

Ефект багатокomпонентного вагінального гелю на основі траметесу різнобарвного у жінок із хворобами шийки матки, пов'язаними з ВПЛ: проспективне дослідження в умовах реальної клінічної практики PAPLOBS

Javier Cortés Bordoy¹, Javier de Santiago García², Marta Agenjo González³, Damián Dexeus Carter⁴, Gabriel Fiol Ruiz⁵, Carmen García Ferreiro⁶, Silvia P. González Rodríguez⁷, Marta Gurrea Soterias⁸, Ester Martínez Lamela⁹, Santiago Palacios Gil-Antuñano¹⁰, José María, Romo de los Reyes¹¹, María del Pilar Sanjuán Cárdenas¹², Luis Serrano Cogollor⁷ та Ana E. del Villar Vázquez¹³

¹Відділення гінекологічної онкології, приватний медичний кабінет (цитологічна лабораторія докт. Кортеса), Пальма, Іспанія

²Онкологічний центр ім. М. Д. Андерсона, Мадрид, Іспанія

³Відділення патології шийки матки, відділ гінекології, лікарня Санітас Ла Сарсуела (Мадрид), Мадрид, Іспанія

⁴Жіноча консультація, Барселона, Іспанія

⁵Клініка Альборан, Альмерія, Іспанія

⁶Центр гінекології у Леоні, Леон, Іспанія

⁷Медичний кабінет Веласкеса, Мадрид, Іспанія

⁸Відділення онкогінекології, відділення нижніх сечових шляхів, відділ жіночого здоров'я, університетська лікарня у Валенсії, Валенсія, Іспанія

⁹Відділення нижніх сечових шляхів та ендоскопії шийки матки, університетська лікарня Інфанта Леонор, Мадрид, Іспанія

¹⁰Інститут жіночого здоров'я ім. Паласіоса, Мадрид, Іспанія

¹¹Акушерсько-гінекологічне відділення, університетська клініка Вірхен-де-Вальме, Севілья, Іспанія

¹²Клініка «ГІНЕМЕД», Севілья, Іспанія

¹³Клініка «Міленіум-Дент», Мадрид, Іспанія

Джерело: *Cancers* 2023, 15, 3863. <https://doi.org/10.3390/cancers15153863> (переклад зі скороченнями)

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є причиною майже всіх видів раку шийки матки у жінок. Папіломавірусна інфекція та її персистенція зумовлюють плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження різного ступеня, що може призвести до уражень високого ступеня та раку.

Мета дослідження – провести проспективне оцінювання результатів застосування вагінального гелю на основі траметесу різнобарвного (Папілокеа®) для загоєння ураження шийки матки низького ступеня, пов'язаного з ВПЛ, в умовах реальної клінічної практики.

Були включені ВПЛ-позитивні жінки у віці 25 років з результатами онкоцитологічного дослідження на основі атипичних клітин плоского епітелію неясного значення (ASCUS)/плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (LSIL) та відповідними зображеннями кольпоскопії, які отримували вагінальний гель по одній канюлі/добу протягом 21 дня (перший місяць) + по одній канюлі/через день (5 місяців). За необхідності призначали 6-місячний другий цикл лікування.

Оцінювали частоту загоєння ураження шийки матки низького ступеня за допомогою цитологічного дослідження та кольпоскопії, кліренс ВПЛ, рівень задоволеності та переносимість. Загалом враховували результати загального аналізу та аналізу безпеки 192 та 201 пацієнтки відповідно, а у 77,1% пацієнток вилікували ураження шийки матки через 6 або 12 міс (76,0% – ВПЛ високого ризику).

Крім того, у 71,6% пацієнток спостерігався кліренс ВПЛ протягом усього дослідження (70,6% – ВПЛ високого ризику). Рівень задоволеності становив 7,9 та 7,5 з 10 через 6 та 12 міс відповідно. Повідомлялось лише про 3 небажані явища, пов'язані з лікарським засобом, та всі пацієнтки дійшли до кінця дослідження.

Під час дослідження спостерігались більш високі показники регресії ураження шийки матки низького ступеня у жінок, які отримували вагінальний гель Папілокеа®, ніж показники спонтанної регресії, про які повідомлялось у літературних джерелах.

Ключові слова: ураження шийки матки, траметес різнобарвний, вірус папіломи людини, в умовах реальної клінічної практики, вагінальний гель.

Effect of a multi-ingredient coriolus-versicolor-based vaginal gel in women with HPV-dependent cervical lesions: the PAPILOBS real-life prospective study

Javier Cortés Bordoy, Javier de Santiago García, Marta Agenjo González, Damián Dexeus Carter, Gabriel Fiol Ruiz, Carmen García Ferreiro, Silvia P. González Rodríguez, Marta Gurrea Soterias, Ester Martínez Lamela, Santiago Palacios Gil-Antuñano, José María Romo de los Reyes, María del Pilar Sanjuán Cárdenas, Luis Serrano Cogollor and Ana E. del Villar Vázquez

Human papillomavirus (HPV) is responsible for virtually all cervical cancers in women. HPV infection and persistency may lead to different-grade squamous intraepithelial lesions that can result in high-grade lesions and cancer.

The objective was to prospectively evaluate the results of using a Coriolus-versicolor-based vaginal gel (Papilocare®) on HPV-dependent low-grade cervical lesion repair in a real-life scenario.

HPV-positive women \geq 25 years with ASCUS/LSIL cervical cytology results and concordant colposcopy images were included, receiving the vaginal gel one cannula/day for 21 days (first month) + one cannula/alternate days (five months). A 6-month second treatment cycle was prescribed when needed.

Repair of the cervical low-grade lesions through cytology and colposcopy, HPV clearance, and level of satisfaction, and tolerability were evaluated. In total, 192 and 201 patients accounted for the total and safety analyses, respectively, and 77.1% repaired cervical lesions at 6 or 12 months (76.0% for high-risk HPV).

