

# Терапевтична ефективність вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у жінок із цервікальною інфекцією ВПЛ високого ризику: ретроспективне спостережне дослідження

Anna Angela Criscuolo, Francesco Sesti, Emilio Piccione, Pasquale Mancino, Elena Belloni, Cetty Gullo, Marco Ciotti

Received: September 28, 2020 / Accepted: December 4, 2020 / Published online: December 26, 2020

Перекладено та адаптовано за матеріалами *Adv Ther* (2021) 38:1202-1211, <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01594-6>  
ORIGINAL RESEARCH

## АНОТАЦІЯ

### Вступ

Вагінальний гель на основі *Coriolus versicolor* використовується для лікування жінок з інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого ризику шийки матки завдяки здатності відновлювати епітелій і нормалізувати вагінальну мікробіоту.

### Методи

Проведено ретроспективне довготривале спостережне дослідження з метою оцінки ефективності та безпеки гелю. Жінок, які використовували вагінальний гель на основі *Coriolus versicolor*, порівнювали з жінками, які не отримували такого лікування. Обидві групи обстежували щодо наявності ВПЛ за допомогою ДНК-тестування, ПАП-тесту (цитології) та кольпоскопії на початку дослідження і через 6 міс.

### Результати

Загалом у дослідження включено 183 жінки з ВПЛ високого ризику (97 – у групі лікування та 86 – у контрольній групі). Через 6 міс. негативні результати ДНК-тесту на ВПЛ отримано у **67,0% жінок у групі лікування вагінальним гелем порівняно з 37,2% у контрольній групі** ( $p < 0,0001$ ).

Крім того:

- **76,1% проти 40,8%** продемонстрували покращення за результатами кольпоскопії ( $p = 0,0005$ );
- **60,9% проти 40,8%** досягли ремісії ( $p = 0,05$ ) (відповідно у групі лікування порівняно з контрольною).

Щодо цитології:

- у **78,5% жінок у групі лікування проти 37,7% у контрольній групі** відзначали покращення;
- **70,8% проти 34,8%** досягли ремісії ( $p < 0,0001$  для обох показників).

За результатами багатофакторного аналізу (з урахуванням віку, тютюнопаління та використання естроген-прогестинних контрацептивів), порівняно з контрольною групою жінки, які використовували гель, мали значно вищу ймовірність:

- елімінації (очищення від) ВПЛ (ВІП 4,81; 95% ДІ [2,43–9,53]);
- ремісії за даними кольпоскопії (ВІП 2,30; 95% ДІ [1,00–5,31]);
- ремісії за результатами цитології (ВІП 5,13; 95% ДІ [2,40–10,96]).

Під час спостереження **побічних ефектів не зафіксовано.**

### Висновки

Використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у пацієток із ВПЛ високого ризику є **безпечним та ефективним**, що підтверджується результатами всіх проведених обстежень.

### Ключові слова:

кольпоскопія, *Coriolus versicolor*, цитологія, ДНК ВПЛ, вірус папіломи людини, вагінальний гель.

## Ключові підсумкові положення

### Навіщо проводилося це дослідження?

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом; доведено, що вона є необхідною умовою розвитку раку шийки матки.

Було оцінено ефективність і безпеку вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* для лікування жінок із ВПЛ високого ризику шийки матки.

### Що було встановлено в дослідженні?

Використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* значно покращило результати:

- ДНК-тестування на ВПЛ;
- цитологічного дослідження;
- кольпоскопії.

Терапія асоціювалася з у **2–5 разів вищою ймовірністю досягнення ремісії або покращення** порівняно з контрольною групою.

Отримані результати свідчать про можливість уникнення більш агресивних методів лікування, зокрема деструктивних та/або хірургічних втручань, у значної частини жінок.

## ВСТУП

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом. Відомо понад 140 генотипів вірусу, з яких близько 40 спричиняють інфекції аногенітальної ділянки [1–4].

Доведено, що інфекція ВПЛ є необхідною умовою розвитку раку шийки матки. Зокрема, 12 типів високого онкогенного ризику спричиняють приблизно 90% випадків цього захворювання [5].

За оцінками, до 80% сексуально активних жінок протягом життя інфікуються будь-яким типом ВПЛ, а понад 50% – типами з високим онкогенним ризиком [6].

Рак шийки матки став першою пухлиною, яку Всесвітня організація охорони здоров'я визнала повністю зумовленою інфекцією [7].

Інші ВПЛ-асоційовані пухлини локалізуються в:

- анальному каналі;
- піхві;
- вульві;
- статевому члені;
- ротоглотці.

