

МОТИВИ

към проект на Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 15 от 2005 г. за имунизациите в Република България

Причини, които налагат приемането на нормативния акт:

Варицела е едно от най-заразните заболявания, предавани по въздушно-капков механизъм, с широко световно разпространение и със значително здравно и социално въздействие. Предвид лесният начин за разпространение на причинителя на болестта (Варицела-зостер вирус - VZV), чрез директен контакт и по въздушно-капков път и способността да заразява (достигаща почти 90% при близък домашен контакт), при липса на средство за превенция варицела е неконтролируема инфекция.

Световната здравна организация оценява годишното глобално въздействие от варицела на приблизително 140 милиона случая, с 4,2 милиона тежки усложнения, изискващи хоспитализация и 4200 починали (1).

По данни от Националния център по заразни и паразитни болести за структурата на острите заразни заболявания в България, подлежащи на задължително съобщаване и регистрация (без грип, острите респираторни заболявания и COVID-19), относителният дял на заболяването годишно е от 45,87% през 2009 г. (29 117 заболяли) до 52,03% през 2024 г. (27 707 заболяли) или това е най-често регистрираното заразно заболяване у нас.

Обичайно варицелната инфекция е със зимно-пролетна сезонност, като ежегодно се регистрират взривове в организирани детски колективи (училища, детски заведения), бежански центрове и домове за медико-социални дейности от затворен тип.

У нас, най-често засегнати от варицела са децата до 14 годишна възраст, които са около 85-90% от заболялите, като най-висока е заболяемостта във възрастовата група 1-4 г. -между 3 000 - 5 000 заболяли на 100 000 население, следвана от групата 5-9 години - заболяемост между 2 000 - 3 000 заболяли на 100 000 население. Макар и с много по-ниски индекси, случаи на варицела се регистрират и в останалите възрасти, водещо до повишен риск за възникване на усложнения (2).

Варицелата често може да доведе до усложнения, чиито прояви могат да бъдат широкообхватни и системни. С най-висок риск от усложнения са новородените, особено родени преди 28 гестационна седмица (г.с) и с тегло ≤ 1000 г в зависимост от имунния статус на майката, малките деца, бременните жени, възрастните и имунокомпрометираните пациенти. При новородените, варицела може да е животозастрашаващо заболяване, особено ако майката заболяе в рамките на няколко дни

преди или след раждането. Вроденият варицелен синдром, който включва кожни белези, увреждания на крайници, мозък, очи и ниско тегло при раждането, се наблюдава при 0,4-2% от децата, родени от майки, заразени с VZV през първите 20 седмици от бременността. Децата, родени от майки, боледували от варицела по време на бременност са с по-висок висок риск от заболяване от херпес зостер през първите години от живота. (3,4).

Усложненията при варицела могат да бъдат вирусно и бактериално медиран и потенциално могат да засегнат всички органи: хематологични, неврологични, респираторни, кожни, чернодробни, гастроинтестинални, уринарни и костни. Най-чести усложнения са пневмония, бронхити, кожни усложнения, а по-редки - тромбоцитопенична пурпура, менингоенцефалит, церебеларна атаксия, сепсис и коинфекции с други патогени като бета-хемолитичен стрептокок от група А, Herpes zoster ophthalmicus при клинично здрави деца, Steven- Johnson syndrome и др. (5-15).

Установено е, че при деца най-честите усложнения са тежко протичаща варицела и кожни лезии, причинени от вторична бактериална инфекция, докато при възрастни лица водещи са хематологичните усложнения и пневмониите. При имунокомпрометираните лица, заболели от варицела по-често се регистрират хематологични и гастроинтестинални усложнения (16).

При проучване е установено, че усложнения са наблюдавани в 2 до 6% от пациентите, посещаващи доболнична помощ. Усложненията на варицелната инфекция водят до хоспитализация, която е средно между 7-32 дни (от 1 до 33 дни) (17).

