ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В статье представлены данные о частоте ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ) патологии в мире, Европе и РФ, увеличивающейся ежегодно. Отражены наиболее часто встречающиеся патологические состояния, вызванные вирусом папилломы человека. Подчеркнуто, что проблема ВПЧ-ассоциированных заболеваний касается не только женщин, но и мужчин. При этом наиболее частые типы онкогенных вирусов, вызывающих злокачественную патологию репродуктивной системы, – 16-й и 18-й. Применительно именно к этим двум типам вирусов созданы вакцины, которые обеспечивают профилактику рака шейки матки. Квадривалентная вакцина эффективна при поражениях наружных половых органов и влагалища в виде кондилом. В статье представлены первые результаты ВПЧ-вакцинации в разных странах мира, которые свидетельствуют о ее высокой эффективности при аногенитальных кондиломах и предраковых изменениях шейки матки, которые значительно снизились в популяции таких стран, как Австралия, Германия, Швеция и др. Обсуждаются вопросы о побочных явлениях, связанных с применением обеих вакцин. На сегодняшний день, по данным проводимых обзорных исследований, у женщин и мужчин не установлено проблем с безопасностью применения как четырехвалентной, так и бивалентной вакцины.

В настоящее время вакцинация против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации в 60 странах мира, в т. ч. в 6 странах внедрена вакцинация мальчиков.

В декабре 2014 г. FDA одобрила новую вакцину Гардасил-9 как для девушек и женщин, так и для мальчиков, для профилактики предраковых поражений и рака репродуктивных органов, эффективность которой подтверждена результатами международных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, предрак и рак шейки матки, влагалища и вульвы, анальный рак у женщин, у мужчин, вакцины против ВПЧ и рака шейки матки, влагалища, вульвы и ануса, эффективность вакцин, вакцина Гардасил-9.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof., M.D. ZARDIASHVILI, Y.S. KHEBKOVA, M.E. NEKRASOVA

FSBI Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

VACCINATION AGAINST HPV-ASSOCIATED DISEASES AND CERVICAL CANCER: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS

The article presents data about the frequency of the human papilloma virus associated pathology in the world, Europe and the RF increasing each year. The most frequently occurring pathologic states caused by human papilloma virus are provided. It was stated that the problem of HPV-associated diseases concerns not only women but men. The most frequent types of oncogenic viruses causing the malignant pathology of the reproductive system are Type 16 and 18 viruses. Vaccines providing prevention of the cervical cancer are developed for these two types of viruses. The quadrivalent vaccine is effective with respect to lesions of the female genital organs and of the vagina in the form of condylomas. The article demonstrates the first results of HPV-vaccines in various countries of the world that testify about its high effectiveness for anogenital condylomas and precancer cervical changes, that considerably reduced in populations of such countries as Australia, Germany, Sweden etc. Issues on side effects related to application of both vaccines are discussed. Currently according to the conducted survey studies no safety problems were established for women and men when using quadrivalent as well as bivalent vaccines.

Currently vaccination against HPV is included in national immunization programs in 60 countries of the world, including 6 countries where vaccination of boys is implemented.

In December 2014, FDA approved the new vaccine Gardasil-9 for girls and women as well as for boys for prevention of precancer lesions of reproductive organs the effectiveness of which is confirmed by results of international multi-center studies.

Keywords: HPV-infection, cervical, vaginal and vulvar precancer and cancer, anal cancer in women, in men, vaccines against HPV and cervical, vaginal, vulvar and anal cancer, vaccine effectiveness, vaccine Gardasil-9.

В настоящее время доказано, что инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) достоверно связана с развитием рака органов репродуктивной системы у женщин [1–3].

ВПЧ-ассоциированные заболевания составляют более 5% в структуре общей онкологической заболеваемости в РФ. Количество впервые выявленных ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований в России состав-

ляет 23 333 человека; на учете находятся более 200 000 таких пациентов [4].

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женского населения мира, ежегодно от этого тяжелого заболевания умирает более 270 000 женщин.

В России и Восточной Европе преобладающее большинство всех случаев РШМ вызвано ВПЧ 16-го и 18-го типа (рис. 1) [5].

