

УДК 618.146-006.6:615.371

Мочалова М.Н.¹, Пономарева Ю.Н.², Лига В.Ф.³, Ахметова Е.С.¹, Богатова И.В.¹

ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

¹ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

³Министерство здравоохранения Забайкальского края

Проведен экономический анализ целесообразности предэкспозиционной вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Забайкальском крае. При сопоставлении рассчитанной экономии с затратами на когортную вакцинацию девочек 12 лет в Забайкальском крае бивалентной вакциной (81,6 млн. руб.) и квадривалентной вакциной (105,9 млн. руб.) выявлено, что затраты на проведение вакцинации в первом случае будут в 1,7 раза меньше, а во втором случае - в 1,3 раза меньше по сравнению с ежегодными затратами при заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, Забайкальский край, ВПЧ, вакцинация.

M.N. Mochalova, Y.N. Ponomareva, V.F. Liga, E.S. Akhmetova, I.V. Bogatova

JUSTIFICATION OF THE HPV-VACCINATION PROGRAM IN THE TRANS-BAIKAL TERRITORY

Chita State Medical Academy

Moscow State Medical Dental University

Ministry of Health of the Trans-Baikal territory

Economic analysis of preventive pre-exposure vaccination efficiency in HPV-associated cervical disease in Trans-Baikal territory was analyzed. Girls aged 12 were immunized with cohort vaccines. Cost of bivalent vaccine was 81.6 mln. rubles and that of quadrivalent one was 105.9 mln rubles. Savings/costs analysis proved the efficiency of both vaccines (with values 1.7 and 1.3, respectively) compared with the annual costs on HPV-associated diseases of the cervix.

Keywords:cervical cancer, Trans-Baikal territory, HPV, vaccination.

Введение. В новом тысячелетии в России ежегодно выявляется более 450 тыс. злокачественных новообразований [4, 6], и рак шейки матки (РШМ) занимает ведущее место среди всех онкогинекологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет (27,9%) [9].

Частота РШМ неодинакова по регионам страны. Проведенные Л.Ф. Писаревой статистические исследования онкологической заболеваемости в Сибири и на Дальнем Востоке в 2004-2008 гг. [7] показали, что доля заболеваемости РШМ в общей структуре составила 6,5 % (4-е место после рака молочной железы, кожи и желудка), в Читинской области - 13,1 % (2-е место после

рака молочной железы). Таким образом, Читинская область¹ относится к территориям высокого риска по заболеваемости женского населения РШМ. В период 1994-2008 гг. был отмечен значительный рост заболеваемости женского населения РШМ в регионах Сибири и Дальнего Востока, где среднегодовой темп прироста составил 7,6%, при этом в Забайкальском крае - 45,5%. Зарегистрированный высокий прирост в крае обусловлен высоким риском заболеваемости. РШМ чаще регистрируется у молодых женщин. В Сибирском регионе средний возраст пациенток с РШМ уменьшился на 3,5 года, в Забайкальском крае - на 7,3 года. Согласно прогнозу, при усло-

¹с 2008 года Забайкальский край

вии сохранения выявленной тенденции к 2013 году заболеваемость РШМ в Забайкальском крае может составить 38,4 на 100 тыс. женского населения и превысить среднюю заболеваемость по региону Сибири и Дальнего Востока в 2,3 раза [7]. Представленные данные подтверждают стабильно высокий уровень заболеваемости РШМ по Забайкальскому краю, который в 2011 году составил 37,9 на 100 тыс. женского населения (222 женщины), при этом показатель смертности от данного заболевания был 12,6 на 100 тыс.

Учитывая неблагополучную ситуацию по заболеваемости и смертности по причине РШМ в России, и особенно в Забайкальском крае, необходимо проведение эффективных профилактических мероприятий.

В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований [2, 3, 5, 8, 10, 12] установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ). Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) заявляет, что первичная профилактика РШМ заключается в предотвращении заражения и персистенции ВПЧ высокоонкогенного риска, и папилломавирусная инфекция (ПВИ) является вакциноуправляемой инфекцией [13].

