

УДК 618.146-006.52-022-085.277.3

Ефективність місцевого лікування ВПЛ-асоційованої патології шийки матки у жінок за допомогою вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor*

Джерело: Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, Coronado P, de la Fuente J, López JA, Vanrell C, Cortés J. Efficacy of a *Coriolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2021 Apr 1;25(2):130-136. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596. PMID: 33746195; PMCID: PMC7984756.

Матеріал адаптовано і підготовлено А. А. Сухановою

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є однією з найпоширеніших груп вірусів. До групи ризику інфікування ВПЛ можна віднести практично всіх людей, які живуть статевим життям. Численні дослідження свідчать про значну поширеність ВПЛ високого онкогенного ризику, особливо серед жінок віком до 30 років. Перебіг папіломавірусної інфекції залежить від стану імунної системи та може бути транзиторним, латентним або персистувальним. Значна роль належить стану місцевого імунітету і вагінальної мікробіоти. Тривала персистенція ВПЛ у тканинах органів нижнього відділу генітального тракту провокує розвиток передракових та ракових процесів.

Мета дослідження: оцінювання ефективності вагінального гелю на основі грибів *Coriolus versicolor* у лікуванні уражень шийки матки низького ступеня, спричинених ВПЛ.

Матеріали та методи. У даному дослідженні взяли участь 91 ВПЛ-позитивна жінка з ураженнями низького ступеня за результатами мазка за Папаніколау, що регулярно проходили кольпоскопію.

Жінок рандомізували (у співвідношенні 1:1:1) на три групи лікування: лікування за схемою А, лікування за схемою Б та контрольна група (підхід вичікувальної тактики).

Результати. Позаяк стан імунної системи багато в чому визначає характер перебігу ВПЛ-інфекції, сучасний підхід до лікування ВПЛ-асоційованих захворювань передбачає застосування місцевої інтравагінальної противірусної та імунomodulatory терапії, яка сприяє елімінації збудників та забезпечує повноцінну епітелізацію шийки матки, знижуючи частоту рецидивів, що зберігає репродуктивне здоров'я жінок.

Відсоток пацієнток із результатами мазка за Папаніколау та даними послідовної кольпоскопії у межах норми через 6 міс був значно вищий у групі лікування, ніж у контрольній групі (84,9% порівняно з 64,5% відповідно; $p=0,031$), причому ця різниця була навіть більш помітною у підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (87,8% порівняно з 56,0% для групи лікування та контрольної групи відповідно; $p=0,003$).

Значні відмінності також спостерігалися через 3 міс у загальній вибірці (78,0% порівняно з 54,8% для групи лікування та контрольної групи відповідно; $p=0,023$) і підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (79,5% порівняно з 52,0% відповідно; $p=0,017$).

Висновки. Лікування за допомогою вагінального гелю на основі грибів *Coriolus versicolor* продемонструвало більшу клінічну користь, ніж стандартний підхід з вичікувальною тактикою, що застосовується у клінічній практиці для пацієнток із сумарним та високим ризиком інфікування ВПЛ, з погляду його ефективності для лікування пов'язаних з ВПЛ уражень шийки матки та виведення всіх штамів ВПЛ з організму через один шестимісячний період.

Ключові слова: ефективність, вагінальний гель, *Coriolus versicolor*, вірус папіломи людини, ураження шийки матки, епітелізація, здоров'я піхви, кліренс.

Effectiveness of local treatment of HPV-associated cervical pathology in women with vaginal gel based on *Coriolus versicolor*

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common groups of viruses. Almost all sexually active people can be included in the risk group of HPV infection. Numerous studies indicate a significant prevalence of HPV with a high oncogenic risk, especially among women under 30 years of age. The course of HPV depends on the state of the immune system and can be transient, latent or persistent. A significant role belongs to the state of local immunity and vaginal microbiota. Long-term persistence of HPV in the tissues of the lower part of the genital tract organs provokes the development of precancer and cancer processes.

The objective: to evaluate the effectiveness of a vaginal gel based on *Coriolus versicolor* in the treatment of low-grade cervical lesions caused by HPV.

Materials and methods. This study involved 91 HPV-positive women with low-grade pap smear lesions who had regular colposcopy.

Women were randomized (in a 1:1:1 ratio) to three treatment groups: A treatment, B treatment, and a control group (expectant approach).