Рисунок 1. Распространенность типов ВПЧ в России и Восточной Европе

Известно, что онкогенные типы ВПЧ могут вызывать такие заболевания, как:

- цервикальные интраэпителиальные неоплазии,
- интраэпителиальные неоплазии вульвы и влагалища,
- аногенитальные кондиломы,
- анальные интраэпителиальные неоплазии,
- анальный рак,
- рак ротовой полости и гортани,
- рецидивирующий респираторный папилломатоз.

По данным литературы, ВПЧ инфицировано около 660 млн человек во всем мире. Таким образом, ВПЧ может рассматриваться как одна из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и при-

чина 5,2% случаев всех злокачественных заболеваний как у мужчин, так и женщин (рис. 2) [6, 7].

Из всех онкологических заболеваний женского генитального тракта 5% приходится на ВПЧ-ассоциированный рак вульвы и влагалища, составляющий 40 000 случаев в год. Следует отметить, что в настоящее время специального скрининга для выявления ВПЧ-пораженных тканей влагалища не разработано.

Ежегодно в мире выявляется 100 000 случаев анального рака (40 000 у мужчин и 60 000 у женщин). Этот вид злокачественной патологии является следствием анальной интраэпителиальной неоплазии, которая также часто обусловлена ВПЧ-инфекцией. Анальные интраэпителиальные неоплазии нередко (у 23,3% пациенток) сочетаются с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени выраженности.

Рак шейки матки занимает второе место среди злокачественных опухолей женского населения мира, ежегодно от этого тяжелого заболевания умирает более 270 000 женщин

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире диагностируется 400 000 случаев рака ротовой полости и глотки. К сожалению, 223 000 пациентов умирают от этой тяжелой патологии, которая почти у каждого 4-го больного обусловлена папиллома-вирусной инфекцией.

Мужчины не только являются переносчиками ВПЧ-инфекции, но и страдают от заболеваний, вызванных ВПЧ.

Рисунок 2. Глобальная распространенность ВПЧ у женщин с нормальными результатами цитологического исследования: метаанализ 1а

Так, по данным статистики, у 73% мужчин выявляется ВПЧ-инфекция гениталий, проявляющаяся в развитии аногенитальных кондилом, которые могут явиться фоном для возникновения рака наружных половых органов и анального рака [8].

Основой профилактики ВПЧ-ассоциированных патологических состояний, и в первую очередь РШМ, является вакцинация, благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями.

В России вакцины против ВПЧ зарегистрированы и применяются с 2007 г. Это четырехвалентная вакцина (Гардасил) и двухвалентная вакцина (Церварикс). Согласно последней инструкции (2014), двухвалентная вакцина (против ВПЧ 16-го и 18-го типа) защищает от РШМ, рака вульвы, влагалища (плоскоклеточный, аденокарцинома), цервикальных интраэпителиальных неоплазий различных степеней (а также вульварной и вагинальной интраэпителиальной неоплазии), ASC-US и от персистирующей ВПЧ-инфекции. Вакцинация рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 45 лет.

Согласно инструкции 2014 г., четырехвалентная вакцина (против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типа) защищает от РШМ, рака вульвы, влагалища, анального рака, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы in situ. Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет.

Основой профилактики ВПЧ-ассоциированных патологических состояний, и в первую очередь РШМ, является вакцинация, благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями

Таким образом, вакцинация обеспечивает эффективную защиту против наиболее опасных типов ВПЧ, которые являются причиной тяжелых ВПЧ-ассоциированных поражений и РШМ. Вакцинация предотвращает инфици-

рование при первом половом контакте, вследствие этого наибольшая ее эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни. Вакцинация эффективна для профилактики ВПЧ-инфекции и заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в т. ч. предрака (цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени выраженности) и РШМ [9].

