

## Клиническая эффективность препарата гепон при лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом

Марченко Л.А., Лушкова И.П., Шуршалина А.В.

*ГУ Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва*

За последние 20 лет во многих странах мира растет заболеваемость генитальным герпесом (ГГ), вызванным вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ2) и в меньшей степени ВПГ 1 типа (ВПГ1) [18, 20]. Медико-социальная значимость проблемы связана не только с ростом заболеваемости, серьезными осложнениями ГГ и снижением качества жизни больных, но и с потенциальным риском заражения половых партнеров, трудностью контроля за передачей инфекции, особенно при бессимптомных и атипичных формах заболевания [23, 24,26].

### Эпидемиология генитального герпеса

В результате проведенного анализа 2500 работ, полученных из исследовательской базы института научной информатики в Филадельфии (Referent Manager), определена специфическая для возраста и пола распространенность ВПГ1- и ВПГ2-инфекций с учетом географической области и изученной популяции на 2002 г. Из анализа следует, что частота распространенности ВПГ-инфекции варьирует от 0 % случаев в Азии (Сирия) до 80 % в Южной Африке (80 %), составляя в Европе до 35 %, в России - около 20 %.

Анализ заболеваемости ГГ в Российской Федерации и Москве с 1994 по 2000 г. показал, что за указанный период число случаев ГГ увеличилось в РФ в 1,8 раза (с 7,4 до 13,0 на 100 тыс. населения), а в Москве – в 4,6 раза (с 11,0 до 50,6 на 100 тыс. населения). За весь учетный период заболевание (в процентном исчислении) чаще регистрировалось в возрастных группах 20-29 лет (41,9-47,7 % в РФ и 41,0-46,9 % в Москве) и 30-39 лет (24,2-29,4 % в РФ и 26,4-39,5 % в Москве). Вместе с тем при оценке заболеваемости по интенсивным показателям на первое место вышла группа женщин 18-19 лет, в которой максимальный показатель заболеваемости ГГ по РФ достиг 93,0 случая (1999), в Москве – 247,7 случаев (2000) на 100 тыс. населения данного пола и возраста [9, 12].

В 1995–2000 гг. ГГ регистрировался у женщин чаще, чем у мужчин, по всем возрастным группам, причем как по абсолютным числам, так и по интенсивному показателю.

В зависимости от клинической картины ГГ различают первичный эпизод инфекции и ее рецидивирующее течение. Наиболее опасными считаются атипичная форма герпеса и бессимптомный (нераспознанный) ГГ, связанный с изменениями в вирусном геноме [5].

Исследования, проведенные в США, показали, что в этой стране ГГ инфицированы примерно 55 млн человек, из которых только 20–25 % осведомлены об этом; еще меньшее число больных получают терапию по поводу заболевания [18]. Это приводит к бесконтрольному распространению вируса и росту заболеваемости ГГ [30]. Эти данные еще раз подтверждают, что асимптомное выделение вируса является важным источником распространения инфекции.

### Этиопатогенез и общие принципы лечения генитального герпеса

Рецидив герпетического заболевания обусловлен реактивацией латентного вируса. Находящийся в латентном состоянии вирус сохраняется в коже, слизистых оболочках и лимфатических узлах. Он может активизироваться в результате воздействия химического, физического, травматического, гормонального и психогенного факторов. Примерно у 5 % здоровых лиц ВПГ содержится в носоглотке, во рту и спинномозговой жидкости. Несмотря на значительный прогресс в разработке противогерпетических препаратов, лечение рецидивирующего ГГ и сегодня связано с большими методическими и практическими трудностями. Это объясняется невозможностью прерывания с помощью биологических и фармакологических методов длительной персистенции ВПГ в организме человека, а также специфическим иммунодефицитом, который формируется у больных рецидивирующим ГГ.

Основными задачами противогерпетической терапии являются: ослабление клинических проявлений инфекции, предупреждение рецидивов и передачи инфекции половому партнеру и новорожденному [14, 17, 25].

Активный поиск противогерпетических препаратов привел к созданию группы аномальных нуклеозидов (ацикловир и его семейство – валацикловир, ганцикловир, пенцикловир, фамцикловир). Однако химиопрепараты в 100 % случаях не препятствуют рецидивированию латентной инфекции; нет данных об их воздействии на иммунный ответ организма; недостаточно сведений о возможности длительного использования этих лекарств и, что особенно важно, существуют определенные ограничения, связанные с их высокой стоимостью [27, 29, 33].

В настоящее время существует два варианта лечения рецидивирующего ГГ с использованием аналогов нуклеозидов: эпизодическая и превентивная (супрессивная) терапия.

Было показано, что при ГГ супрессивная терапия имеет психологическое преимущество перед лечением, проводимым во время обострений [31]. Достижимое в результате назначения супрессивной терапии улучшение качества жизни играет решающую роль в таком вопросе, как оказание помощи больным в преодолении последствий хронической инфекции, передаваемой половым путем, и больные, в конце концов, начинают

активно принимать участие в своем лечении.