Като основно усложнение след преболедуване от варицела може да се приеме заболяването херпес зостер. Заболяването е по-характерно при лица над 50 г. и броя на болелите нараства с възрастта. Фактори, свързани с увеличаване риска от херпес зостер са ХИВ инфекция и СПИН-свързани заболявания, онкологични заболявания, органна трансплантация, прием на имunosупресивни лекарствени продукти, както и хронични заболявания като диабет, хронично бъбречно и белодробно заболяване. Протича с появата на локализиран везикулозен обрив, придружен със сърбеж, мравучкане и изтръпване, както и температура, главоболие, втрисане, умора и неврологична болка. При част от болелите болката е значителна и е свързана с дискомфорт, който може да продължи няколко седмици и да доведе до намаляване качеството на живот. Основното усложнение на херпес зостер е пост-херпетична невралгия, която се характеризира с постоянна болка след преминаване на описаните клинични прояви на заболяването. Възможни са още вторични бактериални кожни инфекции, очни проблеми и по-рядко пневмония, енцефалит и инсулт (4).

Независимо, че варицела е обичайно лекопротичащо, с доброкачествена прогноза заболяване, в периода 2009-2024 г. в страната са регистрирани общо 14 смъртни случаи, в широк възрастов диапазон - от 2 г.10 м. до 41 г. (2).

Основното въздействие на варицела е икономическо, поради високия брой случаи и необходимостта от грижа на родители/настойници за болелите деца. При случаите без усложнения заболяването продължава до 2 седмици, през които болните няма да могат да посещават детска градина или училище. Това е свързано с отсъствие от работа за родител, за да се грижи за болен. Освен това, при регистриране на случай на варицела в детска ясла или детска градина, деца, които не са боледували от заболяването и са отсъствали, не могат да бъдат допуснати обратно в колектива, до приключване на въведената карантина. В много от случаите, поради лесното предаване на VZV, карантинният период се удължава съществено, поради заболяване на други деца и това отново налага отсъствие на родител или друг член от семейството от работа, за гледане на здраво дете, поради продължителна карантина в детското заведение.

Индиректните разходи, свързани с отсъствие на родителите от работа, дават значителен, но потенциално подценен принос за икономическото въздействие на инфекцията с VZV.

По данни от проучване за Германия, общите годишни разходи за болест варицела, преди въвеждане на варицелна имунизация, за прогнозирани 740 000 болели са изчислени на 78 милиона евро, като най-голямата част от тях са били за покритие на разходите за загуба на работоспособност, възникнали при родителите, грижещи се за болните си деца. За обществото общите годишни разходи са били 187,5 милиона евро, като 82% от тях са индиректни. Усложненията са представлявали 32% от разходите, като повечето разходи са за лечение и грижа на неусложнени случаи (18).

На база на приблизителна годишна заболяемост от 344 656 случая на варицела в Канада, общото годишно социално бреме на болестта е оценено на 109,2 милиона долара, като разходите за лечение възлизат на 11,2 милиона долара (19).

Във Франция, годишното обществено бреме от варицела сред децата е оценено на 450 милиона евро, като неиндиректните разходи са представлявали 85% (20).

Ефикасна ваксина срещу варицела е налична от около петдесет години в света, като през 1998 г. Световна здравна организация я препоръчва за страни, в които заболяването е значим проблем на общественото здраве (4).

Понастоящем варицелните ваксини се предлагат в цял свят, като тяхното интегриране в имунизационните календари е най-вече в индустриализираните страни.

Опитът на държавите, прилагащи варицелна ваксина, показва, че когато е достигнато и поддържано високо имунизационно покритие ($\geq 80\%$), това е довело до значителен спад в заболяемостта, ограничаване на взривовите, смъртността и нивото на хоспитализации, причинени от варицела (21,22).

САЩ, първата държава въвела имунизация срещу варицела през 1995 г. отчита спад с над 90% (в сравнение с периода преди ваксинацията) в броя на болелите, хоспитализациите и смъртността, както и намаляване на интензивността и продължителността на епидемичните взривове.