ВПЛ є причиною 99% злоякісних пухлин шийки матки, 97% анальних пухлин, 70% пухлин піхви, 47% пухлин статевого члена, 40% пухлин вульви, 47% пухлин ротоглотки та 11% пухлин ротової порожнини [8, 9].

Національні та міжнародні рекомендації визначають підходи до ведення пацієнток із персистуючою інфекцією ВПЛ високого ризику як за наявності, так і за відсутності первікальної інтраепітеліальної неоплазії 1-го ступеня (CIN 1).

Вони передбачають:

- або негайне лікування,
- або тактику «вичікувального спостереження» з регулярним контролем за допомогою цитології та кольпоскопії для оцінки:
  - регресії уражень
  - або їх прогресування до тяжчих форм атипії [10, 11].

Частка спонтанного кліренсу ВПЛ високого ризику без лікування становить приблизно 50%.

З огляду на це:

- у жінок віком до 35 років зазвичай застосовують спостереження;
- у жінок старше 35 років частіше здійснюють консервативне лікування, особливо при:
  - тривалих інфекціях;
    - великих ураженнях;
    - низькій прихильності до регулярного контролю [12].

Роль імунної системи у визначенні регресії або прогресування уражень шийки матки є доведеною [13, 14]. На сьогодні існують ефективні абляційні (руйнівні) або хірургічні методи лікування видимих уражень, спричинених персистенцією ВПЛ [10]. Нещодавно в Європі як медичний виріб був схвалений негормональний вагінальний гель (Papilocare®, Procure Health Iberia, розповсюджується компанією Shionogi, Рим, Італія).

Гель поєднує компоненти з відомими властивостями, як-от:

- зволоження;
- регенерація тканин;

- загоєння;
- відновлення балансу вагінальної мікробіоти (гіалурунова кислота, центела азіійська, алое вера та альфа-глюкан олігосахариди), разом з іншими речовинами, які продемонстрували позитивний вплив як на ураження шийки матки, пов'язані з ВПЛ, так і на елімінацію вірусу:

- *Coriolus versicolor*;
- *Azadirachta indica*;
- карбоксиметил-бета-глюкан [15–17].

Гель виконує функції зволожувача та лубриканта завдяки вираженим гідратувальним властивостям, а також сприяє відновленню атрофованої або пошкодженої слизової оболонки шийки матки та піхви. Однак доказів його ефективності саме при ВПЛ високого ризику наразі недостатньо.

З огляду на це було розроблено пілотне дослідження для оцінки клінічної користі гелю щодо епітелізації та відновлення уражень шийки матки.

Метою дослідження була оцінка ефективності й безпеки гелю як засобу для відновлення епітелію у жінок із ВПЛ високого ризику з нормальною або патологічною цитологією.

Результати лікування порівнювали з результатами у жінок, які не отримували такої терапії.

## МЕТОДИ

Проведено ретроспективне довготривале спостережне дослідження за участю жінок, які звернулися до клініки кольпоскопії та первіковагінальної патології університетської лікарні Tor Vergata (Рим, Італія) у період із жовтня 2017 р. до липня 2018 р.

Дослідження схвалене Незалежним етичним комітетом фонду поліклініки Tor Vergata (протокол № 167/19). Усі учасниці підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усі процедури проводилися відповідно до етичних стандартів комітету з досліджень за участю людей (як на інституційному, так і на національному рівнях), а також відповідно до Гельсінської декларації 1975 р. (у редакції 2008 р.).

Критерії включення: жінки віком від 18 до 49 років із позитивним результатом тесту на ДНК ВПЛ високого онкогенного ризику (HR HPV), а також із нормальною або патологічною цитологією шийки матки (атипові плоскі клітини невизначеного значення (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS), плоскоклетинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (low grade squamous intra-epithelial lesion – LSIL) та плоскоклетинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL)).

Критерії виключення: інші інфекції, що передаються статевим шляхом, вроджений або набутий імунodefіцит, вагітність, а також ураження CIN 2 або CIN 3. CIN 2 та CIN 3 були виключені, оскільки пацієнтки з такими ураженнями зазвичай підлягають проведенню конізації.

Усі учасниці проходили ДНК-тестування на ВПЛ, цитологічне дослідження шийки матки (ПАП-тест) та кольпоскопію на вихідному рівні та через 6 міс.

Жінок, які використовували вагінальний гель на основі *Coriolus versicolor*, порівнювали з жінками, які його не отримували, відповідно до рекомендацій Італійського

товариства кольпоскопії та патології шийки матки й піхви (SICPCV), а також з урахуванням доступності засобу на ринку на початковому етапі дослідження.

