинация срещу рака на маточната шийка
- Е/ всички изброени по-горе
- Ж/ не знам

9. Според Вас съществува ли връзка между наличието на HPV / човешки папиломен вирус / и рак на маточната шийка?

- А/ да, зная, че има връзка
- Б/ не, не зная
- В/ не мога да преценя

10. Знаете ли, какво става в повечето случаи с жени инфектирани с HPV?

- А/ развитие на рак на маточната шийка
- Б/ естествено изчистване от инфекцията
- В/ безплодие
- Г/ менструални нарушения
- Д/ нямам информация

11. Според Вас презервативът предпазва ли напълно жената от предаване на причинената от този вирус/HPV /инфекция?

- А/ да, сигурна съм
- Б/ не, не съм сигурна
- В/ не мога да отговоря

12. Каква информация имате за HPV- ДНК теста, който е за установяване на носителство на папиломния / HPV /вирус?

- А/ нямам информация
- Б/ само съм чувала за този тест
- В/ информирана съм добре
- Г/ информирана съм отчасти
- Д/ не ме интересува този тест

13. Моля, посочете правени ли са Ви всички задължителни имунизации?

- А/ да
- Б/ не/моля, напишете защо?/.....
- В/ не знам

14. Каква информация имате за профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксина?

- А/ нямам информация, не зная за съществуваща ваксина
- Б/ само съм чувала, че има такава ваксина
- В/ информирана съм добре за тази ваксина
- Г/ ваксинирана съм

15. Според Вас какво е действието на ваксината срещу HPV?

- а/ предпазва от инфекция
- б/ лекува рака на маточната шийка
- в/ нормализира PAP тест /цитонамазка/ с отклонения от нормата
- г/ лекува генитални брадавици/кондиломи/
- д/ не мога да отговоря

16. Според Вас ваксината срещу рак на маточната шийка замества ли стандартната профилактика - гинекологичен преглед с цитонамазка?

- А/ мисля, че да
- Б/ не, гинекологичния преглед е необходим

17. Считате ли, че жените, които са изложени на папиломния вирус /HPV/ изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация?

- А/ да, сигурна съм
- Б/ не, не съм сигурна
- В/ не мога да преценя

18. С кого предпочитате да споделяте за различните ваши сексуални и здравни проблеми?

- А/ със семейството/родителите/
- Б/ с учителите
- В/ с медицинските специалисти
- Г/ с приятелки
- Д/ с никого

**19. Какво би Ви мотивирало да се ваксинирате срещу рак на маточната шийка? /моля, напишете!/
.....
.....**

Приложение 2

Анкетна карта

Уважаеми дами,

Моля, да вземете участие в провеждането на проучване, което има за цел да установи Вашата информираност относно профилактиката на рака на маточната шийка при млади здрави жени.

Анкетата е анонимна. Заградете избора от Вас отговор!

1. Моля, посочете Вашата възраст?.....

2. Какво е семейното Ви положение?

- А/ омъжена
- Б/ неомъжена
- В/ разведена
- Г/ в свободен съюз
- Д/ вдовица

3. Моля, посочете Вашето образование?

- а/ начално
- б/ средно
- в/ висше

4. Какво според Вас означава “профилактика на заболяването“?

- а. определяне и оценка на рисков фактор
- б. откриване на ранни форми на заболяване
- в. предотвратяване на хронификацията на заболяването
- г. намаляване на трайните увреждания
- д. не знам

5. Необходими ли са според Вас профилактичните прегледи?

- а. Да, сигурна съм
- б. Не, не съм сигурна
- в. Не мога да преценя

6. Колко често ходите на профилактични гинекологични прегледи?

- А/ веднъж на 6 месеца
- Б/ веднъж на 1 година
- В/ на повече от 3 години
- Г/ само при възникнал проблем

7. Правилни ли сте си цервикален скрининг:

- а. Да, редовно
- б. Да, един или два пъти в живота
- в. не/моля, напишете защо?/.....