В Германия, след въвеждане на рутинна ваксинация срещу варицела през 2004 г., е изчислено, че броят на болелите за 5-годишен период е намалял с 86,4% и с 97,7% при умерени до тежки случаи при деца на възраст 1–7 години. След въвеждане на втора доза ваксина през 2009 г. данните сочат спад в броя на болелите с 97,3% при деца от 1 до 4 години до 2014 г.

Всички лицензирани варицелни ваксини в света се основават на живия атенюиран VZV -щам Ока, с изключение на произведената в Южна Корея ваксина Suduvax.

Варицела-съдържащите ваксини са налични като моноваксина или комбинирана тетраваксина (срещу морбили, паротит, рубеола и варицела) и се прилагат като профилактична мярка на национално или на регионално ниво в отделни страни в еднородови или двуродови схеми в детска възраст.

Ваксина срещу варицела може да се прилага едновременно с другите ваксини, включени в рутинната имунизационна програма за деца за съответната възраст.

Натрупаните вече данни, от страни въвели варицелна ваксинация в имунизационните си календари потвърждават нейната висока имуногенност. За това свидетелства факта, че един месец след ваксинация наличие на специфични IgG антитела може да бъде открит при повечето здрави деца, като защитни нива (при gp-ELISA ≥ 5 единици/мл) се наблюдават при 85-89% от децата, ваксинирани с 1 доза моноваксина и при повече от 99% от децата, ваксинирани с 2 дози (4).

Систематичен преглед на 40 клинични проучвания и епидемиологични проучвания на епидемични взривове, сочат че ваксиналната ефективност при приложена една доза варицелна ваксина при деца на възраст от 9 месеца до 12 години е средно 83% (от 20% до 100%) срещу всички степени на тежест на заболяването; 95% за предотвратяване на умерено или тежко заболяване и 100% за предотвратяване на тежко заболяване (24).

Пет проучвания оценяват ефективността на варицелната моноваксина след приложени 2 дози при деца. Оценено е, че 2 дози ваксина осигуряват по-добра защита от 1 доза ваксина (медиана=95%) срещу всички степени на тежест на варицела (25).

Десетгодишно проследяване след ваксинация, сравняващо 1 спрямо 2 дози, оценява ваксиналната ефективност на 94.4% и 98.3% съответно ($p < 0.001$). Не е имало случай на заболяване от варицела при лица, ваксинирани с 2 дози 7–10 години след ваксинацията, докато случаи продължавали да се появяват при ваксинираните с 1 доза (26).

Проведени проучвания при деца на възраст 12 м. - 12 г. сочат, че ефикасността на 1 доза ваксина след 2 години наблюдение е 95-100%, а след 9 години наблюдение – 83-94%, което позволява втората доза да се приложи и по-късно през живота на детето. Предвид възможността от възникване на заболяване от варицела при имунизирани, поставяне на втора доза е необходимо.

Систематичният преглед на доказателствата за безопасност на варицелните моноваксини сочи, че те се понасят добре. Най-честите нежелани реакции след ваксинация на здрави деца, включват леко уплътняване, зачервяване мястото на инжектиране, обрив (локален или генерализиран) и повишаване на телесната температура над 39°C. При сравняване на профилите на безопасност на едно- и двудозова схема се наблюдава леко увеличение на честотата на оплакванията на мястото на инжектиране след втората доза, докато честотата на системни реакции като повишаване на телесната температура и варицелоподобен обрив намаляват (съответно $p=0.009$ и 0.008) (27).

Данните от системата за наблюдение на нежеланите реакции след ваксинация в САЩ показват, че честотата на докладваните нежелани събития е 52,7 на 100 000 дози, а на сериозните нежелани събития – 2,6 на 100 000 дози (при приложени около 48 милиона дози ваксини) (28).