Схема використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* передбачала введення 1 канюлі на добу протягом 21 послідовного дня в 1-й міс. терапії; надалі – по 1 канюлі через день (за винятком періоду менструації) протягом наступних 2 міс.

Для цитологічного дослідження шийки матки екто- та ендоцервікальні клітини отримували за допомогою шпателя Айре та цитоцітки відповідно. Отриманий матеріал наносили на дві окремі ділянки предметного скла, фіксували методом спреї-фіксації та направляли до патологоанатомічного відділення для дослідження. Мазки класифікували відповідно до системи Бетесда (2001): негативний результат щодо інтраепітеліального ураження, ASCUS, ASC-N (атипові плоскі клітини, при яких не можна виключити плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня), LSIL та HSIL [18].

Для виявлення ДНК ВПЛ і типування клітин шийки матки, отриманих із перехідної зони, зразки суспендували в розчині PreservCyt (Hologic, Marlborough, MA, США) та зберігали при кімнатній температурі відповідно до інструкцій виробника до моменту аналізу. Далі аліквоту об'ємом 5 мл переносили в пробірку для забору матеріалу та центрифугували при 1200 об/хв протягом 5 хв. Надосадову рідину видаляли, а осад ресуспендували в 1 мл буфера перед екстракцією ДНК на екстракторі eMAG™ (BioMérieux, Марсі-л'Етуаль, Франція). Виявлення та типування ВПЛ виконували за допомогою набору Auplex™ II HPV28 Detection kit (Seegene, Сеул, Південна Корея) [19].

### Статистичний аналіз

Оскільки це пілотне дослідження, формальний розрахунок розміру вибірки не проводився. До аналізу включали всіх послідовно відібраних пацієнок, які відповідали критеріям включення. Виконували описовий статистичний аналіз; результати наведено як середнє  $\pm$  стандартне відхилення для безперервних змінних та у вигляді відсотків для категоріальних змінних. Для порівняння вихідних характеристик між двома групами застосовували критерій Манна – Уїтні та  $\chi^2$  (хі-квадрат); за потреби використовували точний критерій Фішера.

Ефективність лікування оцінювали через 6 міс. за такими показниками: результат ВПЛ-тесту (негативний, часткова негативізація, позитивний), кольпоскопія (негативна, ектопія, позитивна) та цитологія (негативна, ASCUS, LSIL, HSIL). Для кожної кінцевої точки визначали частку жінок із негативним результатом тесту (тобто елімінацією/ремісією), а також частку пацієнок із щонайменше одним ступенем покращення (наприклад, перехід цитології з LSIL до ASCUS через 6 міс.).

Для кожної кінцевої точки визначали розподіл пацієнок за результатами тестів на вихідному рівні та через 6 міс. в обох групах із побудовою відсоткових гістограм.

Багатофакторний аналіз, скоригований за вихідними характеристиками (вік, тютюнопаління та попереднє та/або поточне застосування естроген-гестагенних оральних контрацептивів), застосовували для оцінки ймовірності ремісії та покращення, асоційованих із терапією, порівня-

### Результати дослідження пацієнок обох груп через 6 міс.

	Контрольна група (без лікування)	Група вагінального гелю на основі <i>Coriolus versicolor</i>	p-значення
<b>n</b>	86	97	
<b>Тест на ВПЛ, n (%)</b>			
Негативний	32 (37,2)	65 (67,0)	<b>&lt; 0,0001</b>
Часткова негативізація	0 (0,0)	3 (3,1)	
Позитивний	54 (62,8)	29 (29,9)	
<b>Кольпоскопія, n (%)</b>			
Негативна	48 (55,8)	77 (79,4)	<b>&lt; 0,0001</b>
Фаза реепітелізації	0 (0,0)	8 (8,3)	
Ектопія	0 (0,0)	4 (4,1)	
Позитивна	38 (44,2)	8 (8,3)	
<b>Цитологія, n (%)</b>			
Негативна	41 (47,7)	75 (77,3)	<b>0,0002</b>
ASCUS	19 (22,1)	11 (11,4)	
LSIL	25 (29,0)	10 (10,3)	
HSIL	1 (1,2)	1 (1,0)	

но з контрольною групою для кожного досліджуваного показника. Результати наведено у вигляді відношення шансів (ВШ) та 95% довірчих інтервалів (ДІ).

Також оцінювали частоту небажаних явищ (adverse events).

Статистично значущим вважали значення при  $p < 0,05$ . Статистичний аналіз виконували з використанням програмного пакета для соціальних наук SPSS для Windows, версія 5.0 (SPSS, Чикаго, Іллінойс, США).

### РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження включено 183 жінки, з яких 97 отримували лікування гелем, а 86 становили контрольну групу.

Через 6 міс. тест на ДНК ВПЛ став негативним у 37,2% жінок контрольної групи та у 67,0% жінок, які отримували лікування (таблиця) ( $p < 0,0001$  між групами); додатково серед пролікованих жінок у 3,1% спостерігалася часткова негативізація (таблиця).

Частка жінок із негативним результатом кольпоскопії зросла з 43,0% на вихідному рівні до 55,8% через 6 міс. у контрольній групі та з 52,6% до 79,4% у жінок, які використовували гель на основі *Coriolus versicolor* ( $p < 0,0001$  між групами через 6 міс.). Серед пролікованих жінок з ектопією у 8,3% відзначався етап реепітелізації (таблиця).

Частка жінок із нормальною цитологією зросла з 19,8% на вихідному рівні до 47,7% через 6 міс. у контрольній групі та з 33,0% до 77,3% у групі лікування (таблиця) ( $p < 0,0001$  між групами через 6 міс.).

Після виключення пацієнок із негативними результатами на початку дослідження було проаналізовано показники ремісії та покращення через 6 міс. порівняно з вихідними даними кольпоскопії та цитології; результати наведено на рисунку.

Через 6 міс. 76,1% жінок, які отримували лікування, проти 40,8% у контрольній групі відзначали покращення за результатами кольпоскопії ( $p = 0,0005$ ), тоді як ремісію спостерігали у 60,9% проти 40,8% пацієток відповідно ( $p = 0,05$ ).

Щодо цитології, через 6 міс. покращення відзначалося у 78,5% жінок у групі лікування проти 37,7% у контрольній групі, а ремісія – у 70,8% проти 34,8% відповідно ( $p < 0,0001$  для обох порівнянь між групами).

Жінки, які отримували лікування, мали у 2,26–6,02 раза вищу ймовірність покращення або ремісії за різними діагностичними показниками порівняно з контрольною групою.

У багатофакторному аналізі, порівняно з контрольною групою, жінки, які отримували гель Papilocare®, демонстрували:

- за результатами ДНК-тесту на ВПЛ – майже у 5 разів вищу ймовірність елімінації вірусу (ВШ 4,81; 95% ДІ [2,43–9,53]) та у 5 разів вищу ймовірність покращення (ВШ 5,28; 95% ДІ [2,67–10,44]);
- за даними кольпоскопії – у 2 рази вищу ймовірність ремісії (ВШ 2,30; 95% ДІ [1,00–5,31]) та у 4 рази вищу ймовірність покращення (ВШ 4,61; 95% ДІ [1,87–11,38]);
- за даними цитології – у 5 разів вищу ймовірність ремісії (ВШ 5,13; 95% ДІ [2,40–10,96]) та у 7 разів вищу ймовірність покращення (ВШ 7,12; 95% ДІ [3,16–16,04]).

Вік також був статистично значуще асоційований із вірусною елімінацією або покращенням за результатами тесту на ДНК ВПЛ: зі збільшенням віку спостерігалось зниження ймовірності ремісії або покращення.

Жодних небажаних явищ зареєстровано не було, і жодна з груп не застосовувала супутньої ад'ювантної терапії (наприклад, лубрикантів) протягом періоду спостереження.

## ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено чіткий позитивний ефект вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* на процес епітелізації екзоцервіксу. Схема лікування передбачала викорис-

тання засобу протягом 21 послідовного дня в 1-й міс. терапії, а надалі – через день протягом наступних 2 міс.