Осознавая значимость этой глобальной медико-социальной проблемы, ученые разработали 2 вакцины: бивалентная - Церварикс (GlaxoSmithKline) - против 16, 18 типов ВПЧ и квадривалентная - Гардасил (Merck&Co., Inc.) - против 16, 18, 6, 11 типов, которые зарегистрированы и широко используются в более чем 80 странах мира. Практика показывает, что эти вакцины имеют высокую защиту против предраковых поражений, ассоциированных с наиболее онкогенными 16 и 18 типами ВПЧ [1, 9].

Целью настоящего исследования стало определение экономической целесообразности проведения предэкспозиционной вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки² бивалентной вакциной среди женского населения в Забайкальском крае.

² под ВПЧ-ассоциированными состояниями шейки матки объединяли: поражения низкой степени - цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1(CIN1), поражения высокой степени - цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2/3 (CIN2/3), инвазивный РШМ.

Материалы и методы. В основе проведенного исследования взят экономический анализ эффективности вакцинации против вируса папилломы человека, проводимой в Москве [11]. Экономическое обоснование программы вакцинопрофилактики против ВПЧ в Забайкальском крае осуществлялось с применением метода клинико-экономического анализа "Затраты-Выгода" (СВА - cost-benefitanalysis), с помощью которого выполнено сравнение затрат при проведении когортной вакцинации женского населения и выгоды (предотвращенного ущерба) при снижении уровня заболеваемости РШМ в Забайкальском крае. Условием для проведения когортной вакцинации является возраст девочек - 12 лет (до вступления в половую жизнь).

Общая характеристика исследования. С целью проведения экономического анализа использовались следующие группы показателей:

- 1) **эпидемиологические показатели** (заболеваемость ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки в Забайкальском крае, распространение выявленных случаев РШМ по стадиям заболевания и возрасту заболевших), **экономические показатели** (размер валового регионального продукта, размер пенсии по инвалидности, оплата листков нетрудоспособности в регионе), **клинические показатели** (длительность лечения в стационаре), **социально значимые показатели** (длительность временной нетрудоспособности);
- 2) **показатели, оценивающие эффективность вакцинопрофилактики** (средняя стоимость случая лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки по данным ТФОМС);
- 3) **итоговые показатели предотвращенного ущерба** при заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, инвалидности (в случае РШМ), стоимости вакцинации женской когорты (в возрасте 12 лет).

Количество предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и размер предотвращенного ущерба

в результате вакцинации определены с использованием статической популяционной модели, адаптированной к применению в России. Данная модель фокусируется на 4-х типах ВПЧ-ассоциированных заболеваний: атипии - ASCUS, цервикальные интраэпителиальные неоплазии - CIN1,2,3 степени и РШМ. При этом расчеты по ASCUS не проводились.

Количество предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (цервикальные интраэпителиальные неоплазии - CIN 1,2,3 степени и РШМ) определялось как произведение количества случаев заболеваний, наблюдавшихся за год и степени эффективности вакцины в отношении данного типа заболевания в процентах. В дальнейшем сопоставление числа предотвращенных случаев со стоимостью лечения одного случая ВПЧ-ассоциированного заболевания дало возможность определить выгоду при использовании вакцины в ожидаемых условиях.

Характеристики модели:

- Временной горизонт: один год (сравнивали один год в отсутствии вакцинации и один год в ситуации, если вся популяция провакцинирована в возрасте 12 лет);
- Анализ предусматривает оценку эффективности вакцинации на популяционном уровне (среди всех возрастных когорт) за один год;
- Анализ произведен с позиции общества в целом.

Допущения:

- Вся популяция провакцинирована до вступления в половую жизнь;
- 100%-й вакцинальный охват;
- Для расчетов были использованы абсолютные значения заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки;
- Количество инвалидов было определено, исходя из допущения, что все пациенты с РШМ в 3 и 4 стадиях заболевания являются нетрудоспособными, и основываясь на абсолютном показателе заболеваемости РШМ.

Последовательность анализа:

1. оценка заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки;

2. определение эффективности вакцины в отношении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки;
3. оценка стоимости случая (ущерба на один случай) РШМ, CIN2/3, CIN1;
4. анализ количества предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и инвалидности при использовании вакцины;
5. анализ предотвращенных затрат при использовании вакцины и потенциально возможной ежегодной экономии.