Данните от наблюдението в Европа на нежеланите реакции след ваксинация (при приложени около 3.3 милиона дози ваксини) показват честота на докладване за всички нежелани събития от 30 на 100 000 дози; 88% от тях са определени като несериозни (29, 30).

Редки усложнения, които са потвърдени да са причинени от щама VZV Ока, включват пневмония, хепатит, менингит при херпес зостер, повторен херпес зостер, тежък обрив и вторично предаване. Те се наблюдават предимно при имунокомпрометирани пациенти или такива със други сериозни медицински състояния, които не са били диагностицирани по време на ваксинацията. Систематичен преглед на

епидемиологичните, клиничните и биологичните доказателства за неблагоприятни събития, свързани с приложението на варицелна моноваксина, до 2010 г. описва причинно-следствена връзка за 5 редки или изключително редки неблагоприятни събития: (i) дисеминирано разпространение на ваксинален вирус без органно засягане (например варицелоподобен обрив, разпространяващ се в дерматомите отвъд мястото на инжектиране), (ii) дисеминирано разпространение на ваксинален вирус с органно засягане (например, пневмония, менингит и др.) при индивиди с доказани имунодефицити, (iii) реактивация на ваксинален вирус (херпес зостер) без органно засягане, (iv) реактивация на ваксинален вирус с органно засягане и (v) анафилаксия (31,32).

Публикуван през август 2019 г. преглед на данни, събрани от доклади за изследвания за периода от 1995 г. до 2017 г., през който са приложени над 212 милиона дози варицелна моноваксина в света установява намаляване на докладваните нежелани реакции след ваксинация с времето (от около 500 на един милион дози през 1995 г. на около 40 на един милион дози през 2016 г.), а сериозните нежелани реакции съставляват 0,8 на един милион приложени дози. Не са установени нови или необичайни притеснения, свързани с безопасността на ваксината (33).

На основание анализ на данните за разпространението и по-специално възрастовоспецифичната заболяемост, за хоспитализациите и усложненията на варицелата, както и изводите от фармако-икономическа оценка на здравната технология на ваксината срещу варицела, налична в страната от една страна, а от друга страна опита на страни с дългогодишни наблюдения върху ефективността и безопасността на варицелната ваксина, прилагана като универсална имунизация в детска възраст Националният експертен съвет по имунизации предлага включване на варицелна моноваксина в Имунизационния календар на Република България като задължителна имунизация и последваща реимунизация.

В тази връзка с проекта на наредба се допълва Имунизационния календар на Република България с включване на имунизацията срещу варицела за родените през 2025 г. в двудозова схема на прилагане – първи прием на 12-15 месечна възраст и реимунизация на 4 годишна възраст. Не подлежат на имунизация с втора доза ваксина лицата, при които в периода след поставяне на първата доза ваксина срещу варицела възникне заболяване от варицела и са налични медицинска документация или лабораторни данни.

Отново по предложение на Националния експертен съвет по имунизации, подкрепено от Експертния съвет по Акушерство и гинекология, както и от главния

координатор на Експертния съвет по неонатология към целевите имунизации в страната се добавя целева имунизация срещу респираторно-синцитиален вирус (RSV) при бременни между 24 и 36 гестационна седмица.

RSV е често срещан респираторен вирус, който причинява от леки грипоподобни симптоми до тежко заболяване (бронхиолити, пневмонии, дихателна недостатъчност с далечни последици в част от случаите като развитие на бронхиална хиперреактивност и бронхиална астма) и смърт при бебета на възраст под шест месеца, но също при възрастни лица над 65 години и имунокомпрометирани. По данни на СЗО, RSV е един от най-честите причинители на остри инфекции на долните дихателни пътища при деца в световен мащаб, като всяка година RSV причинява над 3,6 милиона хоспитализации и около 100 000 смъртни случая при деца под 5-годишна възраст (34). В страните от Европейския съюз средно 245 244 са хоспитализациите за една година, дължащи се на RSV при деца на възраст под 5 години, като повечето случаи се срещат сред деца на възраст под 1 година (75%). Бебетата на възраст под 2 месеца представляват най-засегнатата група (71,6 на 1000 деца) (35). Рискът за развитие на бронхиолит, пневмония и хоспитализация, асоциирана с RSV е най-голям при недоносеност или някои заболявания, но те са само малка част от тежко засегнатите. Повечето хоспитализирани са здрави доносени кърмачета (36).