Важные данные по снижению заболеваний шейки матки среди вакцинированных были получены в Австралии. По итогам первых 3 лет (2007–2009) национальной программы вакцинации против ВПЧ выявлено снижение частоты предраковых поражений шейки матки (CIN II-III) на 38% в популяции девушек до 18 лет

По мнению экспертов, эффективность обеих вакцин для защиты от РШМ одинаково высока и составляет от 96 до 98% (анализ данных литературы 2010–2014 гг.). Из этого следует, что открытие роли ВПЧ в генезе предрака, РШМ и рака других половых органов позволило поставить эти заболевания в ряд вакцинопредотвратимых заболеваний.

Эпидемиологические данные о распространенности РШМ свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция играет лидирующую роль в развитии онкологической патологии женских половых органов. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко внедряется в различных странах мира [10–12].

К настоящему времени уже в 6 странах мира внедрена вакцинация мужчин (Австралия, Канада, США, Новая Зеландия, Австрия, Исландия). Не вызывает сомнений, что число стран, в которых внедряется вакцинация мальчиков и мужчин, будет ежегодно увеличиваться.

Существуют трехдозовые (0–2–6 месяцев) и двухдозовые (0–6 месяцев) схемы вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний. По данным ВОЗ, двухдозовая вакцинация не менее эффективна, чем трехдозовая схема.

Таблица 1. Ранние результаты эффективности программ вакцинации с использованием четырехвалентной ВПЧ-вакцины

	Australia	New Zealand	Denmark	Sweden	USA	Germany
Тип программы (год начала)	На базе школ и клиник (2007)	На базе школ и клиник (2008)	На базе клиник (2008–2009)	На базе клиник (2006–2007)	На базе клиник (2006)	На базе клиник (2007)
Охват (девушки)	83%	52%	85%	32%	32%	40%
Снижение АК среди девушек	93%	63%	90%	41%	35%	47%
Снижение поражений высокой степени риска	Да	-	Да	-	-	-
Снижение распространенных ВПЧ-типов (вакцинных)	67%	-	49%	-	56%	-
Популяционный эффект среди мужчин	+++	++	Слишком рано	±	+	-

Brotherton J et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011; 377: 2085–9

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВПЧ-ВАКЦИНАЦИИ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Первые результаты ВПЧ-вакцинации были оценены по заболеваемости аногенитальными кондиломами у женщин таких стран, как Австралия, Новая Зеландия, США, Швеция, Германия, Бельгия. В первую очередь было выявлено снижение частоты распространенности аногенитальных кондилом в популяции на 60% [13–15]. В *таблице 1* представлены результаты эффективности программ вакцинации с использованием четырехвалентной ВПЧ-вакцины в этих странах.

Важные данные по снижению заболеваний шейки матки среди вакцинированных были получены в Австралии. По итогам первых 3 лет (2007–2009) национальной программы вакцинации против ВПЧ выявлено снижение частоты предраковых поражений шейки матки (CIN II–III) на 38% в популяции девушек до 18 лет (*рис. 3*) [16].

Рисунок 3. Снижение CIN в Австралии (штат Виктория)

При применении четырехвалентной вакцины снизилось число предраковых поражений шейки матки в США (*рис. 4*) [17].

В России реализуется более 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации. Самые крупные из них: в Санкт-Петербурге, Московской области, Смоленской области,

Рисунок 4. Результаты применения четырехвалентной вакцины

Таблица 2. Клиническая эффективность вакцины Гардасил у подростков

Показатель	Девушки		Юноши	
	п	Число случаев	п	Число случаев
Персистирующая инфекция	195	2	160	2
ВПЧ-6	192	0	158	1
ВПЧ-11	192	0	158	0
ВПЧ-16	194	2	156	1
ВПЧ-18	193	0	160	0
CIN любой степени	200	0	-	-
Остроконечные кондиломы, VIN, VaIN (жен.)	246	0	168	0

Saah A et al. Presented at IPV 29.11-06.12.2012, Puerto-Rico

Свердловской области, ХМАО. Московская область стала одним из субъектов РФ, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ. По данным МОНИИАГ, в районах, где проводилась вакцинация девочек четырехвалентной вакциной против ВПЧ, за 4 года (2008–2012) отмечено снижение случаев аногенитальных бородавок на 42% у девочек до 17 лет по сравнению с периодом до вакцинации [18].