Additionally, 71.6% achieved HPV clearance throughout the study's duration (70.6% for high-risk HPV). Satisfaction level was rated 7.9 and 7.5 out of 10 at 6 and 12 months, respectively. Only three mild-moderate product-related adverse events were reported, and all of them were resolved by the end of the study.

In our study, we observed higher regression rates of low-grade cervical lesions in women treated with Papilocare® vaginal gel than spontaneous regression rates reported in the literature.

Keywords: cervical lesions, Coriolus versicolor, human papillomavirus, real life, vaginal gel.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом, і більшість сексуально активних чоловіків та жінок заражаються нею протягом життя [1]. Було виявлено більше 200 типів ВПЛ, 14 з них класифікують як ВПЛ високого ризику (ВР), що є основною причиною майже всіх передракових уражень шийки матки та раку шийки матки у жінок [2]. Більшість папіломавірусних інфекцій та пов'язаних з ними уражень шийки матки низького ступеня демонструють спонтанну регресію [3,4]. Однак деякі інфекції стають персистувальними. Деякі детермінанти персистувальної інфекції включають генотип ВПЛ, вірусне навантаження, вік на момент виявлення, наявність дисбактеріозу піхви та низький імунітет [5–8].

Персистенція вірусу (особливо при ВПЛ ВР) тісно пов'язана з прогресуванням передракових уражень та раку [9,10]. Ризик прогресування дисплазії шийки матки (ДШМ) протягом 5 років значно вищий при ВПЛ ВР (20,5%), ніж при ВПЛ низького ризику (1,7%) [11]. Показники спонтанної регресії ДШМ зменшуються з 44,7% у жінок у віці до 25 років до 24,9% у жінок у віці від 40 років [12].

Через високе вірусне навантаження важливо починати лікування персистувальної папіломавірусної інфекції. Незважаючи на ефективність вакцин у зниженні папіломавірусних інфекцій, ці профілактичні методи не ефективні у боротьбі з уже встановленими інфекціями та новоутвореннями, спричиненими ВПЛ [13]. З іншого боку, стандартне лікування цього стану, особливо при ураженнях низького ступеня, передбачає динамічне спостереження та інші рекомендації, такі, як підтримання здорового способу життя та відмова від куріння, за можливості.

Цей підхід може стати складним як для жінок, так і для їхніх лікарів [14]. Багато жінок мають негативні емоційні реакції та навіть тривалий психологічний стрес, пов'язаний з ВПЛ та аномальними результата-

ми цитологічного дослідження, що може потребувати додаткової психологічної підтримки [15,16]. Отже, безпечна та консервативна терапія, яка здатна вилікувати ураження низького ступеня та прискорити кліренс вірусу, може бути дуже корисною. Така процедура запобігає прогресуванню та знижує швидкість конізації [9,17].

У цьому контексті Папілокеа® (Procare Health, Іспанія) – це вагінальний гель, у якому поєднуються функції зволоження, регенерації тканин та балансування мікробіоти (гіалуронова кислота, цитолісин азійський, алое вера та альфа-глюкан олігосахарид) [18,19] з компонентами, що ефективно впливають на ураження шийки матки, пов'язані з ВПЛ, та кліренс ВПЛ (траметес різнобарвний, нім та карбоксиметил бета-глюкан) [20–22]. Він справляє позитивний ефект та забезпечує безпеку у вилікуванні уражень шийки матки низького ступеня та прискоренні кліренсу ВПЛ у дослідженнях різних дизайнів [14, 17]. Однак досі не проводилось багатоцентрових проспективних досліджень застосування цього гелю в умовах реальної клінічної практики.

Отже, основна мета цього дослідження – провести проспективне оцінювання результатів застосування вагінального гелю Папілокеа® для загоєння уражень шийки матки низького ступеня, спричинених ВПЛ, в умовах реальної клінічної практики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Обсерваційне національне багатоцентрове проспективне непорівняльне клінічне дослідження проведене у період з травня 2018 року по лютий 2021 року (дослідження PAPILOBS, національний номер клінічного дослідження: NCT04199260; www.clinicaltrials.gov).

Пацієнок набирали з державних та приватних гінекологічних центрів та служб в Іспанії, у яких досліджували ураження шийки матки, спричинені ВПЛ.

Критерії включення:

- вік від 25 років, наявність або відсутність вакцинації проти ВПЛ;
- позитивний результат тесту на ВПЛ, принаймні за 3 міс до зарахування;
- результати онкоцитологічного дослідження на основі атипичних клітин плоского епітелію неясного значення (ASCUS)/плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (LSIL), принаймні за 3 міс до зарахування, разом із зображенням кольпоскопії, що демонструє подібний ступінь дисплазії шийки матки, який вважався узгодженим з результатом мазка з шийки матки.

Для оцінювання рівня задоволеності застосовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) у пацієнок, які отримували вагінальний гель Папілокеа® на підставі клінічного рішення до зарахування.

Критерії виключення: будь-які (гінекологічні) зміни/аномальні результати, пов'язані із застосуванням вагінального гелю Папілокеа®, оскільки він протипоказаний у разі гіперчутливості до будь-якого з його компонентів [23].

Інші критерії виключення: жінки дітородного віку, які не використовували ефективні методи контрацепції; вагітні, підозра на вагітність або бажання завагітніти протягом подальших 6 міс; грудне вигодовування; участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні під час або протягом 4 тижнів до зарахування; будь-які планові операції, що перешкоджають прихильності до лікування; будь-яка відома алергія на будь-який із компонентів вагінального гелю Папілокеа®.