За България, в периода октомври 2016 г. до септември 2018 г. при изследвани 875 деца на възраст под 5 години с остри респираторни заболявания в 73,7% се доказва наличие на поне един респираторен вирус. RSV е най-често откриваният вирус (26,2%), следван от риновируси (15%), грип А (H3N2) (9,7%), аденовируси (9%), бокавируси (7,2%), човешки метапневмовирус (6,1%), параинфлуенца вируси 1/2/3 (5,8%), грип тип В (5,5%) и А(H1N1)pdm09 (3,4%). Степента на откриване на RSV варира през два зимни сезона (36,7% срещу 20,3%). RSV е най-честият вирус, открит при пациенти с бронхиолит (45,1%) и пневмония (24%) (37).

В периода октомври 2020 г. и май 2023 г., обхващащ три епидемични сезона (2020-2021, 2021-2022 и 2022-2023) от седмица 40 на предходната година до седмица 20 на следващата година, са изследваните 3047 пациенти от различни региони на страната, лекувани амбулаторно или хоспитализирани за ОРЗ. Изследваната популация се състои от пациенти от всички възрастови групи. 1813 (59,5%) са дали положителен тест за поне един вирусен респираторен патоген. RSV е вторият най-откриваем вирус (10,9%) след SARS-CoV-2 (22%). Коинфекции между RSV и други респираторни вируси са открити в 68 случая, включително 14 със SARS-CoV-2. След два сезона на ниска циркулация активността на RSV се увеличи значително през сезон 2022-2023 г. Степента на

откриване на RSV е 3,2, 6,6 и 13,7% съответно през първия, втория и третия сезон. RSV е най-честият вирус, открит при деца под 5 години с бронхиолит (40%) и пневмония (24,5%). Проучването разкрива силно възраждане на RSV през есента на 2022 г. след премахването на мерките срещу COVID-19, водещата роля на RSV като причинител на сериозни респираторни заболявания в ранна детска възраст и относително ниско генетично разнообразие в циркулиращите щамове на RSV (38).

Проспективно са проучени 101 хоспитализирани деца на възраст от 2 месеца до 5 години с клинични прояви на вирусна инфекция на долните дихателни пътища с бронхиална обструкция. Респираторно-синцитиалният вирус е най-честата етиологична причина за остър бронхиолит при деца под 2-годишна възраст, както самостоятелно, така и като коинфекция. Изолацията на RSV е статистически значимо най-висока през зимата и пролетта (39).

Препоръките в отделните държави за периода от бременността, показан за имунизация варират, като съгласно препоръките на Европейска агенция по лекарствата, ваксината може да се приложи при бременни от 24 до 36 гестационна седмица (40). За защита на кърмачетата срещу RSV сред възможностите за превенция, СЗО също включва ваксинацията на бременната през третия триместър, определен от 28-та гестационна седмица (34).

С проекта на нормативния акт се въвеждат и специфични изисквания към ваксините срещу варицела и респираторно-синцитиален вирус, които ще се осигуряват от Министерство на здравеопазването по реда на чл. 82, ал. 2 от Закона за здравето.

Предложенията на Националния експертен съвет по имунизации съответстват на одобрените от Европейска агенция по лекарствата или от Изпълнителна агенция по лекарствата показания за приложение на съответните ваксини и на европейската имунизационна практика.

Допълнително, за вписване на извършената медицинска дейност по прилагане на имунизации в Националната здравноинформационна система и свързаното с това последващо отчитане и анализиране на постигнат имунизационен обхват са въведени и нови кодове за отчитане на задължителна имунизация и реимунизация срещу варицела и на целеви имунизации при бременни срещу коклюш и RSV.