Results. Since the state of the immune system largely determines the course of HPV infection, the modern approach to the treatment of HPV-associated diseases involves the use of local intravaginal antiviral and immunomodulatory therapy, which promotes the elimination of pathogens and ensures full epithelization of the cervix, reducing the frequency of recurrence, which preserves women's reproductive health.

The percentage of patients with a normal Pap smear and serial colposcopy in 6 months was significantly higher in the treatment group than in the control group (84.9% vs. 64.5%, respectively; $p=0.031$; this difference was even more prominent in the high-risk subgroup of HPV-infected women (87.8% vs. 56.0% for the treatment and control groups, respectively; $p=0.003$). Significant differences were also observed at 3 months in the overall sample of patients (78.0% vs. 54.8% for the treatment and control groups, respectively; $p=0.023$) and the subgroup of high-risk HPV-infected women (79.5% vs. 52.0%, respectively; $p=0.017$).

Conclusions. Treatment with a *Coriolus versicolor* vaginal gel has demonstrated greater clinical benefit than a standard expectant approach in clinical practice for patients with total and high risk of HPV infection for the treatment efficacy of HPV-related cervical lesions and removal of all HPV strains from the organism after one six-month period.

Keywords: effectiveness, vaginal gel, *Coriolus versicolor*, human papilloma virus, cervical lesions, epithelization, vaginal health, clearance.

Сьогодні є актуальною проблема діагностики та лікування захворювань, спричинених вірусом папіломи людини (ВПЛ), у зв'язку зі збільшенням захворюваності та високим онкогенним потенціалом даного збудника.

Щорічно у світі, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, діагностується близько 2,5–3 млн випадків папіломавірусної інфекції. Більше 600 млн людей на планеті інфіковані вірусом папіломи людини [1, 2].

Ризик інфікування ВПЛ існує у будь-якому віці. Протягом життя сексуально активної жінки ризик інфікування становить 50–80%. Більше 80% жінок інфікуються ВПЛ вже через два роки після початку статевого життя. Найчастіше ВПЛ виявляють у підлітків та молодих жінок, які ведуть активне статеве життя. У віці від 30 до 35 років небезпека персистенції ВПЛ збільшується у 10 разів [3]. Численні дослідження свідчать про значну поширеність ВПЛ високого онкогенного ризику серед жінок віком до 30 років [4]. Факторами ризику, які суттєво збільшують небезпеку інфікування ВПЛ, є ранній вік початку статевого життя, три або більше статевих партнерів, супутні генітальні інфекції, куріння, порушення імунітету та ін. [5, 6].

ВПЛ – це висококонтагіозний ДНК-вмісний вірус, який має низку особливостей: є епітеліальним типом вірусу – інфікує шкіру та слизові оболонки; асоційований з онкологічними захворюваннями – є причиною виникнення раку шийки матки, анального раку, папіломатозу гортані; спричинює невиношування вагітності [7, 8].

На сьогодні відомо про більше ніж 200 типів ВПЛ. Розрізняють ВПЛ високоонкогенного ризику – типи 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (зумовлюють неопластичні зміни та є причиною виникнення раку шийки матки); та ВПЛ низькоонкогенного ризику – типи 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 (які є причиною доброякісних змін та аногенітальних бородавок) [9, 10].

У більшості жінок, які інфіковані ВПЛ високоонкогенного ризику, серйозні ускладнення розвиваються вкрай рідко. Перебіг ВПЛ залежить від стану імунної системи та може бути транзиторним, латентним і персистувальним. У 70–80% спостережень перебіг може

бути транзиторним, у цьому випадку нерідко відбувається спонтанна елімінація збудника [2].

Латентний перебіг характеризується відсутністю клінічних та морфологічних змін при виявленні ДНК вірусу. У цій ситуації потрібне спостереження та постійний контроль стану епітелію шийки матки, піхви та вульви. ВПЛ здатний доволі довго персистувати у багат шаровому плоскому епітелії та за сприятливих умов, таких, як дефіцит імунітету, зумовлювати рецидив захворювання. У 20–30% випадків персистенції ВПЛ спостерігається прогресування захворювання [11].

ВПЛ має певні властивості, за допомогою яких він вводить в оману імунну систему людини, що дає йому змогу тривало персистувати, а саме: реплікаційний цикл обмежений епітелієм, немає віремії, цитолізу та запалення, наявна локальна імуносупресія за рахунок вірусних білків [12].