Крім того, усі пацієнтки повинні були ознайомитись з інформаційним листком пацієнта та підписати форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

Учасниці отримували вагінальний гель Папілокеа® по одній канюлі/добу протягом 21 дня протягом першого місяця, а потім по одній канюлі/добу протягом 5 міс. Усі пацієнтки з нормальними результатами цитологічного дослідження/кольпоскопії та з кліренсом ВПЛ завершили дослідження через 6 міс (другий візит). Пацієнткам, у яких продовжували спостерігатись зміни результатів цитологічного дослідження/кольпоскопії та/або персистенція ВПЛ, було запропоновано додатковий 6-місячний період лікування з тією самою дозою, після чого тривалість лікування становила 12 міс (третій візит).

Це дослідження було схвалено Комітетом з етики університетської лікарні залізних воріт у Махадаонді (Мадрид, Іспанія). Усі дотримані процедури відповідали Гельсінській декларації з подальшими поправками.

Збір даних та зміни дослідження

Первинною кінцевою точкою було загоєння уражень шийки матки низького ступеня, виміряне у частки пацієнок із нормалізованими результатами онкоцитологічного дослідження разом із відповідним зображенням кольпоскопії. Вторинні цілі – кліренс ВПЛ, рівень задоволеності лікарським засобом та переносимість вагінального гелю Папілокеа®.

Крім того, було оцінено еволюцію біопсії для тих пацієнок, у яких вони були доступні на основі належної клінічної практики. Покращення в еволюції було описано як зміна результату гістологічного дослідження у

такому порядку – ДШМ-3, ДШМ-2, ДШМ-1, що свідчить про запальний характер ВПЛ та є негативним. Наявність ВПЛ вимірювали за допомогою ПЛР. Кліренс ВПЛ визначали як негативний результат тесту на ВПЛ, або зникнення всіх штамів, наявних на вихідному рівні, або зникнення принаймні одного вихідного штаму разом із нормальними результатами цитологічного дослідження та результатами конкордантної кольпоскопії.

Конкордантна кольпоскопія з результатами онкоцитологічного дослідження на основі ASCUS, LSIL або AGUS включає результати, класифіковані як нормальні або аномальні за ступенем 1 (незначний) відповідно до визначення комітету Міжнародної федерації кольпоскопії та патології шийки матки (IFCPC), затвердженого на Всесвітньому конгресі у м. Ріо-де-Жанейро 5 липня 2011 р. [24]. Незалежно від підтипу ВПЛ ВР: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 та 68.

Для оцінювання рівня задоволеності застосовували ВАШ з балами від 0 (не задоволена) до 10 (дуже задоволена). Пацієнтка самостійно оцінювала рівень задоволеності під час кожного візиту до центру. Прихильність до лікування оцінювали у рамках опитування пацієнок під час кожного візиту. Захворюваність, характер, тяжкість та зв'язок із лікуванням небажаних явищ були зібрані за допомогою індивідуальних реєстраційних карт (ІРК) головними дослідниками (ГД) та/або співробітниками кожного центру під час кожного візиту у рамках опитування. Пацієнтки отримали інформаційний листок пацієнта з контактними даними ГД центру або деяких їхніх співробітників щодо будь-якого небажаного явища, що може бути пов'язане з дослідженням. Як первинні, так і вторинні цілі оцінювали через 6 міс лікування, через 12 міс, за необхідності, та у цілому (6 або 12 міс).

Усі дані клінічного дослідження були зібрані в ІРК; вихідні дані збирали під час початкового візиту у рамках опитування пацієнок або під час медичного обстеження. Дані, отримані під час візитів через 6 та 12 міс, збирали так само, як і вихідні дані.

Визначення розміру вибірки та аналіз даних

Розмір вибірки – 263 пацієнтки забезпечив точність $\pm 4,95\%$ для виявлення 80% пацієнок з вилікуванням уражень шийки матки з 95% довірчим інтервалом та 5% вибуття. Було встановлено дві вибірки пацієнок. Загальна вибірка включала всіх пацієнок, які відповідали критеріям включення та мали як вихідні дані, так і будь-які значення, що відповідають первинній кінцевій точці. З іншого боку, будь-яка пацієнтка, яка брала участь у дослідженні та застосовувала досліджуваний лікарський засіб принаймні один раз, була включена до вибірки безпеки.

Категоріальні зміни були виражені як абсолютні та відносні частоти, тоді як безперервні зміни були представлені як середнє значення та стандартне відхилення (СВ), 95% довірчий інтервал, медіана, 25-й та 75-й процентилі, а також мінімум та максимум, включаючи загальну кількість дійсних значень.

У разі якісних змін порівняння між підгрупами пацієнок та візитами проводили за допомогою критеріїв хі-квадрат та Макнемара відповідно. Додатковий аналіз як первинних кінцевих точок, так і кінцевих точок кліренсу ВПЛ проводили з даними 3 різних субпо-

пуляцій: пацієнок із ВПЛ ВР, пацієнок у віці від 40 років та пацієнок у віці від 40 років з ВПЛ ВР.

Статистична значущість становила $p \leq 0,05$. Усі статистичні процедури проводили за допомогою програмного забезпечення SAS v9.4.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 263 зарахованих пацієнок 192 та 201 були включені до загальної вибірки та вибірки безпеки відповідно (рис. 1).

Характеристики на вихідному рівні

Середній вік пацієнок у загальній вибірці становив $38,7 \pm 9,1$ року, 95% з яких були представницями європейської раси; 33 пацієнтки (17,6%) пройшли вакцинацію проти ВПЛ, середній час з моменту вакцинації становив $4,3 \pm 4,6$ року. Середня кількість партнерів та статевих актів протягом останнього місяця становила $1,0 \pm 0,5$ та $6,3 \pm 5,4$ відповідно; 58,9% та 41,1% пацієнок мали результати тесту за Папаніколау на основі LSIL та ASCUS відповідно, а у 93,2% спостерігався ВПЛ ВР. Інші характеристики на вихідному рівні представлені у табл. 1.