Цели, които нормативният акт си поставя:

С предложените нормативни промени се цели опазване на общественото здраве от ваксинопредотвратими заболявания, чието епидемично разпространение лесно може да предизвика взривове, в хода на боледуването да възникнат усложнения, налагащи

хоспитализация и заболяването да предизвика инвалидизация и/или смърт и съответно да има значителни здравно-икономически и социални последици, чрез осигуряване на безплатен достъп до високоефективни ваксинални продукти.

С постигането и поддържането на висок имунизационен обхват срещу варицела чрез задължителна имунизация и реимунизация, ще се създадат предпоставки за опазване на общественото здраве и здравето на отделния индивид, като се намали заболяемостта от варицела, ограничат се появата на епидемични взривове и нивото на усложнения и хоспитализации, както и разходите за лечение и грижа за болните деца.

Със създаването на възможността за безплатна ваксинация срещу респираторно-синцитиален вирус при бременни жени в 24-36 гестационна седмица, при желание, се осигурява защита на здравето и живота на новороденото от заразно заболяване, поставящо го в риск от заболяване и увреда.

С проекта на Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 15 от 2005 г. за имунизациите в Република България се цели актуализиране на националната имунизационна политика чрез въвеждане на задължителна имунизация срещу варицела в Имунизационния календар на страната за родените от 01.01.2025 г., както и създаването на възможност за пасивна защита на новородените чрез имунизация срещу респираторно-синцитиален вирус на бременни между 26 и 34 гестационна седмица, без да се въвежда задължение за прилагането ѝ.

Финансови и други средства, необходими за прилагането на новата уредба:

Прогнозната стойност за осигуряване на необходимите количества ваксини за задължителна имунизация срещу варицела и целева имунизация срещу респираторно-синцитиален вирус при бременни в 24-36 г. с. е в размер на 5 547 000 лева за 2026 г. За 2027 и 2028 г. е предвидено увеличаване на обхвата при бременни, като общата стойност на двете ваксини е в размер на 6 457 800 лв. годишно.

Закупуването на ваксини за задължителни и целеви имунизации и реимунизации ще се осъществява със средства в рамките на бюджета на Министерството на здравеопазването, като необходимото финансиране за обезпечаване актуализацията на националната имунизационна политика е планирано в хода на процедурата по подготовката и представянето на проектобюджета на Министерството на здравеопазването за 2026 г. и на актуализираната бюджетна прогноза за 2027 и 2028 г.

Не са необходими финансови или други средства за прилагането на проекта на наредба по отношение на заинтересованите лица - лечебни заведения, медицински специалисти, пациенти и др.

Очаквани резултати:

Да се постигне спад в заболяемостта, ограничаване на взривовите в организирани детски колективи, усложненията и нивото на хоспитализации, причинени от варицела чрез постигане и поддържане на висок имунизационен обхват.

Да се осигури защита на новородените в първите шест месеца от живота им чрез пасивно придобит от майката имунитет след безплатна целева имунизация срещу респираторно-синцитиален вирус по време на бременността в периода между 26 и 34 гестационна седмица.

Синхронизиране на национална имунизационна политика с препоръките на Световната здравна организация и на други държави членки на Европейския съюз.

Анализ на съответствието с правото на Европейския съюз:

След извършен анализ за съответствие с европейското право се установи, че обществените отношения, предмет на проекта за тази наредба, не са регламентирани в европейското законодателство. Уредбата на обществените отношения, предмет на проекта на наредба, е въпрос на национално решение и е от компетентността на отделните държави-членки. Това произтича от разпоредбата на чл. 168, пар. 7 от Договора за функциониране на Европейския съюз, която предвижда изключителна компетентност на държавите-членки по определяне на здравната им политика.