А. Saah и соавт. в 2012 г. была продемонстрирована клиническая эффективность вакцины Гардасил у подростков через 8 лет после вакцинации. В частности, не было отмечено ни одного случая заболевания у подростков в течение 96 месяцев после вакцинации (*табл. 2*) [19].

Чрезвычайно важным является вопрос о возможном влиянии вакцинации, которая была осуществлена до наступления беременности, на состояние плода. Проводилось наблюдение за девушками, ранее вакцинированными Гардасилом, в США, Канаде, Франции, у которых беременность наступила после вакцинации (1-я группа), и беременными женщинами, которые не были вакцинированы (2-я группа). Время наблюдения составило 6 лет (с 1 июня 2006 г. по 31 мая 2012 г.). Не отмечено каких-либо различий в исходах беременности и состоянии детей в привитой популяции по сравнению с общей.

ВОЗ проанализированы все поступившие сообщения о серьезных нежелательных явлениях после вакцинации против ВПЧ по последним данным (7 февраля 2014 г.). Был сделан вывод: «Нет взаимосвязи вакцинации против ВПЧ с аутоиммунными заболеваниями, венозной тромбоэмболией, параличом, судорогами, рассеянным склерозом, анафилактическими реакциями и другими заболеваниями».

На сегодняшний день, по данным проводимых надзорных исследований, у женщин и мужчин не установлено проблем с безопасностью при вакцинации как четы-

Таблица 3. Роль различных типов ВПЧ в развитии РШМ

Африка	16 – 16 – 45 – 33 – 35 – 52 – 51 – 31 – 58 – 68
Восточная Азия	16 – 18 – 58 – 52 – 33 – 31 – 45 – 59 – 39 – 35
Западная/Центральная Азия	16 – 18 – 45 – 33 – 31 – 35 – 58 – 52 – 56 – 59
Европа	16 – 18 – 31 – 33 – 45 – 35 – 58 – 52 – 73 – 39
Северная Америка	16 – 18 – 45 – 31 – 33 – 52 – 35 – 39 – 59 – 58
Южная/Центральная Америка	16 – 18 – 31 – 45 – 33 – 58 – 52 – 35 – 39 – 59
Страны Океании	16 – 18 – 45 – 73 – 39 – 35 – 31 – 53 – 33 – 52

Joua EA et al. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 711–723

рехвалентной, так и бивалентной вакциной против ВПЧ. Рекомендовано продолжить мониторинг показателей безопасности ВПЧ-вакцин для обоих полов [20–22].

Рисунок 5. Эффективность вакцины Гардасил-9 **Рисунок 6. Стратегия профилактики рака шейки матки** **Таблица 4. Эффективность вакцин Гардасил-9 и Гардасил**

ВПЧ 6-, 11-, 18-, 16-ассоциированные заболевания	Гардасил-9 (количество случаев/ пациентов n = 7 099)	Гардасил (количество случаев/ пациентов n = 7 105)
Любые заболевания шейки матки	1/5 823	3/5 832
CIN 1	0/5 823	2/5 832
CIN 2/3 и более	1/5 823	1/5 832
VIN 1 или VaIN 1	0/5 876	2/5 893
VIN 2/3 или VaIN 2/3	0/5 876	2/5 893

GARDASIL 9 [summary of product characteristics]. Lyon, France: Sanofi Pasteur MSD SNC; 2015

В настоящее время вакцинация против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации в 60 странах мира, в т. ч. в 6 странах в эти программы включена и вакцинация мальчиков.

Компанией Merck была разработана девятивалентная вакцина, которая содержит антигены к 9 типам ВПЧ (6/11/16/18/31/33/45/52/58), Гардасил-9. В клинических исследованиях была продемонстрирована 97%-ная эффективность вакцины в отношении предотвращения предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища, вызываемых 7 типами ВПЧ высокого онкогенного риска. 11 декабря 2014 г. FDA одобрила Гардасил-9 по следующим показаниям:

- девушки и женщины в возрасте от 9 до 26 лет: профилактика рака и предраковых поражений шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, а также аногенитальных кондилом;
- мальчики 9–15 лет: профилактика рака и предраковых поражений анального канала, а также аногенитальных кондилом.