Доведено, що тривала персистенція ВПЛ призводить до розвитку передракових та ракових змін. Наявність високоонкогенних типів ВПЛ та їхня персистенція протягом 2 років різко підвищує ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) та раку шийки матки [13, 14].

При ВПЛ-асоційованих захворюваннях, як і при інших хронічних процесах з тривалою персистенцією вірусів, закономірно розвиваються імунodefіцитні стани, які можуть бути зумовлені недостатністю різних ланок імунної системи. Саме стан імунного захисту організму впливає на можливість реінфекції та результат тривалої персистенції ВПЛ [15].

За допомогою багаточисленних досліджень у пацієнтів, інфікованих ВПЛ, фіксують достовірні зміни у мікробіоценозі піхви та в імунній системі на системному та локальному рівнях, що дозволяє використовувати консервативні методи лікування, які пришвидшують регресування даної патології [16–18].

ВПЛ інфікує проліферувальні епітеліальні клітини базального шару епітелію. Інфікування епідермісу відбувається через мікропошкодження, глибина яких досягає базального шару. Для розвитку інфекційного процесу достатньо поодиноких вірусних частинок [19].

Реплікація вірусу відбувається лише у клітинах базального шару, а в клітинах інших шарів епідермісу

вірусні частини лише персистують [20]. Отже, клітини базального шару епідермісу є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин. Необхідність нормалізації біоценозу піхви не викликає сумнівів.

При інфікуванні ВПЛ та інтраепітеліальних цервікальних неоплазіях розвивається дисфункція, як Т-системи, так і В-системи імунітету, спостерігається дефект системи інтерферонів та зміна балансу як про-, так і протизапальних цитокінів.

Незважаючи на низький ризик прогресування до раку шийки матки, багато жінок відчувають негативні емоційні реакції та навіть тривалий психологічний дистрес, пов'язаний із ВПЛ-позитивним діагнозом та патологічними результатами цитологічного дослідження мазків [21, 22]. Якщо до цього додати те, що стандартною стратегією лікування цього стану, особливо у випадках уражень низького ступеня, є вичікувальна тактика, такий підхід може стати тривалим і складним як для жінок, так і для їхніх лікарів.

Отже, безпечний та нехірургічний спосіб лікування, який може сприяти загоєнню уражень низького ступеня та підвищити кліренс вірусу, може бути дуже корисним за цих обставин [23, 24].

Під час вибору консервативного лікування треба враховувати широкий терапевтичний спектр дії лікарського засобу на імунну систему, особливо на стан місцевого імунітету. Патогенетично обґрунтованим є використання імуномодуляторів з протівірусною та антипроліферативною дією.

Заслуговує на особливу увагу дослідження PALOMA, у якому визначали ефективність вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у жінок із залежними від ВПЛ ураженнями шийки матки.

Rapiloscage (Procure Health, Валенсія, Іспанія) – це вагінальний гель на основі грибів *Coriolus versicolor*, який поєднує в собі інгредієнти з відомими властивостями, такими, як зволоження, регенерація тканин і збалансування мікрофлори піхви (гіалуринова кислота, центелла азійська, алое вера та олігосахарид α -глюкан) [6, 24, 25] з іншими інгредієнтами з доведеним загоювальним ефектом щодо ВПЛ-залежних уражень шийки матки [8, 26–29].

Було висунуто гіпотезу, що інтеграція ВПЛ може бути зведена до мінімуму шляхом зменшення поверхні, на якій може відбуватися мітоз, шляхом повторної епітелізації [11, 12]. З іншого боку, стан мікробіому піхви відіграє вирішальну роль у персистенції або кліренсі вірусів, що спричинюють місцеві інфекції [21–23]. Поліпшення реепітелізації та відновлення мікрофлори піхви спостерігалось у попередніх пілотних дослідженнях із застосуванням вагінального гелю Rapiloscage як у безсимптомних здорових жінок, так і у ВПЛ-позитивних пацієнток без уражень шийки матки [24, 25, 30].

Крім того, було продемонстровано, що комбінація грибів *C. versicolor* і екстракту німу індукуює місцеву імунну відповідь як у дослідженнях *in vitro*, так і на тваринних моделях, перешкоджаючи онкогенному впливу ВПЛ [16, 17, 19, 34].