Източници:

1. SAGE VZV Working Group. Varicella disease burden and varicella vaccines. Presented at WHO SAGE Meeting, April 2, 2014. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_SAGE_April_VZV_Seward_Varicella.pdf?ua=1&ua=1

2. [Секция Епидемиология, надзор и ранно оповестяване на инфекции \(ЕНРОИ\) - Национален Център по Заразни и Паразитни Болести](#)

3. CDC:Chickenpox(Varicella). https://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fchickenpox%2Fhcp%2Fhigh-risk.html

4. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Recommendations. Vaccine, Volume 34, Issue 2, 4 January 2016

5. E.Bozzola,M.Bozzola. Varicella complications and universal immunization. J. Pediatr. (Rio J.), 2016, vol.92 no.4.

6. Bozzola E, Tozzi AE, Bozzola M, Krzysztofiak A, Valentini D, Grandin A, et al. Neurological complications of varicella in childhood: case series and a systematic review of the literature. *Vaccine*. 2012;30:5785-90.

7. Popescu CP, Ceausu E, Florescu SA, Chirita D, Ruta S. Complications of varicella in unvaccinated children from Romania, 2002-2013: a retrospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:211-2.

8. Almuneef M, Memish ZA, et al. Chickenpox complications in Saudi Arabia: is it time for routine varicella vaccination? *Int J Infect Dis*. 2006;10:156-61.

9. Grimpel E, Levy C, de La Rocque F, et al. Paediatric varicella hospitalisations in France: a nationwide survey. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:546-9.

10. X. Бацелова, А. Кеворкян, Р. Райчева, О. Бойкинова, И. Балтаджиев, Й. Шопова, Й. Стоилова. Превантивна медицина, 2013, бр.3, 18-21.

11. О. Бойкинова, А. Кеворкян, И. Балтаджиев, Р. Райчева .Варицела – все още предизвикателство за медицината. *Обща медицина*, 2019, бр.2, 24-29.

12. R Komitova, I Boev, Z Kazakova, M Bojilova, O Bojkinova. PO-0191 Varicella Complications - Could We Do More? *Arch Dis Child*, 2014; 99(Suppl 2): A1–A620.

13. Radka T. Komitova, Oliana B. Boykinova, Nina S. Stoyanova. The Skin and the Eye - Herpes Zoster Ophthalmicus in a Healthy 18-month-old Toddler. *Folia Medica* ,2018, Vol. 60 I No.1.

14. Galya Gancheva, Tsetsa Doichinova, Tsvetan Lukanov. Complications of Varicella – Report of Case with Hemorrhagic-Necrotic Rash and Cerebellar Ataxia. *JMED Research Vol*. 2014 (2014),Article ID 589754.

15. V Veleв, I Ivanov, T Tomov, M Dinkova, A Mirtschew. Steven- Johnson Syndrome in a Primary Varicella Infection. A Case of a 2 - Year Old Child. *Acta Scientific Paediatrics*, 2018, 1(4):31-33.

16. Shah HA, Meiwald A, Perera C, Casabona G, Richmond P, Jamet N. Global Prevalence of Varicella-Associated Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Ther*. 2024 Jan;13(1):79-103. doi: 10.1007/s40121-023-00899-7. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38117427; PMCID: PMC10828225. [Global Prevalence of Varicella-Associated Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC](https://doi.org/10.1007/s40121-023-00899-7)

17. Bonanni, P., Breuer, J., Gershon, A., Gershon, M., Hryniewicz, W., Papaevangelou, V., et al. Varicella Vaccination in Europe – Taking the Practical Approach. *BMC Medicine*, 2009, 7:26.