Первинна кінцева точка: загоєння уражень шийки матки, спричиненого ВПЛ

Загалом до кінця дослідження вагінальний гель загоїв ураження шийки матки у 77,1% учасниць. Після 6 міс лікування у 67,0% учасниць ураження шийки матки загоїлось (95% ДІ: 60,4–73,7%). Серед жінок, у

яких не загоїлось ураження протягом перших 6 міс, у 58,8% це спостерігалось до 12 міс (95% ДІ: 42,3–75,4%). Загоєння уражень спостерігалось у 76% (95% ДІ: 69,7–82,2%) пацієнок з ВПЛ ВР. Під час другого та третього візитів у 66,9% (95% ДІ: 59,9–73,8%) та 54,8% (95% ДІ: 37,3–72,4%) пацієнок нормалізувались результати цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії відповідно. Субаналіз жінок у віці від 40 років продемонстрував, що у 82,4% (95% ДІ: 73,8–91,1%) ураження загоїлись (74,0% (95% ДІ: 63,9–84,0%) та 58,3% (95% ДІ: 30,4–86,2%) під час другого та третього візиту відповідно.

Серед пацієнок з ВПЛ ВР у віці від 40 років у 81,2% (95% ДІ: 71,9–90,4%) ураження загоїлись. Під час другого та третього візитів у 73,5% (95% ДІ: 63,0–84,0%) та 54,5% (95% ДІ: 25,1–84,0%) пацієнок нормалізувались результати цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії відповідно (табл. 2).

Кліренс ВПЛ

До кінця дослідження кліренс ВПЛ спостерігався у 71,6% пацієнок. Після 6 міс лікування кліренс ВПЛ спостерігався у 58,7% (95% ДІ: 51,7–65,8%). Серед жінок, у яких не спостерігалось кліренсу ВПЛ протягом перших 6 міс та які продовжили лікування ще 6 міс, у 52,1% (95% ДІ: 38,0–66,2%) кліренс відбувся через 12 міс. Для цих пацієнок дані 30 з них були недоступні, включаючи пацієнок, які не продовжили участі у дослідженні після візиту 2 за власним рішенням або рішенням свого лікаря, навіть якщо у них не спосте-

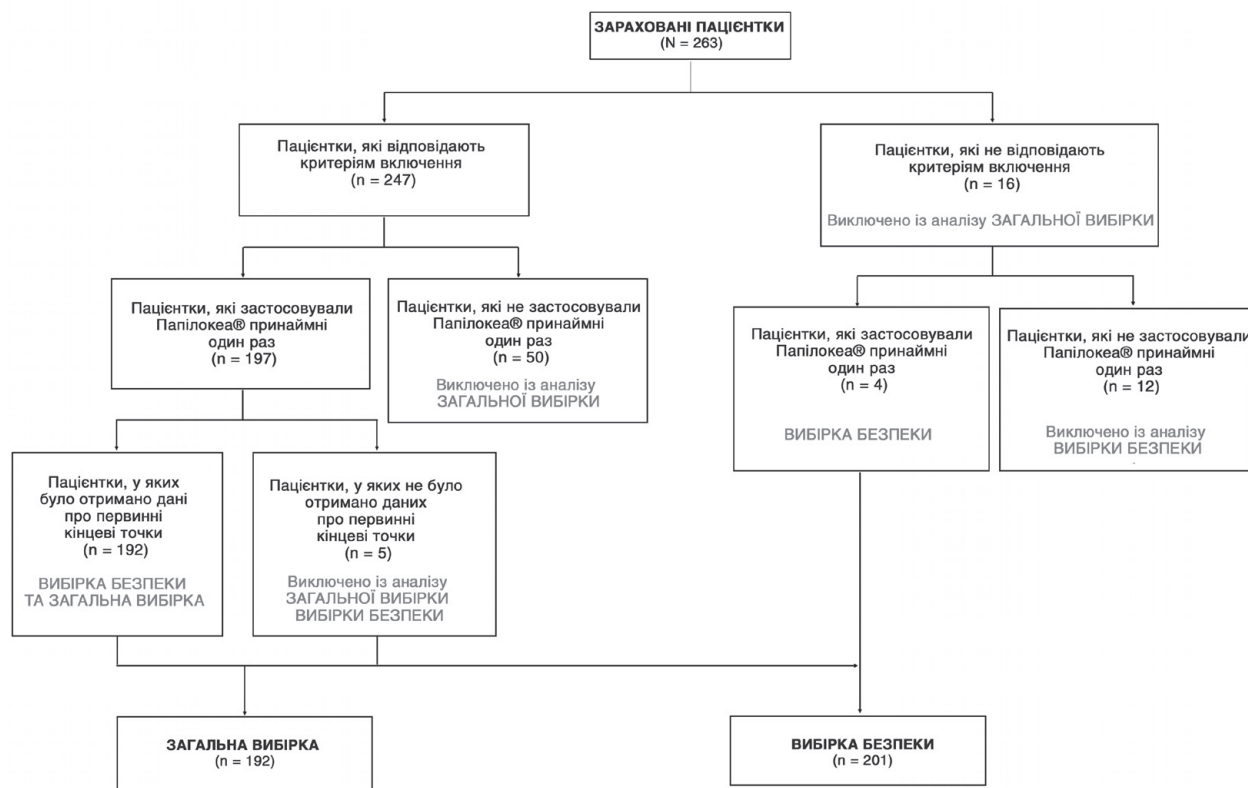


Рис. 1. Діаграма пацієнок

Характеристики загальної вибірки на вихідному рівні (n = 192)