Оценка заболеваемости CIN1, CIN2/3 и РШМ

В условиях отсутствия статистических данных по заболеваемости предраковыми состояниями в отношении CIN1, CIN2,3 в Забайкальском крае, количество случаев определяли, исходя из количества зарегистрированных случаев РШМ в регионе в 2011 году методом простой пропорциональной экстраполяции между РШМ и другими состояниями, наблюдавшейся в европейских странах (табл. 1).

Таблица 1
Заболеваемость РШМ, CIN1, CIN2/3
во Франции и в Забайкальском крае

	CIN1	CIN 2/3	РШМ
Количество зарегистрированных случаев РШМ во Франции[9]	198 392	42 717	4 149
Отношение случаев заболеваемости CIN1, CIN2/3 к случаям заболеваемости РШМ во Франции	48	10	1
Количество зарегистрированных случаев РШМ в Забайкальском крае в 2011 году			222
Отношение случаев заболеваемости CIN1, CIN2/3 к случаям заболеваемости РШМ в Забайкальском крае	10 615	2 285	

Определение эффективности бивалентной вакцины в отношении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Показатели эффективности вакцино-профилактики определялись, исходя из эффективности вакцины в отношении определенных типов ВПЧ и распространенности этих типов при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях (табл. 2). Для расчетов использовались данные ВОЗ по распростра-

ненности типов ВПЧ при отдельных ВПЧ-ассоциированных заболеваниях и информация об эффективности бивалентной вакцины (формула 1).

$$\mathcal{E}_{lesion} = \sum \mathcal{E}_{type} \times P_{type/lesion} \quad (\text{Формула 1})$$

где: \mathcal{E}_{lesion} - эффективность вакцины в отношении определенного ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки;

\mathcal{E}_{type} - эффективность вакцины в отношении определенного типа ВПЧ;

$P_{type/lesion}$ - распространенность определенных типов ВПЧ при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки.

Таблица 2

Эффективность бивалентной вакцины в отношении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки

Нозологическая форма		Эффективность вакцины, %
CIN1	Распространенность / эффективность в отношении ВПЧ типов 16/18	32,6 / 98
	Распространенность / эффективность в отношении ВПЧ типов 31/33/45/52/58/35/39/51/56/59	20,7 / 47,7
Общая эффективность в отношении CIN1		41,8%
CIN2/3	Распространенность / эффективность в отношении ВПЧ типов 16/18	56,9 / 98,0
	Распространенность / эффективность в отношении ВПЧ типов 31/33/45/52/58/35/39/51/56/59	20,5 / 68,4
Общая эффективность в отношении CIN2/3		69,8%
РШМ	Распространенность / эффективность в отношении ВПЧ типов 16/18	74,0 / 98,0
	Распространенность / эффективность в отношении ВПЧ типов 31/33/45/52/58/35/39/51/56/59	19,3 / 68,4
Общая эффективность в отношении РШМ		85,7%

Оценка стоимости случая (ущерба на один случай) РШМ, CIN1, CIN2/3.

На третьем этапе анализа проведена оценка стоимости случая заболевания РШМ, CIN1 и CIN 2/3 с помощью расчета прямых и непрямых затрат на уровне региона. К прямым затратам отнесены расходы

на оказание медицинской помощи по данным счетов-реестров ТФОМС по Забайкальскому краю в 2011 году. Расчет прямых затрат проводился, исходя из средней стоимости лечения при РШМ, CIN1, CIN2/3.

Оценка стоимости случая проводилась также вычислением объема непрямых затрат при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки, связанных с потерей трудоспособности (временной и стойкой). Определение затрат при временной нетрудоспособности (ВН) проводилось, учитывая сроки ВН при каждой нозологической форме и размеры социальных выплат по листкам нетрудоспособности (ЛН) на основе среднего уровня заработной платы в регионе, установившейся в 2011 году. Принимая во внимание, что пациенты с РШМ находятся на ЛН 90 дней с последующим оформлением инвалидности, произведен расчет расходов по выплатам пенсионного обеспечения (при установлении стойкой нетрудоспособности), исходя из среднего размера пенсии в регионе в 2011 году.

К непрямым затратам были также отнесены расходы в виде упущенной нормы выработки, которые отражают недопроизведенный валовый региональный продукт (ВРП), связанный с нетрудоспособностью граждан. Таким образом, непрямые затраты представляют собой издержки общества в целом, связанные с каждым зарегистрированным случаем ВПЧ-ассоциированного заболевания.