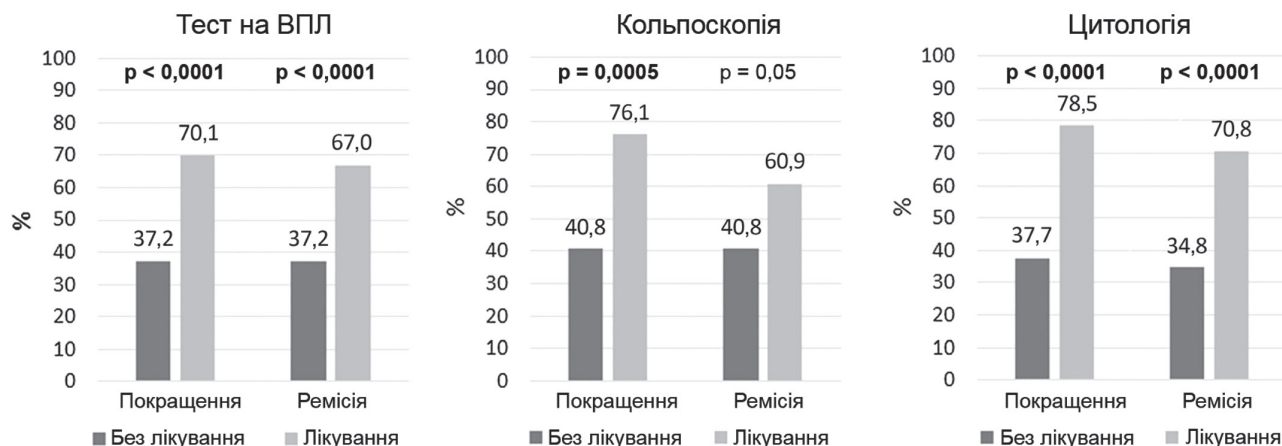
Наприкінці 6-місячного періоду спостереження серед жінок контрольної групи частка осіб зі спонтанним покращенням або ремісією становила від 34,8% до 40,8% залежно від методу скринінгу. Натомість у групі лікування понад дві третини жінок досягли ремісії ВПЛ-інфекції за результатами тесту на ДНК ВПЛ, а від 60,9% до 78,5% продемонстрували ремісію або покращення за даними різних методів скринінгу.

Багатофакторний аналіз показав, що терапія гелем на основі *Coriolus versicolor* асоціювалася з у 2–7 разів вищою ймовірністю досягнення ремісії або покращення порівняно з контрольною групою.

Раніше в іншому пілотному дослідженні оцінювали ефект 12-денного курсу використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у 21 жінки; продемонстровано його позитивний вплив на епітелізацію слизової оболонки шийки матки [20]. Зокрема спостерігалися реепітелізація шийки матки у ВПЛ-позитивних жінок, нормалізація низькоступеневих уражень шийки матки, покращення вагінального дисбіозу з посиленням природних механізмів вагінального імунітету, а також елімінація вірусу через 6 міс. лікування [21–27]. Ці результати свідчать про можливість уникнення більш агресивних методів лікування, зокрема деструктивних та/або ексцизійних втручань, у значній частині жінок.

Попередні публікації підтверджують зволожувальну та реепітелізуювальну дію основних компонентів вагінального гелю. *Coriolus versicolor* та бета-глюкан інкапсульовані в ніосоми та фітосоми, що забезпечує їх ефективне проникнення до базальних шарів епітелію шийки матки. Гель має таргетну дію та сприяє реепітелізації зони трансформації шийки матки (тобто ділянки, де відбувається інтеграція ВПЛ), запобігаючи формуванню та прогресуванню цервікальних інтраепітеліальних уражень [20, 28].

Щодо властивостей вагінального гелю Papilocare®, у низці досліджень описано позитивні ефекти речовин, що входять до його складу, на процес реепітелізації, відновлення балансу вагінальної мікробіоти, а також вплив



**Частка пацієток із ремісією та покращенням стану через 6 міс. залежно від методу діагностики (пацієтки з негативним результатом на початку дослідження не враховувалися)**

на імунну систему та елімінацію ВПЛ [29–34]. Зокрема, повідомлялося про тканинно-регенеративний ефект *Centella asiatica*, а також реепітелізувальні властивості *Azadirachta indica* у кількох дослідженнях [20, 32, 35]. Реепітелізація у зоні трансформації шийки матки може перешкоджати проникненню вірусу в клітини.

Позитивний вплив на вагінальну мікробіоту також описано Palacios et al. [20], а відновлення вагінального мікроекосистемного балансу розглядається як фактор захисту від ВПЛ-інфекції [36].

### ВИСНОВКИ

У цьому proof-of-concept дослідженні, проведеному серед жінок із високим ризиком ВПЛ (HR HPV), використання вагінального гелю Papilocare® на основі

*Coriolus versicolor* статистично значуще покращувало результати тестування на ВПЛ, цитологічного дослідження та кольпоскопії, що узгоджується з найновішими опублікованими даними.

Це пілотне дослідження, повністю засноване на рутинному клінічному досвіді використання гелю на основі *Coriolus versicolor* порівняно з відсутністю лікування. Отримані виражені позитивні ефекти потребують підтвердження у належно спланованих рандомізованих подвійно сліпих клінічних дослідженнях для усунення можливих похибок, пов'язаних із ретроспективним дизайном дослідження.

Водночас новизна отриманих даних і наявність значних клінічних ефектів нового терапевтичного підходу заслуговують на подальше наукове вивчення.

*Список використаної літератури знаходиться в редакції*