Середній вік, років (СВ)	38,7 (9,1)	Вакцина проти ВПЛ, n (%)	192 (100,0)
Етнічна приналежність, n (%)		Так	33 (17,6)
Представниці європеїдної раси	182 (95,3)	Ні	139 (74,3)
Інша (представниці країн Магрибу, негроїдної, латиноамериканської, азіатської раси)	9 (4,7)	Невідомо	20 (8,0)
Середній ІМТ, кг/м ² (СВ)	22,9 (3,7)	Середня кількість років після вакцинації проти ВПЛ (СВ)	4,3 (4,6)
Відповідне захворювання/операція, n (%) ¹	189 (100,0)	Цитологія, n (%)	
Так	15 (7,5)	Атипові клітини плоского епітелію неясного значення	79 (41,1)
Особливості захворювання/операції, n (%) ²	16 (100,0)	Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня	113 (58,9)
Інфекції/інвазії	1 (6,3)	Тест на ВПЛ, n (%)	
Доброякісна/злаякісна/неуточнена пухлина	4 (25,0)	Високий ризик	179 (93,2)
Медичні/хірургічні процедури	3 (18,8)	Низький ризик	10 (5,2)
Розлади з боку серця	1 (6,3)	Невідомо	3 (1,6)
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	1 (6,3)	Біопсія, n (%)	
Розлади з боку ендокринної системи	1 (6,3)	Так	91 (47,4)
Розлади з боку травного тракту	2 (12,5)	Ні	101 (52,6)
Психічні розлади	1 (6,3)	Результати біопсії, n (%) ⁶	
Розлади з боку судин	2 (12,5)	Негативні	12 (13,2)
Відповідне гінекологічне захворювання/операція, n (%) ³	187 (100,0)	Свідчать про запальний характер ВПЛ	15 (16,5)
Так	15 (8,0)	ДШМ-1	56 (61,5)
Особливості відповідного захворювання/операції, n (%) ⁴	17 (100,0)	ДШМ-2	5 (5,5)
Доброякісна/злаякісна/неуточнена пухлина	2 (11,8)	ДШМ-3	3 (3,3)
Медичні/хірургічні процедури	11 (64,7)	Супутні лікарські засоби, n (%)	
Розлади з боку репродуктивної системи/грудних залоз	4 (23,5)	Так	10 (5,2)
Модель сексуальної поведінки		Ні	182 (94,8)
Середня кількість партнерів протягом останнього місяця (СВ)	1,0 (0,5)		
Середня кількість статевих актів протягом останнього місяця (СВ)	6,3 (5,4)		
Використання презервативів протягом останнього місяця, n (%)			
Завжди	63 (32,8)		
Іноді	61 (31,8)		
Ніколи	38 (19,8)		
Не застосовується ⁵	30 (15,6)		

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла;

ВПЛ – вірус папіломи людини;

СВ – стандартне відхилення.

¹ – n = 3 пацієнтки без інформації про анамнез.

² – n = 15 пацієнток з n = 16 пацієнток з відповідними захворюваннями/операціями. Відсотки, розраховані із загальної кількості захворювань/операцій (n = 16).

³ – n = 5 пацієнток без інформації про анамнез.

⁴ – n = 15 пацієнток з n = 17 пацієнток з відповідними захворюваннями/операціями. Відсотки, розраховані із загальної кількості захворювань/операцій (n = 17).

⁵ – Якщо у пацієнтки не було партнера та/або статевих актів протягом останнього місяця.

⁶ – Відсотки на основі загальної кількості пацієнток з біопсією (n = 91).

рігалось кліренсу ВПЛ (n = 18), та тих, хто вибув між візитами 2 та 3 (n = 12), контакт з 5 для подальшого спостереження було втрачено – 3 завершили участь через рішення свого лікаря, одна відкликала свою згоду, а ситуація 3 інших була невідомою.

В учасниць з ВПЛ ВР кліренс ВПЛ спостерігався у 70,6% (95% ДІ: 63,9–77,3%) пацієнток, а у 57,4% (95% ДІ: 50,1–64,7%) та 52,2% (95% ДІ: 37,7–80,1%) кліренс відбувся через 6 та 12 міс відповідно. Серед жінок у віці від 40 років кліренс ВПЛ становив 75,3% (95% ДІ: 65,5–85,2%) загалом (61,1% (95% ДІ: 49,9–72,4%) та 57,9% (95% ДІ: 35,7–80,1%) під час другого та третього візитів відповідно. Серед пацієнток з ВПЛ ВР у віці від 40 років у 73,5% (95% ДІ: 63,0–84,0%) жінок відбувся кліренс ВПЛ. Під час другого та третього візитів кліренс відбувся у 59,7% (95% ДІ: 48,0–71,5%) та 55,6% (95% ДІ: 32,6–78,5%) пацієнток відповідно (рис. 2).

енток з ВПЛ ВР у віці від 40 років у 73,5% (95% ДІ: 63,0–84,0%) жінок відбувся кліренс ВПЛ. Під час другого та третього візитів кліренс відбувся у 59,7% (95% ДІ: 48,0–71,5%) та 55,6% (95% ДІ: 32,6–78,5%) пацієнток відповідно (рис. 2).

Результати біопсії

Загалом у 91 пацієнтки була проведена біопсія на вихідному рівні протягом 3 міс перед початком лікування, у яких ДШМ-1 був найпоширенішим результатом гістологічного дослідження, що становить 61,5% проаналізованих випадків. Серед пацієнток з біопсією, проведеною під час візиту 2 (n = 26) та візиту 3 (n = 13),

Результати цитологічного дослідження та кольпоскопії, що спостерігаються через 6 міс (візит 2), 12 міс (візит 3) та загалом (6 або 12 міс) після застосування вагінального гелю Папілокеа® у загальній вибірці, пацієнок з ВПЛ ВР, пацієнок у віці від 40 років та пацієнок у віці від 40 років з ВПЛ ВР