Мета дослідження: оцінювання ефективності вагінального гелю Rapiloscage у лікуванні уражень шийки матки низького ступеня, спричинених ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження з паралельними групами за участю жінок із ураженнями низького ступеня за результатами цитологічного дослідження, спричиненими інфекцією ВПЛ, які проходили послідовну кольпоскопію і зверталися до гінеколога у період з липня 2016 р. до січня 2018 р. (дослідження PALOMA, №NCT04002154). У дослідженні взяли участь дев'ять іспанських лікарень (4 державні і 5 приватних). Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації та рекомендацій належної клінічної практики.

У даному дослідженні взяли участь 91 ВПЛ-позитивна жінка з ураженнями низького ступеня за результатами мазка за Папаніколау, що регулярно проходили кольпоскопію.

Жінок рандомізували (у співвідношенні 1:1:1) на три групи лікування: лікування за схемою А, лікування за схемою Б та контрольна група (підхід вичікувальної тактики).

Лікування за схемою А включало використання вагінального гелю Rapiloscage один раз на день, бажано перед сном, протягом 21 дня поспіль з паузою у 7 днів протягом першого місяця; на наступному етапі лікування проводили через день (за винятком періоду менструації) протягом 6 міс.

Схема Б була подібна до схеми А, за винятком того, що чергування циклів «лікування протягом 21 дня поспіль/пауза у 7 днів» тривало 3 міс (замість одного), а етап лікування через день тривав до 3 міс.

Рандомізацію проводили за допомогою централізованого, згенерованого комп'ютером рандомізаційного списку. Незважаючи на те що статеві стосунки не були заборонені, наполегливо рекомендувалося використання презервативів. Не допускалося проведення спринцювань і застосування вагінальних дезодорантів.

Клінічно значущі типи ВПЛ ідентифікували за допомогою технології полімеразної ланцюгової реакції. Як мазок за Папаніколау, так і скринінгові тести на ВПЛ проводились централізовано незалежним дослідником у лабораторії Інституту клітинних і молекулярних досліджень (Instituto de Estudios Celulares y Moleculares), Луго, Іспанія. На відміну від цих досліджень, кольпоскопію проводили у лікарні, до якої звернулася пацієнтка, за участю відповідного місцевого дослідника.

Ступінь реепітелізації слизової оболонки шийки матки оцінювали за допомогою кольпоскопії, а кількісне оцінювання проводили за п'ятибальною шкалою Лайкерта (де оцінку 1 прирівнювали до сильної ектопії та кровотечі, а оцінку 5 – до відсутності ектопії).

Ступінь задоволеності пацієнток вагінальним гелем Rapiloscage оцінювали за семибальною шкалою Лайкерта, а дані щодо задоволеності згрупували таким чином: задоволені (1–3 бали), ані задоволені, ані незадоволені (4 бали) і незадоволені (5–7 балів). Повний збір даних проводили на вихідному рівні та через 3 і 6 міс лікування.

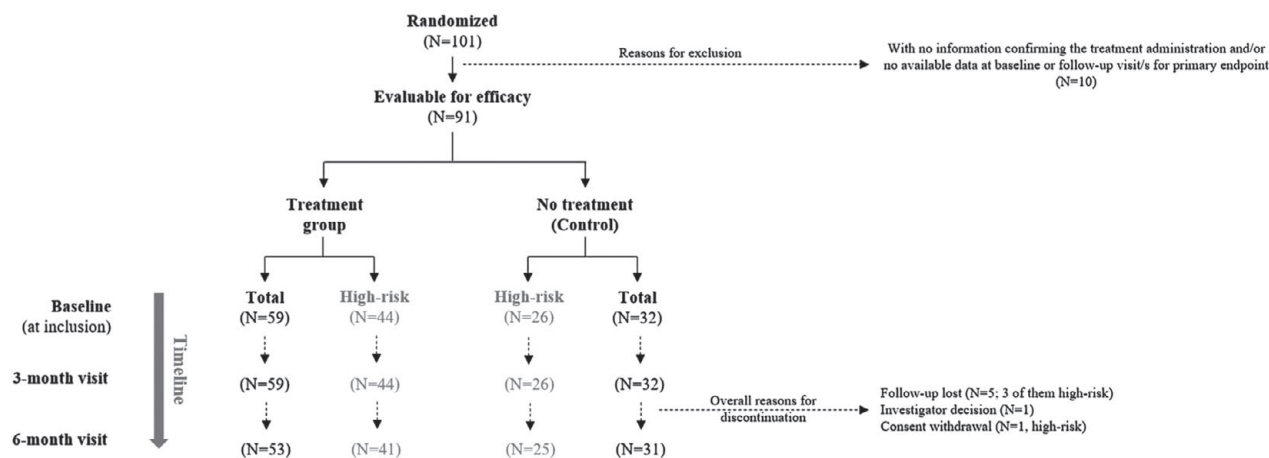


Рис. 1. Блок-схеми, що демонструють досліджувані групи, загальну кількість пацієток та частку ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком, а також часову шкалу