Риск передачи ГГ другим лицам является основной проблемой пациентов с диагностированным заболеванием [15, 16]. Хотя в течение последних двух десятилетий в результате приема противовирусных препаратов частота клинических реактиваций ГГ снизилась [20, 22], только недавно было доказано, что ежедневный прием этих лекарственных средства снижает частоту субклинического выделения ВПГ с поверхности слизистой оболочки полового тракта и количества выделяемых вирусов [28, 32].

Известно, что у больных ГГ формируется вторичный иммунодефицит. По данным литературы, рецидив ГГ сопровождается увеличением количества Т-лимфоцитов (CD3+) и CD8+-клеток, иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), числа естественных киллеров (CD16+), В-лимфоцитов (CD 19+), сывороточных уровней IgG и IgM; снижением индуцированной продукции интерферонов с изменением их соотношения. Увеличивается число CD4+-клеток, синтезирующих интерферон-гамма, повышается уровень провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-альфа в соскобе слизистой оболочки цервикального канала, усиливается экспрессия маркеров активации CD25, CD69 и HLA-DR на лимфоцитах периферической крови. В период ремиссии ГГ происходит ряд изменений в системе иммунитета: снижается содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), уменьшается и количество В-лимфоцитов (CD 19+), увеличивается число естественных киллеров (CD 16+), повышается уровень IgG. Кроме того, повышается сывороточный уровень интерферонов и угнетается их индуцированная продукция. В 1,5 раза увеличивается число CD4+ клеток, синтезирующих интерферон-гамма, повышается содержание фактора некроза опухоли-альфа в соскобе слизистой оболочки цервикального канала, усиливается экспрессия маркеров активации на лимфоцитах периферической крови [11].

Пожизненная персистенция ВПГ в организме человека и формирование специфического иммунодефицита, обусловленного дефектами функционирования лимфоцитов и моноцитов, нарушением продукции лимфокинов, делает актуальным вопрос о целесообразности введения в комплекс лечения ГГ препаратов с иммуномодулирующими свойствами [17]. Однако большинство зарубежных специалистов отдают предпочтение противовирусной химиотерапии, так как применение иммуномодулирующих препаратов, по их мнению, нецелесообразно из-за отсутствия общепризнанной концепции иммунодефицита, возникающего при ГГ.

Отечественные специалисты [7, 8, 10] считают правомочным использование иммуномодулирующих средств с целью блокады персистенции вируса. При этом отмечается, что иммуномодуляторы должны применяться после предварительного изучения количества и функционального резерва клеток-мишеней иммунной системы, так как ограничение иммунного ответа, вызванное специфическим иммунодефицитом, не может быть преодолено слабым неспецифическим стимулом. Наиболее перспективным им представляется сочетание или последовательное использование химиопрепаратов и иммунотерапии.

Цель иммуномодуляции – изменить (чаще усилить) иммунный ответ больного, желательный специфический, а в нашем случае – противогерпетический. Однако такого рода препараты еще не разработаны, поэтому врачи назначают универсальные иммуномодуляторы. Этим термином в России обозначают природные вещества и большое число лекарственных средств, которые в лабораторных тестах проявляют способность изменять активность некоторых клеток иммунной системы – например, усиливать образование антител, пролиферацию клонов клеток, стимулировать выработку интерферонов и т. д.

Иммуномодуляторы представлены тремя классами препаратов:

- эндогенными цитокинами (интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, фактор активации макрофагов, фактор некроза опухоли, эритропоэтины и др.);
- экзогенными иммуномодуляторами естественного происхождения (вирусы, микроорганизмы, их эндотоксины, липополисахариды, глюканы и биологически активные вещества);
- синтетическими высоко- и низкомолекулярными препаратами (поверхностно-активные вещества (адаптогены), производные пирана, имидазола, флуореона, фосфорорганические соединения и т. д. – всего более тысячи).

## Материалы собственного исследования

В нашем исследовании при лечении рецидивирующего ГГ применялся препарат Гепон в виде монотерапии (перорально и наружно). Активным компонентом препарата является синтетический тетрадекапептид Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu. Воздействуя на клетки человека, Гепон изменяет спектр синтезируемых клетками цитокинов. Новый состав цитокинов определяет высокую устойчивость клеток человека к инфекциям. Это доказано в культурах клеток человека, инфицированных *in vitro* ВПГ1, ВПГ2 и вирусом гепатита С (Атауллаханов Р.И. и соавт., 2002).