	Загальна вибірка			ВПЛ ВР			Жінки у віці від 40 років			Жінки у віці від 40 років + ВПЛ ВР		
	Візит 2 (n = 191) ¹	Візит 3 (n = 34) ²	Візит 2 або 3 (n = 192) ³	Візит 2 (n = 178) ¹	Візит 3 (n = 31) ²	Візит 2 або 3 (n = 179) ³	Візит 2 (n = 73) ¹	Візит 3 (n = 12) ²	Візит 2 або 3 (n = 74) ³	Візит 2 (n = 68) ¹	Візит 3 (n = 11) ²	Візит 2 або 3 (n = 69) ³
Результат цитологічного дослідження + кольпоскопія, n (%)												
Нормалізація	130 (68,1)	21 (61,8)	151 (78,6)	121 (68,0)	18 (58,1)	139 (77,7)	54 (74,0)	7 (58,3)	61 (82,4)	50 (73,5)	6 (54,5)	56 (81,2)
З конкордантною кольпоскопією ⁴	128 (98,5)	20 (95,2)	148 (98,0)	119 (98,3)	17 (94,4)	136 (97,8)	54 (100,0)	7 (100,0)	61 (100,0)	50 (100,0)	6 (100,0)	56 (100,0)
З неузгодженою кольпоскопією ⁴	2 (1,5)	1 (4,8)	3 (2,0)	2 (1,7)	1 (5,6)	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Аномальні результати	61 (31,9)	13 (38,2)	41 (21,4)	57 (32,0)	13 (41,9)	40 (22,3)	19 (26,0)	5 (41,7)	13 (17,6)	18 (36,5)	5 (45,5)	13 (18,8)
Загоєння уражень (нормалізовані результати цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії), n (%)												
Так	128 (67,0)	20 (58,8)	148 (77,1)	119 (66,9)	17 (54,8)	136 (76,0)	54 (74,0)	7 (58,3)	61 (82,4)	50 (73,5)	6 (54,5)	56 (81,2)
Ні	63 (33,0)	14 (41,2)	44 (22,9)	59 (33,1)	14 (45,2)	43 (24,0)	19 (26,0)	5 (41,7)	13 (17,6)	18 (26,5)	5 (45,5)	13 (18,8)

Примітки: ¹ – Кількість пацієнок, у яких було отримано дані візиту 2. ² – Кількість пацієнок, у яких ураження не загоїлись під час візиту 2 та у яких було отримано дані візиту 3. ³ – Кількість усіх обстежених пацієнок (n = 1 пацієнтка не прийшла на візит 2, але дані візиту 3 були отримані). Сюди входили дані пацієнок із нормалізованими результатами цитологічного дослідження та зображення конкордантної кольпоскопії після 6 міс лікування та дані учасниць без нормалізованих результатів цитологічного дослідження із зображенням конкордантної кольпоскопії під час візиту 2, які не прийшли на візит 3. ⁴ – Відсоткові значення, розраховані у пацієнок з нормальним результатом цитологічного дослідження під час кожного візиту. ВР: високий ризик; візит 2: 6 міс; візит 3: 12 міс.

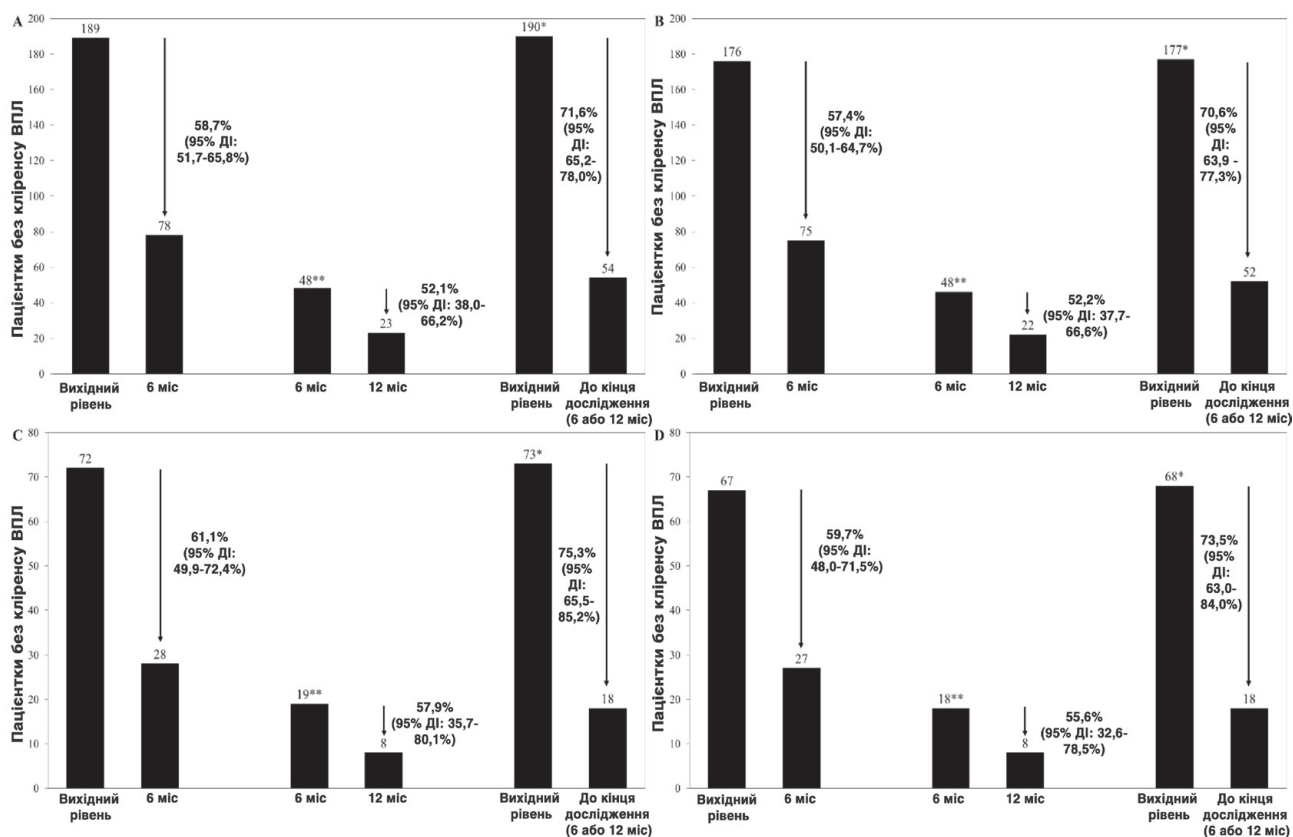


Рис. 2. Показники кліренсу ВПЛ у загальній популяції (А), пацієнтки з ВПЛ високого ризику (В), пацієнтки у віці від 40 років (С) та пацієнтки у віці від 40 років з ВПЛ високого ризику (D) після 6 та 12 міс лікування та до кінця дослідження (після 6 або 12 міс).