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані 91 зі 101 пацієтки, рандомізованих для участі у дослідженні, були доступні для проведення оцінювання ефективності, а саме: дані 59 пацієток, що отримували лікування (44 з яких вважали пацієтками з ВПЛ високого ризику) та дані 32 пацієток контрольної групи (26 з яких вважали пацієтками з ВПЛ високого ризику) (рис. 1).

Характеристики пацієток групи лікування та контрольної групи були повністю зіставними на вихідному рівні: переважно жінки європеїдної раси (93,4% від загальної кількості) із середнім віком 40,5 року (СВ = 7,9 року) і середнім індексом маси тіла 22,8 кг/м² (СВ = 3,4 року; таблиця).

Використання вагінального гелю сприяє загоєнню ураження шийки матки, спричиненого ВПЛ. Відсоток пацієток із результатами мазка за Папаніколау

Демографічні та клінічні характеристики пацієток

Показник	Група лікування	Контрольна група (яка не отримувала лікування)	p
<i>Вік</i>			0,249
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	59	32	
Середній (СВ) вік, роки	41,4 (8,2)	38,8 (7,0)	
<i>Раса</i>			0,679
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	59	32	
Європеїдна, n (%)	56 (94,9)	29 (90,6)	
Латиноамериканське походження, n (%)	3 (5,1)	3 (9,4)	
<i>Індекс маси тіла</i>			0,179
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	56	31	
Середнє (СВ), кг/м ²	22,8 (3,6)	22,8 (3,3)	
<i>Попередні вагітності</i>			0,312
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	20	10	
Середнє (СВ)	2,2 (1,2)	1,6 (1,0)	
<i>Попередні викидні</i>			0,921
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	20	10	
Середнє (СВ)	0,5 (0,7)	0,4 (0,5)	
<i>Вагінальні пологи</i>			0,776
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	20	8	
Середнє (СВ)	1,7 (0,9)	1,1 (0,6)	
<i>Пологи шляхом кесарева розтину</i>			0,778
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	19	8	
Середнє (СВ)	0,4 (0,7)	0,4 (0,5)	
<i>Статеві стосунки протягом останнього місяця</i>			0,295
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	59	32	
Середнє (СВ)	4,9 (5,8)	5,0 (5,5)	

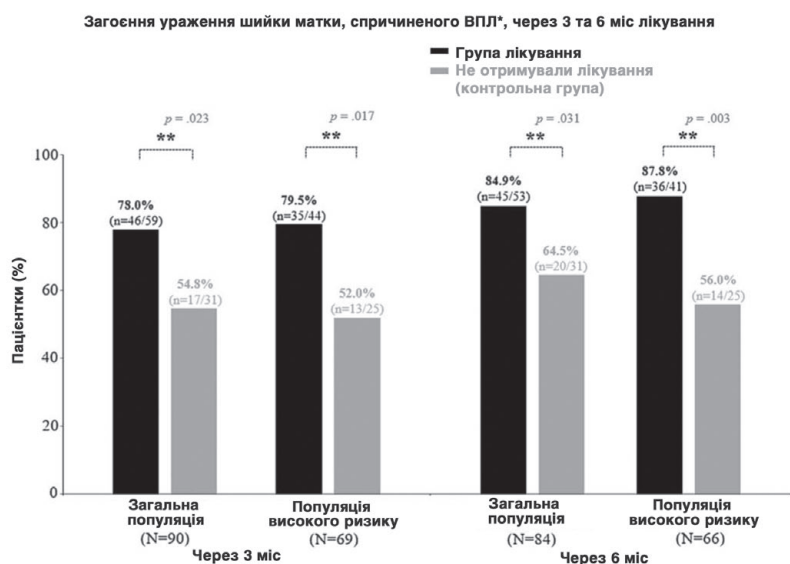


Рис. 2. Загосня ВПЛ-залежних уражень шийки матки через 3 та 6 міс лікування у загальній популяції пацієток та у ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком

* – Результати цитологічного дослідження і послідовної кольпоскопії у межах норми.
 ** – χ^2 -тест. Дані для однієї ВПЛ-інфікованої пацієтки з високим ризиком були відсутні.