Вакцинация предотвращает инфицирование при первом половом контакте, вследствие этого наибольшая ее эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни

В таблице 3 представлены основные типы ВПЧ, которые играют ведущую роль в развитии РШМ.

В клинических исследованиях была показана эффективность Гардасила-9 и выявлена его высокая эффективность в отношении заболеваний, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типа, сопоставимая с вакциной Гардасил (табл. 4) [23].

На рисунке 5 показана эффективность Гардасила-9 в отношении заболеваний, вызванных ВПЧ 31, 33, 45, 52, 58-го типа [24].

Таким образом, стратегия профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и РШМ складывается из трех компонентов, из которых вакцинация должна в будущем занять ведущее место (рис. 6) [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002; 244-265;
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application *Nat Rev Cancer*, 2002; 342-350.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide *J Pathol*, 1999; 12-19.
4. Костин А.А. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2016, т. 3, с 66-78; Костин А.А. Analysis of statistical data on malignant human papilloma virus associated lesions. Studies and practice in medicine. 2016, vol.3, p. 66-87.
5. X. Castellsagué et al. *Vaccine* 25, 2007: 27-219.
6. GM Clifford, S Gallus, R Herrero et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis *Lancet*, 366, 2005: 991-998.
7. DM Parkin The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 *Int J Cancer*, 118, 2006: 3030-3044.
8. GLOBOCAN 2010. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. Accessed on 09/09/2012. Available at www.who.int/hpvcentre.
9. Профилактика рака шейки матки. Под ред. Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской, 2012. / Cervical cancer prevention. Ed. by G.T. Sukhikh and V.N. Prilepskaya, 2012.
10. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-24.
11. European Cervical Cancer Association. HPV vaccination across Europe. [Accessed 31 May 2009].
12. http://www.ecca.info/fileadmin/user_upload/HPV_Vaccination/ECCA_HPV_Vaccination_April_2009.pdf. Published 2009.
13. Immunise Australia Program. Human Papillomavirus (HPV). Department of Health and Ageing website. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>. Accessed March 22, 2013.
14. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canada Comm Dis Rep. 2012;38:ACS <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/assets/pdf/acs-dcc-1-eng.pdf>. Accessed March 22, 2013.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf. Accessed March 22, 2013.
16. Brotherton J et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085-9
17. Powell SE et al. *Vaccine*. 2012;31:109-113
18. В.И. Краснопольский. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. Российский вестник акушера-гинеколога 3, 2015./Krasnopol'sky. Results of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa* 3, 2015.
19. Saah A et al. presented at IPV 29.11-06.12.2012, Puerto-Rico
20. Harrington T. Presented at: National Foundation of Infectious Diseases 15th Annual Conference on Vaccine Research; 7-9 May, 2012;
21. Baltimore, MD. Atlanta, GA. Gardasil Pediatric Utilization and Safety Review for the Pediatric Advisory Committee Meeting – May 7-8, 2012.
22. Food and Drug Administration website. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM302352.pdf>.
23. Joura EA et al. *N Engl J Med*. 2015; 372: 711-723.
24. GARDASIL 9 [summary of product characteristics]. Lyon, France: Sanofi Pasteur MSD SNC; 2015.

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки
Рак вульвы
Рак влагалища
Анальный рак
Генитальные
кондиломы
вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов

ГАРДАСИЛ®

Каждый
на счету

Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности вакцины Гардасил®

(на основании одобренной МЗ РФ инструкции по применению от 14.01.2014)

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины Гардасил®. При остром тяжелом лихорадочном заболевании, введении вакцины Гардасил® следует отложить. Наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

Побочное действие: наиболее частые: повышение температуры, головокружение, обморок, боль в конечностях, а также местные реакции в области введения инъекции: боль, припухлость, покраснение.

Особые указания: при проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин. Вакцину Гардасил® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru
VACC-1084314-0045 (01.2016)

*ВПЧ – вирус папилломы человека

ГАРДАСИЛ®

[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]