8. Знаете ли, кои от тези тестове са ефективни за скрининг на рака на маточната шийка?

- а/ ЕКГ
- б/ РАР тест/цитонамазка/
- в/ изследване на кръвта
- г/ тест за холестерол
- д/ не мога да отговоря

9. Според Вас добре организираният цитологичен скрининг обхващащ цялото женско население може ли да редуцира заболяемостта от рак на маточната шийка?

- А/ не влияе съществено на заболяемостта от рак на маточната шийка
- Б/ до 30%
- В/ до 50%
- Г/ до 80%
- Д/ нямам информация

10. Според Вас какво означава „РАР тест/цитонамазка/ с отклонения от нормата“?

- а/ инфекция
- б/ предракови лезии
- в/ рак на маточната шийка
- г/ всички изброени по-горе
- д/ не знам

11. Знаете ли, коя е причината за възникване на рака на маточната шийка?

- А/ полов акт
- Б/ персистираща /продължителна/ инфекция с човешки папиломен вирус
- В/ генитални брадавици/кондиломи/
- Г/ всички изброени по-горе
- Д/ не мога да отговоря

12. Знаете ли, кои са рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка при жени с HPV инфекция?

- а/ тютюнопушене
- б/ HIV
- в/ отслабена имунна система
- г/ всички изброени по-горе
- д/ не знам

13. Имате ли информация какви са симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи?

- А/ няма симптоми
- Б/ коремни спазми
- В/ гадене
- Г/ анемия
- Д/ не мога да отговоря

14. Бихте ли желали да научите повече за рака на маточната шийка?

- А/ да
- Б/ не

15. По какъв начин желаете да получите повече информация относно профилактиката на рака на маточната шийка?

- А/ чрез специализирано обучение от медицински специалисти

- Б/ от интернет
- В/ от научна литература
- Г/ чрез средствата за масова информация
- Д/ по друг начин/ моля, напишете!/.....

16. Какво според Вас трябва да включват мерките за профилактика на рака на маточната шийка, за да са ефективни ?

- А/ редовни профилактични гинекологични прегледи
- Б/ цитонамазка
- В/ профилактичен гинекологичен преглед с цитонамазка
- Г/ HPV – ДНК тест с цитонамазка
- Д/ ваксинация срещу рака на маточната шийка
- Е/ всички изброени по-горе
- Ж/ нямам информация

17. Според Вас съществува ли връзка между наличието на HPV /човешки папиломен вирус / и рак на маточната шийка?

- А/ да, зная, че има връзка
- Б/ не, не зная
- В/ не мога да преценя

18. Знаете ли, какво става в повечето случаи с жени инфектирани с HPV?

- А/ развитие на рак на маточната шийка
- Б/ естествено изчистване от инфекцията
- В/ безплодие
- Г/ менструални нарушения
- Д/ не знам

19. Знаете ли, какви са възможностите за лечение на жените с рак на маточната шийка?

- а/ хистеректомия
- б/ лъчелечение
- в/ химиотерапия
- г/ всички изброени по-горе
- д/ не мога да отговоря

20. Според Вас предраковите заболявания и най-ранните форми на рака на маточната шийка могат ли да бъдат излекувани напълно и да не доведат до развитие на заболяването?

- а/ да
- б/ не
- в/ не знам

21. Според Вас презервативът предпазва ли напълно жената от предаване на причинената от този вирус/HPV /инфекция?

- А/ да, сигурна съм
- Б/ не, не съм сигурна
- В/ не мога да отговоря

22. Каква информация имате за HPV – ДНК теста, който е за установяване на носителство на папиломния / HPV /вирус?

- А/ нямам информация
- Б/ само съм чувала за този тест
- В/ информирана съм добре
- Г/ информирана съм отчасти
- Д/ не ме интересува този тест

23. Моля, посочете правени ли са Ви всички задължителни имунизации?