та даними послідовної кольпоскопії у межах норми через 6 міс був значно вищий у групі лікування, ніж у контрольній групі, причому ця різниця була навіть більш помітною у підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком.

Лікування ураження шийки матки, спричиненого ВПЛ

Відсоток пацієток із результатами мазка за Папаніколау та даними послідовної кольпоскопії у межах норми через 6 міс був значно вищий у групі лікування, ніж у контрольній групі (84,9% порівняно з 64,5% відповідно; $p = 0,031$; рис. 2), причому ця різниця була навіть більш помітною у підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (87,8% порівняно з 56,0% для групи лікування та контрольної групи відповідно; $p = 0,003$).

Значні відмінності також спостерігалися через 3 міс у загальній вибірці (78,0% порівняно з 54,8% для групи лікування та контрольної групи відповідно; $p = 0,023$) і підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (79,5% порівняно з 52,0% відповідно; $p = 0,017$).

Реепітелізація шийки матки

Показник реепітелізації шийки матки у пацієток, які отримували лікування, через 6 міс (середнє значення = 4,5 [SD = 0,7]; $p = 0,001$) значно покращився порівняно з вихідним

рівнем (середнє значення = 4,2 [SD = 0,9]) (рис. 3).

Під час візиту через 6 міс показник значно підвищився серед пацієток групи лікування порівняно з пацієтками контрольної групи (середнє = 4,1 [SD = 0,9]; $p=0,017$). Тенденція до більшого відсотка пацієток без ектопії спостерігалася при застосуванні вагінального гелю Papilocare (45,8% на вихідному рівні порівняно з 62,3% через 6 міс) порівняно з контрольною групою (37,5% на вихідному рівні порівняно з 35,5%).

Під час візиту через 3 міс спостерігалася значні відмінності між відсотком пацієток без ектопії у групі лікування порівняно з контрольною групою (52,5% порівняно з 40,6%; $p = 0,013$).

Вагінальне здоров'я

Порівняно з вихідним рівнем відсоткова відмінність показника вагінального здоров'я через 3 та 6 міс подальшого спостереження була чисельно вищою у групі лікування (середня відсоткова відмінність 2,5% [SD = 13,1] під час візиту через 3 міс та 3,7% [SD = 15,2] під час візиту через 6 міс) порівняно з контрольною групою (-0,1% [SD = 10,8], $p = 0,249$ та -1,3% [SD = 12,3], $p = 0,067$ відповідно). У групі лікування спостерігалася тенденція до покращення стану вагінального здоров'я порівняно з вихідним рівнем (у 41,4% та 42,3% жінок спостерігалось покращення під час візиту через 3 міс та 6 міс відповідно) порівняно з контрольною групою (31,3% та 29,0% відповідно).

Приблизно 30% жінок іспанського походження віком молодше 30 років – носії ВПЛ. ВПЛ є першочерговим фактором розвитку раку шийки матки.

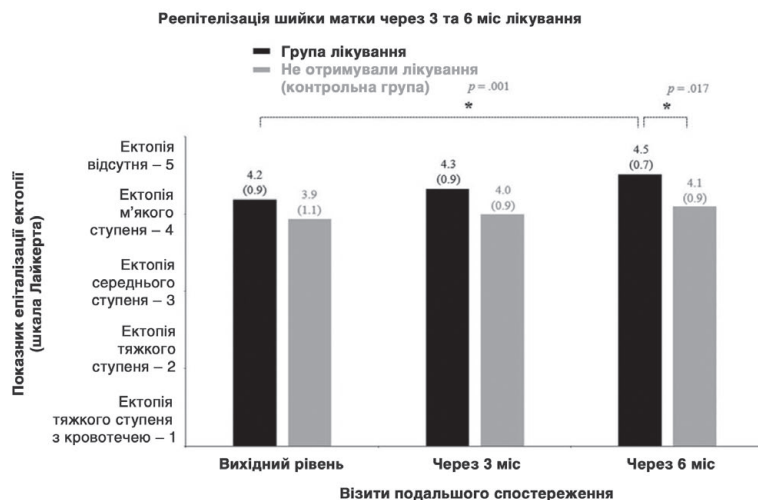


Рис. 3. Відмінності у показниках реепітелізації шийки матки (шкала Лайкерта) на вихідному рівні та під час візитів через 3 та 6 міс. Значення виражаються як середнє разом із СВ (у дужках)

* – χ^2 -тест.