Прямые расходы при оказании медицинской помощи при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в 2011 году были следующими:

- средняя стоимость лечения РШМ - 26 260, 73 руб.;
- средняя стоимость лечения CIN2/3 - 15 227, 2 руб.;
- средняя стоимость лечения CIN1 - 9 285, 56 руб.

Расчет прямых затрат проведен, учитывая распространенность каждого вида ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки и среднюю стоимость его лечения. Таким образом, прямые затраты в 2011 году составили при:

РШМ - 5 829 882, 06 руб.;
CIN2/3 - 34 794 152 руб.;
CIN1 - 98 566 219, 4 руб.

Непрямые расходы при ВН рассчитывались, исходя из ее сроков: при РШМ 3 ст. и 4 ст. - 90 дней, РШМ 1 и 2 ст. - 40 дней и СИН 2/3 - 10 дней, а также среднего размера выплат по линии социального страхования - 719,72 руб. Таким образом, непрямые расходы, связанные с ВН в 2011 году составили 24 959 889, 6 руб. Упущенная норма выработки в данных случаях составила 61 042 002 руб. Расходы по пенсионному обеспечению в случаях РШМ за год составили 18 981 000 руб. При этом необходимо отметить, что в 55-ти случаях из указанных стойкая нетрудоспособность была установлена женщинам трудоспособного возраста, что подразумевает упущенную норму выработки в связи с инвалидностью. В данном случае она составила 18 587 184 руб.

Таким образом, сумма прямых и непрямых затрат при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в 2011 году в Забайкальском крае составила 262 760 329, 06 руб.

В табл. 3 приведены данные по расчету стоимости случая ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки с учетом прямых и непрямых затрат.

Таблица 3

Расчет стоимости случая
ВПЧ-ассоциированного заболевания
шейки матки с учетом прямых
и непрямых затрат

	CIN1	CIN 2/3	РШМ 1,2 ст.	РШМ 3,4 ст.
Прямые затраты				
Средняя стоимость лечения (руб.)	9285,56	15227,2	26260,73	
Непрямые затраты				
Длительность ВН (дни)	-	10	40	90
Социальные выплаты по ЛН (руб.)		719,72	719,72	719,72
Упущенная норма выработки при ВН (руб. в день)	-	1760,72	1760,72	1760,72
Пенсионное обеспечение при стойкой нетрудоспособности (руб. в месяц)	-	-	9500	9500
Упущенная норма выработка при стойкой нетрудоспособности (руб.)	-	-	1760,- 72	1760,- 72
Стоимость 1 случая с учетом прямых и непрямых затрат (руб.)	9285,56	22424,4		327634,8

Таким образом, стоимость случая ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки с учетом прямых и непрямых затрат составляет при:

РШМ - 327 634, 8 руб.;
СИН2/3 - 22 424, 4 руб.;
СИН1 - 9 285, 56 руб.

Необходимо отметить, что по данным ГУЗ "Краевой онкологический диспансер" среди 222 случаев РШМ на окончание отчетного периода зарегистрировано 27 случаев смерти женщин по причине онкологического заболевания, что составляет 12,2%. Из числа смертельных исходов 11 женщин трудоспособного возраста (40,7%). Данный факт свидетельствует о большем значении величины непрямых затрат, по причине смертности лиц трудоспособного возраста при РШМ.

Анализ количества предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и инвалидности при использовании бивалентной вакцины.

Количество предотвращенных заболеваний было определено путем умножения количества случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, наблюдавшихся за год в Забайкальском крае, и эффективности бивалентной вакцины в отношении этих заболеваний (формула 2).

$$N_{prev} = N \times \mathcal{E}_{lesion} \quad (\text{Формула 2})$$

где: N_{prev} - количество предотвращенных случаев;

N - количество случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний в год;

\mathcal{E}_{lesion} - эффективность вакцины в отношении ВПЧ-ассоциированного заболевания.

Количество предотвращенных случаев составило:

- СИН1 - 4 437 случаев,
- СИН2/3 - 1 594 случая,
- РШМ - 190 случаев.

Анализ предотвращенных затрат при проведении вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки бивалентной вакциной.