А/ да

Б/ не/моля, напишете защо?/.....

В/ не знам

24. Какво е Вашето мнение относно ефикасността на имунизациите?

а/ действат според предназначението си

б/ не действат

в/ причиняват увреждания

г/ предизвикват заразяване на човека от опасни болести

д/ не предизвикват заразяване на човека от опасни болести

25. Каква информация имате за профилактиката на рака на маточната шийка чрез ваксина?

А/ нямам информация, не зная за съществуваща ваксина

Б/ само съм чувала, че има такава ваксина

В/ информирана съм добре за тази ваксина

Г/ ваксинирана съм

26. Според Вас ваксината срещу рак на маточната шийка замества ли стандартната профилактика - гинекологичен преглед с цитонамазка?

А/ мисля, че да

Б/ не, гинекологичния преглед е необходим

27. Считате ли, че жените, които са изложени на папиломния вирус /HPV/ изграждат естествен имунитет и нямат нужда от ваксинация?

А/ да, сигурна съм

Б/ не, не съм сигурна

В/ не мога да преценя

28. Според Вас какво е действието на ваксината срещу HPV?

а/ предпазва от инфекция

б/ лекува рака на маточната шийка

в/ нормализира PAP тест /цитонамазка/ с отклонения от нормата

г/ лекува генитални брадавици/кондиломи/

д/ не мога да отговоря

29. Бихте ли посочили причина заради, която не желаете да се ваксинирате срещу рак на маточната шийка?

а/ страх от болка

б/ страх от безплодие

в/ страх от заразяване с човешки папиломен вирус

г/ финансови проблеми

д/ небрежност към собственото здраве

30. С кого предпочитате да споделяте за различните ваши сексуални и здравни проблеми?

А/ със семейството/близките/

Б/ с медицинските специалисти

В/ с приятелки

Г/ с никого

**31. Какво би Ви мотивирало да се ваксинирате срещу рак на маточната шийка и ако имате дъщери да ваксинирате и тях? /моля, напишете!/
.....
.....**

Приложение 3

Анкетна карта

Уважаеми дами, настоящата анкета има за цел да проучи Вашата информираност относно някои въпроси, свързани с профилактиката на рака на маточната шийка. Анкетата е анонимна. Моля, оградете избора от Вас отговор ! Благодарим Ви!

1. Моля, посочете Вашата възраст?

- а/ до 25 години
- б/от 26 до 55 години
- в/ над 55 години

2. Какво е семейното Ви положение?

- А/ омъжена
- Б/ неомъжена
- В/ разведена
- Г/ свободен съюз
- Д/ вдовица

3. Моля, посочете Вашето образование?

- а/ начално б/ средно в/ висше

4. Какво според Вас означава “профилактика на заболяването“?

- а. определяне и оценка на рисков фактор;
- б. откриване на ранни форми на заболяване;
- в. предотвратяване на хронификацията на заболяването;
- г. намаляване на трайните увреждания;
- д. не знам;

5. Необходими ли са според Вас профилактичните прегледи?

- а. да, сигурна съм
- б. не, не съм сигурна
- в. не мога да преценя

6. Вашият личен лекар разяснявал ли ви е ползата от профилактичните прегледи за Вашето здраве?

- А. да
- Б. не
- В. отчасти

7. Колко често ходите на профилактични гинекологични прегледи?

- А/ на 6 месеца веднъж
- Б/ веднъж на 1 година
- В/ на повече от 3 години
- Г/ отивам само при възникнал проблем

8. Правили ли сте си цервикален скрининг:

- а/ да, редовно
- б/ да, един или два пъти в живота
- в/ не/моля, напишете защо?/.....

9. Знаете ли, кои от тези тестове са ефективни за скрининг на рака на маточната шийка?

- а/ ЕКГ
- б/ РАР тест/цитонамазка/
- в/ изследване на кръвта
- г/ тест за холестерол
- д/ не мога да отговоря

10. Според Вас добре организираният цитологичен скрининг обхващащ цялото женско население може ли да редуцира заболяемостта от рак на маточната шийка?