18. Banz, K., Wagenpfeil, S., Neiss, A. *et al*. The burden of varicella in Germany. *HEPAC* 5, 46–53 (2004). <https://doi.org/10.1007/s10198-003-0200-7>

19. Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, MacDonald N, Déry P, Vaudry W, Mills E, Halperin S, Michaliszyn A, Rivière M. Cost of chickenpox in Canada: part I. Cost of uncomplicated cases. *Pediatrics*. 1999 Jul;104(1 Pt 1):1-6. doi: 10.1542/peds.104.1.1. PMID: 10390252.
20. Samant S, Haas H, Santos J, Mink DR, Pitman R, Petigara T, Pawaskar M. The economic burden of varicella among children in France: a caregiver survey. *Eur J Pediatr*. 2024 Dec;183(12):5233-5243. doi: 10.1007/s00431-024-05763-5. Epub 2024 Oct 5. PMID: 39367140; PMCID: PMC11527928.
21. D. Scott Schmid, Aisha O. Jumaan. Impact of Varicella Vaccine on Varicella-Zoster Virus Dynamics. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan; 23(1): 202–217.
22. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):645-657. doi: 10.1080/21645515.2018.1546525. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30427766; PMCID: PMC6605725.
23. Wutzler, P., Bonanni, P., Burgess, M., Gershon, A., Sáfadi, M. A., & Casabona, G. (2017). Varicella vaccination - the global experience. *Expert Review of Vaccines*, 16(8), 833–843. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1343669>.
24. Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines. Available at: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Apr2014/6_session_varicella_a_herpes_zoster/Apr2014_session6_effectiveness_duration_varicella.pdf.
25. Grading of scientific evidence – table II: Effectiveness of 2 doses against all varicella. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_effectiveness_2_doses.pdf.
26. Kuter BJ et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*. 1991;9(9):643–647.
27. Background paper on varicella vaccines- SAGE working group. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; accessed April 2014
28. Chaves SS et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197 Suppl 2:S170–177.
29. Goulleret N et al. Safety profile of live varicella virus vaccine (Oka/Merck): five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Program (EU VZVIP). *Vaccine*. 2010;28(36):5878–5882.
30. Grading of scientific evidence – table IV: Safety of varicella vaccine. Available at

http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_safety.pdf

31. Tsolia M et al. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J Pediatr*. 1990;116(2):184–189.

32. Stratton K et al. eds. Adverse events of vaccines: evidence and causality. Washington, DC, Institute of Medicine of the National Academies, August 2011.

33. Meredith Woodward, Ann Marko, Susan Galea, Barry Eagel, Walter Straus, Varicella Virus Vaccine Live: A 22-Year Review of Postmarketing Safety Data, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 6, Issue 8, August 2019, ofz295, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz295>

34. WHO: Respiratory syncytial virus (RSV). 25 March 2025

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-\(rsv\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-(rsv))

35. Del Riccio M, Spreeuwenberg P, Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Fernandez LV, Teirlinck AC, Wang X, Heikkinen T, Bangert M, Caini S, Campbell H, Paget J; RESCEU Investigators. Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J Infect Dis*. 2023 Nov 28; 228(11):1528-1538.

36. Scheltema NM, Gentile A, Lucion Fet al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017;10:e984-e991.

37. Korsun N, Angelova S, Trifonova I, Voleva S, Grigorova I, Tzotcheva I, Mileva S, Alexiev I, Perenovska P. Predominance of ON1 and BA9 genotypes of respiratory syncytial virus (RSV) in Bulgaria, 2016-2018. *J Med Virol*. 2021 Jun;93(6):3401-3411.

38. Korsun N, Trifonova I, Madzharova I, Alexiev I, Uzunova I, Ivanov I, Velikov P, Tcherveniakova T, Christova I. Resurgence of respiratory syncytial virus with dominance of RSV-B during the 2022-2023 season. *Front Microbiol*. 2024 Apr 2;15:1376389.

39. E. Kostadinova, S. Angelova. Prevalence of the respiratory syncytial virus infection in the winter and spring months among Bulgarian children younger than 2 years of age. *Trakia Journal of Sciences*, No 3, pp 219-227, 2024.

40. European Medicines Agency. EMA/80045/2025; EMEA/H/C/006027. Abrysvo (respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant)).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abrysvo-epar-medicine-overview_en.pdf