Согласно полученным данным, становится возможным определить размер предотвращенных затрат в случае проведения

вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (формула 3). При этом, предотвращенные затраты представляют собой выгоду при использовании бивалентной вакцины, связанную с предотвращением случаев РШМ, CIN2/3, CIN1, а также случаев инвалидности.

$$ПУ = \sum СЗ \times H_{\text{пп}} \quad (\text{Формула 3})$$

где: ПУ - общие предотвращенные затраты (выгода) при проведении вакцинопрофилактики;

СЗ - стоимость случая ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки, инвалидности;

$H_{\text{пп}}$ - количество предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированного заболевания.

Предотвращенные затраты при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки:

РШМ - 62 250 612 руб.;
CIN2/3 - 35 744 493, 6 руб.;
CIN1 - 41 200 029, 72 руб.

Произведенные расчеты показывают, что размер предотвращенного ущерба в Забайкальском крае при проведении вакцинопрофилактики составляет 139 195 135, 32 руб. в год.

Сравнительная стоимость вакцинации одной когорты женского населения бивалентной и квадривалентной вакциной.

Затраты на когортную вакцинацию девочек 12 лет бивалентной вакциной рассчитаны, исходя из численности когорты (6 476 человек - в 2011 году) и стоимости вакцинации одного человека (установленная рыночная стоимость = 12 600 руб.³). Таким образом, стоимость вакцинации составляет 81,6 млн. руб. в год (стоимость вакцинации = 6 476 * 12 600 = 81 597 600 руб.).

С целью проведения сравнительного анализа необходимых затрат при вакцинации данной когортной группы квадривалентной вакциной выполнен расчет стоимости вакцинации девочек 12 лет при установленной рыночной стоимости вакцины = 16 350 руб.⁴ (на одного человека). Общие затраты в данном случае составят 105 882 600 руб.

Выводы. При сопоставлении рассчитанной экономии с затратами на когортную вакцинацию девочек 12 лет в Забайкальском крае бивалентной вакциной (81,6 млн. руб.) и квадривалентной вакциной (105,9 млн. руб.) выявлено, что затраты на проведение вакцинации в первом случае будут в 1,7 раза меньше, а во втором случае - в 1,3 раза меньше по сравнению с ежегодными затратами при заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцины для профилактики рака шейки матки / под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера; пер. с англ. Под общ.ред. Акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. - 2-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 192с.: ил.
2. Киселев В.И.Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В.И. Киселев, Л.А. Ашрафян// Гинекология. - 2004. - Т. 4. - №6. - С. 174-180.
3. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Совр.онкология. - 2001. - Т.2. - №2. - С. 2-4.
4. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // Мед.радиол. и радиоц. безопасность. - 2001. - Т. 46. - №1. - С. 48-51.
5. Минкина Г.Н.Предрак шейки матки / Г.Н. Минкина,И.Б.Манухин, Г.А. Франк. - М.: Аэрограф-медиа. - 2001. - 112с.
6. Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России // Рос.онкол. журн. - 2003. - №5. - С. 36-38.
7. Писарева Л.Ф. Особенности заболеваемости раком шейки матки населения Читинской области / Л.Ф. Писарева, А.П.Бояркина, Е.В.Каюкова, Т.В. Каюкова // Сиб. онкол. журнал. - 2010. - №6 (42). - С. 43-47.
8. Пономарева Ю.Н. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе, диагностике и прогнозировании цервикальной неоплазии. Автореф. дис. ... докт. мед.-наук. - 2010. - 48 с.

³Стоимость вакцинации бивалентной вакциной включает: 3 дозы вакцины (по 4 200 руб. - каждая).

⁴Стоимость вакцинации квадривалентной вакциной включает: 3 дозы вакцины (по 5 450 руб. - каждая).

9. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ. - 2012. - 192с.: ил.
10. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - 2003. - 38 с.
11. Экономический анализ применения вакцины против вируса папилломы человека в Москве / И.Л.Шаханина[и др.] // Эпидем. и вакцинопроф. - 2010. - №5(54). - С. 69-74.
12. Parkin D.M. The burden of HPV-related cancers /D.M.Parkin, F. Bray // Vaccine. - 2006. - №24 (Suppl 3). - P. 11-25.
13. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine // Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report. - 2007. - №56. - RR02. - P. 1-24.