А/ не влияе съществено на заболяемостта от рак на маточната шийка

Б/ до 30%

В/ до 50%

Г/ до 80%

Д/ нямам информация

11. Според Вас какво означава „РАР тест/цитонамазка/ с отклонения от нормата“?

а/ инфекция

б/ предракови лезии

в/ рак на маточната шийка

г/ всички изброени по-горе

д/ не знам

12. Знаете ли, коя е причината за възникване на рака на маточната шийка?

А/ полов акт

Б/ персистираща /продължителна/ инфекция с човешки папиломен вирус

В/ генитални брадавици/кондиломи/

Г/ всички изброени по-горе

Д/ нямам информация

13. Знаете ли, кои са рисковите фактори, свързани с рака на маточната шийка при жени с HPV инфекция?

а/ тютюнопушене

б/ HIV

в/ отслабена имунна система

г/ всички изброени по-горе

д/ не знам

14. Имате ли информация за заболяването “рак на маточната шийка” преди да отидете на лекар?

А/ да

Б/ не

15. Имате ли информация какви са симптомите на рака на маточната шийка в ранните етапи?

А/ няма симптоми

Б/ коремни спазми

В/ гадене

Г/ анемия

Д/ не мога да отговоря

16. Вашият личен лекар разяснявал ли ви е опасността от рак на шийката на матката и какви са последиците от възникването на това заболяване?

а. да

б. не

в. отчасти

17. Знаехте ли, какви са възможностите за лечение на жените с рак на маточната шийка?

а/ хистеректомия

б/ лъчелечение

в/ химиотерапия

г/ всички изброени по-горе

д/ не мога да отговоря

18. Кой Ви насочи за преглед към специалист- гинеколог?

- А/ сама
- Б/ моят общопрактикуващ лекар
- В/ приятелки и познати

19. Как се откри настоящото Ви гинекологично заболяването ?

- А/ при профилактичен гинекологичен преглед
- Б/ при гинекологичен преглед, поради възникнал проблем

20. По какъв повод отидохте на гинекологичен преглед?

- а/ бяло течение
- б/ кървене извън цикъл
- в/ контактно кървене
- г/ болки
- д/ без оплаквания
- е/ комбинирани от посочените оплаквания причини

21. Според Вас предраковите заболявания и най-ранните форми на рака на маточната шийка могат ли да бъдат излекувани напълно и да не доведат до развитие на заболяването?

- а/ да
- б/ не
- в/ не знам

22. Получихте ли достатъчно информация по отношение на заболяването си, лечението и прогнозата му от лекаря?

- А/ да, лекуващият екип ми предостави достатъчно информация
- Б/ предоставената ми информация не е достатъчна
- В/ не съм информирана от лекуващия екип
- Г/ не мога да преценя, не разбрах информацията

23. С кого предпочитате да споделяте проблемите си относно Вашето заболяване?

- А/ със семейството/близките/
- Б/ с медицинските специалисти
- В/ приятелки
- Г/ с никого

24. Считате ли, че близките Ви трябва да са информирани относно заболяването и състоянието Ви?

- А/ да, напълно да са информирани
- Б/ да са информирани, но ако те желаят
- В/ не желая да са информирани
- Г/ не мога да преценя

25. Каква информация имате за профилактиката на рака на маточната шийка с ваксина?

- А/ нямам никква информация
- Б/ само съм чувала за такава ваксина
- В/ информирана съм добре от медиите
- Г/ информирана съм добре от специалист

26. Според Вас какво е действието на ваксината срещу HPV?

- а/ предпазва от инфекция
- б/ лекува рака на маточната шийка
- в/ нормализира PAP тест /цитонамазка/ с отклонения от нормата
- г/ лекува генитални брадавици/кондиломи/
- д/ не мога да отговоря