* – Кількість пацієнок на основі повного періоду лікування (1 пацієнтка не проходила тест на ВПЛ під час візиту через 6 міс, але пройшла тест на ВПЛ під час візиту через 12 міс).

** – Пацієнтки, включені у додатковий 6-місячний період лікування та з даними візиту через 12 міс.

Таблиця 3

Рівень задоволеності після 6 міс (візит 2) та 12 міс (візит 3) застосування вагінального гелю Папілокеа®

Шкала задоволеності*	Візит 2 (n = 191)	Візит 3 (n = 61)
Середній бал за шкалою (СВ)	7,9 (1,8)	7,5 (1,9)
Пацієнтки, n (%)		
≥ 5 балів	179 (93,7)	58 (95,1)
≥ 7 балів	153 (80,1)	47 (77,0)
≥ 9 балів	81 (42,4)	19 (31,1)

Примітка. * Бал за візуальною аналоговою шкалою від 0 (не задоволена) до 10 (дуже задоволена).

у 76,9% та 69,3% відповідно не спостерігалось змін у результатах біопсії порівняно з вихідним рівнем.

Однак під час обох контрольних візитів спостерігалось більше випадків покращень у результатах біопсії, ніж погіршень, порівняно з вихідним рівнем: 15,4% (від 4 результатів ДШМ-1 до 3 негативних результатів тесту на ВПЛ та 1 результату запального характеру ВПЛ) та 7,2% (від 2 результатів запального характеру ВПЛ до 1 імовірного позитивного результату тесту на ВПЛ та 1 результату ДШМ-1) під час візиту 2 та 23,5% (від 3 результатів ДШМ-1 до негативного результату тесту на ВПЛ) та 7,7% (від 1 результату запального характеру ВПЛ до ДШМ-1) під час візиту 3.

Задоволеність, прихильність до лікування та переносимість вагінального гелю Папілокеа®

За шкалою від 0 до 10 балів рівень задоволеності лікарським засобом коливався від 7,5 до 8,0 під час обох візитів. У той час як під час другого візиту середній бал становив 7,9 ± 1,8, пацієнтки оцінили лікарський засіб на 7,5 ± 1,9 під час третього візиту. Під час обох візитів більшість учасниць оцінили лікарський засіб у 5 балів з 10 або вище (93,7% та 95,1% під час візитів 2 та 3 відповідно), причому 42,4% та 31,1% жінок відповідно поставили 9 балів або вище під час кожного візиту (табл. 3).

Прихильність до лікування оцінювали у межах опитування, вона була дуже високою після 6 міс лікування (візит 2) – 94,2% пацієнток дотримувались режиму лікування. Після 12 міс лікування (візит 3) прихильність до лікування залишалась дуже високою, а рівень прихильності становив 98,4%. Однак це значення може бути завищене, оскільки 12 пацієнток вибули між візитами 2 та 3 через будь-яку з причин, зазначених у розділі «Кліренс ВПЛ».

Вважали, що у цих пацієнток була погана прихильність до лікування.

Загалом 8 пацієнток повідомили про 8 небажаних явищ (НЯ), причому лише 3 з них були пов'язані з досліджуванним лікарським засобом. Ці НЯ включали два легких та одне помірне відчуття вильвовагінального свербіння/поколювання. Усі вони дійшли до кінця дослідження.

Результати цього дослідження в умовах реальної клінічної практики узгоджуються з попередньо опублікованими даними, згідно з якими вагінальний гель Папілокеа® є ефективним та безпечним засобом для лікування уражень шийки матки низького ступеня,

спричинених ВПЛ [14,17]. ВПЛ та ураження низького ступеня, як правило, зникають та регресують спонтанно [3,4]. Через це та відсутність ефективних консервативних методів лікування найпоширенішим підходом до лікування є динамічне спостереження, що може спричинити стрес та занепокоєння у багатьох жінок, що, у свою чергу, може послабити імунну відповідь.

З іншого боку, систематичні огляди продемонстрували, що ексцизія та абляція є суперечливими підходами до лікування ДШМ, оскільки ексцизійні методи підвищують ризик передчасних пологів у майбутньому, а абляційні методи пов'язані з високою неефективністю лікування [24]. Незважаючи на це, дані методи лікування можуть призвести до небажаних наслідків для репродуктивного здоров'я: приблизно 10% випадків прогресують до ураження більш високого ступеня за відсутності лікування [25]. Крім того, рекомендації іспанських настанов та органів охорони здоров'я, таких, як Всесвітня організація охорони здоров'я, включають контроль захворюваності [26–28].

У цьому контексті Папілокеа®, вагінальний гель на основі *траметесу різнобарвного*, що покращує епітелізацію слизової оболонки шийки матки та покращує склад мікрофлори піхви, стає безпечним методом лікування для загоєння уражень низького ступеня та впливу на кліренс ВПЛ і, крім того, може допомогти знизити рівень стресу у жінок, зробивши їх активними учасницями у лікуванні [29, 30].