Це дослідження мало на меті визначити, чи дає лікування за допомогою вагінального гелю Papilocare кращі результати, ніж стандартна вичікувальна тактика, для сприяння загоєнню уражень шийки матки низького ступеня, які є першим етапом у природній динаміці розвитку раку шийки матки. Крім того, лікування раку шийки матки ставить під серйозну загрозу репродуктивне здоров'я жінок.

У систематичному Кокранівському огляді продемонстрували, що ризик передчасних пологів вище у жінок з цервікальною внутрішньоепітеліальною неоплазією, який збільшувався при лікуванні методами ексцизії та абляції [7]. Отже, варіанти лікування у даному випадку є суперечливими, оскільки вибір ексцизійного або аблятивного підходу може призвести до негативного впливу на репродуктивну функцію, проте відсутність лікування та моніторинг захворювання без проведення будь-яких заходів призводить до прогресування ураження до високого ступеня у 12 зі 100 жінок.

Однак на підставі результатів цього дослідження було продемонстровано значну ефективність у лікуванні дисплазії епітелію шийки матки легкого ступеня за допомогою вагінального гелю Papilocare (у 8 із 10 жінок спостерігалась позитивна динаміка лікування, а саме – цитологія шийки матки у межах норми).

Що найбільш цікаво, так це те, що вагінальний гель Papilocare впливає на ВПЛ високого онкогенного ризику [31, 32].

Крім того, більшість учасниць були задоволені лікуванням, а прихильність до лікування перевищила 90%. Тим не менше, наше дослідження має певні обмеження:

1) відсутність інформації про фактори, що призводять до прогресування ВПЛ-інфекції шийки матки до

раку, такі, як куріння (у цьому дослідженні не брали участі пацієнтки зі статусом курця),

2) слід зазначити, що ми використовували цитологічне дослідження разом з послідовною кольпоскопією для оцінювання загоєння уражень.

Біопсію у рамках дослідження не проводили, оскільки у всіх жінок спостерігались цитологічні зміни низького ступеня при показниках кольпоскопії у межах норми або зміни 1-го ступеня, і лікування проводилось згідно з рекомендаціями настанов, а також через те, що проведення біопсії може впливати на природний перебіг ураження. Незважаючи на це, ризик розвитку майбутніх уражень і цервікальної інтраепітеліальної неоплазії залишається, якщо залишковим підтипом ВПЛ є підтип високого ризику онкогенності.

ВИСНОВКИ

Лікування за допомогою вагінального гелю Papilocare продемонструвало більшу клінічну користь, ніж стандартний підхід з вичікувальною тактикою, що застосовується у клінічній практиці для пацієнток із сумарним та високим ризиком інфікування ВПЛ, з погляду його ефективності для лікування пов'язаних з ВПЛ уражень шийки матки та виведення всіх штамів ВПЛ з організму через один шестимісячний період. Було продемонстровано адекватну безпеку та переносимість і додаткові переваги, такі, як більш значна реепітелізація та відновлення мікрофлори піхви, зниження стресу та висока прихильність до лікування.

Використання інтравагінально препаратів з проти-вірусною та імуномодулювальною дією сприяє елімінації ВПЛ, знижує ймовірність його персистенції та виникнення рецидивів захворювання, зберігає репродуктивне здоров'я жінок.

Відомості про автора

Суханова Ауріка Альбертівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 411-92-33. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7387-3994

Information about the author

Sukhanova Aurika A. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 411-92-33. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7387-3994

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99. doi: 10.1086/657321.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.
- Tang Y, Zheng L, Yang S, Li B, Su H, Zhang LP. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Viol J.* 2017;14(1):84. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3.
- Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, Howell-Jones R, Hay PE, Sadiq ST, et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ* 2012;344:e4168. doi: 10.1136/bmj.e4168.
- Riera M, Rupérez B, Lázaro I. Effect of a multi-ingredient vaginal gel on clearance and/or cytology normalization in high-risk HPV positive patients. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:16.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68181-6.
- Cortés J, de Santiago J, Cos A. Efficacy of a multi-ingredient vaginal gel in repairing HPV-dependent cervical lesions in real-life: interim analysis. Poster presented at the ASCCP, Scientific Meeting on Anogenital & HPV-Related Diseases. 2020 March 31 - April 03; Orlando. Orlando; 2020.
- Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):475-87. doi: 10.1093/jnci/djn510.
- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.115.

11. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-11):62-7.
12. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S16-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.002.
13. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199(7):936-44. doi: 10.1086/597309.
14. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(12):2898-910. doi: 10.1002/ijc.25630.
15. Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer*. 2008;122(2):247-59. doi: 10.1002/ijc.23252.
16. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865. doi: 10.1038/srep16865.
17. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
18. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168-82. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
19. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863-90. doi: 10.3390/v7072802.
20. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8. doi: 10.1056/NEJM199802123380703.
21. McBride E, Tatar O, Rosberger Z, Rockliffe L, Marlow LAV, Moss-Morris R, et al. Emotional response to testing positive for human papillomavirus at cervical cancer screening: a mixed method systematic review with meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 2021;15(3):395-429. doi: 10.1080/17437199.2020.1762106.
22. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, et al. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):391-8. doi: 10.1007/s00404-015-3821-z.
23. Need for safe, non-surgical treatment for clearing human papilloma virus (HPV). Available from: <https://livbio.co.uk/need-for-safe-non-surgical-treatment-for-clearing-human-papilloma-virus-hpv/>.
24. Lee JH, Kim HL, Lee MH, You KE, Kwon BJ, Seo HJ, Park JC. Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model. *Phytomedicine*. 2012;19(13):1223-7. doi: 10.1016/j.phymed.2012.08.002.
25. Møller MS, Goh YJ, Viborg AH, Andersen J, Klaenhammer T, Svensson B, Hachem MA. Recent insight in α -glucan metabolism in probiotic bacteria. *Biologia* 2014;69:713-21. doi: 10.2478/s11756-014-0367-7.
26. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in high-risk HPV infected patients: results of different studies. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:15-6.
27. Marín OE, Vázquez Caamaño MP, Porto QM. Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in high-risk HPV+ women. Preliminary results [Internet]. 2018 Oct 2-6; Sydney. Sydney: 32nd International Papillomavirus Conference, IPVC; 2018. Available from: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf.
28. Gajino SC. Use and results of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women HPV+ and/or abnormal pap smear attended in a regional Spanish hospital. Preliminary analysis [Internet]. 2018 Oct 2-6; Sydney. Sydney: 32nd International Papillomavirus Conference, IPVC; 2018. Available from: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf.
29. Rupérez RM, Lázaro BI. Coriolus versicolor vaginal gel in the treatment of high-risk positive HPV patients [Internet]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN); 2018 Dec 2-5; Lisbon. Lisbon; 2018. Available from: <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/2018/pdf/Abstracts-Part3.pdf>.
30. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):21. doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
31. Galvez J Rodríguez Nogales A Vezza T, et al. Effect of a non-hormonal Coriolus versicolor vaginal gel among positive-HPV women with no colposcopy cervical lesions. A pilot study [Internet]. Poster presentation. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). 2017 October 8-11; Amsterdam. Amsterdam; 2017. Available from: <https://secure.key4events.com/key4register/AbstractList.aspx?e=612&preview=1&aig=1&i=15955>.
32. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D. Evaluation of the immunomodulatory properties of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in an in vitro human vaginal epithelium model test. Cape Town: Poster presentation at the 31st International Papillomavirus Society; 2017 Feb 28 -2017 March 4.
33. Gálvez J Vezza T Garrido-Mesa J. Evaluation of the immunomodulatory properties of a Coriolus versicolor-based gel after its topical administration in the vagina of mice. International Papillomavirus Society. 2015 Sept 17-21, Lisbon. Lisbon: Poster presented at the 30th International Papillomavirus Conference; 2015.
34. Gálvez J, Vezza T, Garrido-Mesa J, et al. Comparative study of the immunomodulatory properties of different Coriolus versicolor-based formulations administered orally or topically in the vagina in healthy mice [Internet]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). 2016 June 15-18; Salzburg. Salzburg; 2016. Available from: <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/previous/EUROGIN-2016.pdf>.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2023. – Дата першого рішення 24.04.2023. – Стаття подана до друку 24.05.2023