Ефективність вагінального гелю була вивчена у контрольованому клінічному дослідженні [14], у якому після 6 міс лікування у значно більшій частці пацієнток, які отримували лікування, спостерігались нормальні результати цитологічного дослідження за допомогою конкордантної кольпоскопії порівняно з контрольною групою (84,9% та 64,5%; $p = 0,031$). Користь вагінального гелю у рандомізованому дослідженні також спостерігалась через 6 міс, хоча це була лише статистична тенденція (62,5% та 40,0%). Результати були дещо нижчими у цьому дослідженні в умовах реальної клінічної практики (67,0% – загоєння уражень та 58,7% – кліренс ВПЛ через 6 міс), хоча ці два дослідження важко порівняти через різні дизайни.

PALOMA – це клінічне дослідження, у якому експерименти проводили у контрольованих умовах, а PAPILOBS є дослідженням в умовах реальної клінічної практики, у якому змінні не контролюються. Однак ці дослідження доповнюють одне одного, оскільки ефективність та безпека, виявлені в ідеальних умовах (наприклад, у дослідженні PALOMA), можуть суттєво відрізнятись від результатів, отриманих в умовах реальної клінічної практики [31].

Незважаючи на відсутність контрольної групи, показники нормалізації були вищими, ніж показники спонтанної регресії, описані у літературних джерелах. Це було дослідження з подібним дизайном та середньою віковою популяцією до нашого, що включало 570 жінок, які пройшли цитологію на основі LSIL, середній вік яких становив 36,0 року (подібна група до нашого дослідження, у якому середній вік становив 38,7 року); кумулятивна ймовірність регресії протягом 2 років подальшого спостереження становила 62,3% [11].

Крім того, у досліджуваних групах у 35–40% жінок ДШМ-1 регресувала протягом року, при цьому 40–65% з них досягли цієї мети протягом 2 років [32–34]. Навпаки, показники нормалізації, зазначені у дослідженні PAPILOBS, становили 67% через 6 міс та 77,1% через 12 міс. Крім того, вік суттєво впливає як на регресію, так і на показники кліренсу.

У проспективному дослідженні з великою групою частота спонтанної регресії ДШМ зменшилась з 44,7% у жінок у віці до 25 років до 24,9% у пацієток у віці від 40 років [12]. У нашому дослідженні у 81,2% та 59,7% жінок у віці від 40 років, описаних як популяція, чутлива до персистенції вірусу внаслідок старіння імунної системи, нормалізація стану та кліренс ВПЛ спостерігались через 6 міс.

Крім того, 6-місячний позитивний ефект вагінального гелю Папілокеа® розглядався у кількох незалежних ретроспективних обсерваційних дослідженнях [17,35,36]. Criscuolo та співавтори [17] встановили, що через 6 міс після початку 3-місячного лікування вагінальним гелем Папілокеа® ДНК-тест на ВПЛ дав негативний результат у 67,0% та 37,2% пацієток контрольної групи ($p < 0,0001$). Крім того, у 76,1% та 40,8% пацієток спостерігались покращення результатів кольпоскопії ($p = 0,0005$), а у 60,4 та 40,8% спостерігалась ремісія ($p = 0,05$) серед 183 пацієток з ВПЛ ВР (група лікування та контрольна група відповідно).

Gajino Suárez [35] повідомив про 58% кліренсу ВПЛ у жінок з ВПЛ ВР, що підвищився до 64% у жінок у віці від 65 років. Отже, профіль переносимості був подібний у всіх дослідженнях, характеризуючись відсутністю серйозних НЯ, а також високим рівнем задоволеності лікарським засобом, про що повідомили учасниці.

Порівняно з дослідженням PALOMA прихильність до лікування була подібною після 6 міс лікування (94,2% та 94,3%), як і профіль переносимості (3 та 7 НЯ вважали пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом). У разі прихильності до лікування результати були високими, ураховуючи тривалі періоди застосування лікарського засобу та часте застосування досліджуваного лікарського засобу (щодня або через день), що свідчить про поінформованість пацієток про свій стан.

Проспективний дизайн зі значною кількістю проаналізованих пацієток є головною перевагою цього обсерваційного дослідження. З іншого боку, обмеження включали відсутність контрольної групи та високу частоту вибуття через пандемію COVID. Крім того, відсутня інформація про обидва кофактори, важливі для прогресування папіломавірусної інфекції шийки матки до раку (наприклад куріння), та коваріаційні аналізи, що могли б уникнути потенційного впливу на результати [37]. Відсутність регресійного аналізу та кліренсу конкретних генотипів ВПЛ також можна вважати обмеженням.

Ще одним обмеженням є включення «зникнення принаймні одного вихідного штаму разом із нормальними результатами цитологічного дослідження та результатами конкордантної кольпоскопії» як кінцевої точки кліренсу ВПЛ. Це рішення пояснювалось тим, що один підтип вірусу часто спричиняє одне ураження, пов'язане з ВПЛ, незалежно від наявності кількох типів ВПЛ [38]. Однак як при регресії, так і при кліренсу і одного з онкогенних підтипів ВПЛ можлива елімінація збудника. Тим не менш, ризик майбутніх уражень та дисплазії залишається у разі ВПЛ ВР. Отже, неможливо зробити остаточний висновок про покращення, ураховуючи тип ураження, через невелику кількість біопсій.

ВИСНОВКИ

У нашому дослідженні спостерігались більш високі показники регресії ураження шийки матки низького ступеня у жінок, які отримували вагінальний гель Папілокеа®, ніж показники спонтанної регресії, про які повідомлялось у літературних джерелах. Крім того, спостерігався належний профіль переносимості, високий рівень задоволеності та хороша прихильність до лікування.

Ці результати відповідають результатам клінічного дослідження PALOMA та інших обсерваційних досліджень, що посилює роль цього вагінального гелю як альтернативи динамічному спостереженню при ураженнях шийки матки низького ступеня, пов'язаних з ВПЛ.

Конфлікт інтересів. Автори не заявляли про конфлікт інтересів.

(Перелік посилань знаходиться у редакції)