Повышая функциональную активность клеток иммунной системы, Гепон активизирует иммунную защиту организма. В частности, он индуцирует продукцию интерферонов-альфа, -бета, -гамма, активизирует нейтрофильные гранулоциты, привлекает моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливает синтез антител против антигенов инфекционной природы. Препарат значительно повышает эффективность иммунной защиты от инфекций, включая вирусные. У больных с ослабленным иммунитетом Гепон частично или полностью восстанавливает количество иммунокомпетентных клеток в истощенных популяциях лейкоцитов и лимфоцитов, повышает ослабленные функции отдельных звеньев иммунитета и иммунной системы в целом.

Гепон легко всасывается со слизистых оболочек, и поэтому с его помощью можно эффективно активировать местный иммунитет, а точнее – эффективно повышать способность тканей к защите от инфекции и к регенерации. Гепон подавляет репликацию вирусов в условиях культуры клеток *in vitro*. Это свидетельствует о способности препарата тормозить вирусную инфекцию непосредственно в инфицированных клетках. В условиях организма противовирусное действие Гепона складывается из двух составляющих. Во-первых, препарат прямо тормозит репликацию вируса в инфицированных клетках. Во-вторых, он активизирует

механизмы иммунной защиты от вирусной инфекции: синтез антител, клетки-киллеры, нейтрофилы, моноциты и др. (Учайкин В.Ф., 2003).

Под нашим наблюдением находились 42 женщины с тяжелой формой рецидивирующего ГГ (частота обострений - более 6 раз в год), которые для проведения различных видов терапии были распределены на две группы. Первую группу составили 20 женщин, которые в течение 8 месяцев непрерывно получали валацикловир (Валтрекс) по 500 мг/сут. Во вторую группу вошли 22 женщины, лечение которых проводилось с использованием Гепона.

Средний возраст женщин первой группы составил  $32 \pm 2,4$  года, второй группы –  $28 \pm 1,5$  года ( $p > 0,05$ ), т. е. пациентки были сопоставимы по возрасту. Частота рецидивов ГГ в первой группе в среднем  $0,658 \pm 0,05$  в месяц, во второй -  $0,538 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ). Продолжительность рецидивов ГГ в первой группе –  $5,9 \pm 0,5$  дня, во второй –  $4,8 \pm 0,72$  дня. Средняя длительность ремиссии до лечения в первой группе составляла  $26,5 \pm 7,2$  дня, во второй –  $33,2 \pm 6,2$ . Таким образом, по основным показателям тяжести течения ГГ исследуемые группы были статистически сопоставимы.

Лечение начинали во время обострения ГГ. Препарат назначался перорально и наружно по следующей схеме: внутрь по 1 дозе, ежедневно в течение 3 дней. Непосредственно перед употреблением его растворяли в 3–5 мл воды и принимали утром натощак за 1 час до еды после полоскания полости рта. Раствор Гепона заливали под язык и за щеку на 5 минут, затем не всосавшийся остаток раствора проглатывался. Для местного лечения применялся крем Гепона, содержащий 0,002 г препарата в 6 г кремовой основы. Крем наносили тонким слоем на герпетические очаги поражения кожи 2–3 раза в день (до купирования рецидивов). Для оценки эффективности лечения использовали следующие клинические критерии: продолжительность и тяжесть рецидива, время появления первого рецидива от начала лечения, длительность ремиссии после окончания лечения.

Все пациентки прошли обследование, включавшее осмотр, идентификацию ВПГ (1 или 2 типа) методом поли-меразно-цепной реакции (ПЦР) в отделяемом урогенитального тракта и очагах на месте высыпаний.

У пациенток обеих групп во всех случаях рецидивов ГГ на фоне лечения отмечалось значительное уменьшение числа герпетических элементов, преобладали торпидные формы, уменьшалась выраженность симптоматики и укорачивались сроки разрешения рецидивов по сравнению с периодом до лечения. Условный показатель тяжести течения заболевания в момент рецидива рассчитывали по формуле:

$$\sum n_s m_s,$$

где  $n_s$  – сумма длительности рецидива, помноженная на показатель тяжести рецидива  $m_s$  (в баллах).

Показатель  $m = 1/11 \sum p$ , где  $p$  – выраженность признаков (жалобы или клинические симптомы) в баллах.

Данный модифицированный метод оценки качества жизни и тяжести рецидивов был заимствован нами из работы Борисенко Л.К. (1998) [2].

В первой группе продолжительность леченых рецидивов снизилась по сравнению с их длительностью до лечения более чем в 1,5 раза: с  $5,9 \pm 0,5$  до  $3,8 \pm 0,48$  дней ( $p < 0,05$ ). Показатель тяжести (качественная оценка) рецидива на фоне терапии в среднем составлял  $4,81 \pm 3,5$  балла против  $8,79 \pm 2,8$  балла до лечения. Частота клинических рецидивов ГГ снизилась на фоне терапии более чем в 8 раз: до  $0,08 \pm 0,01$  в месяц по сравнению с  $0,658 \pm 0,05$  в месяц до лечения ( $p < 0,001$ ).

Во второй группе в результате терапии Гепоном продолжительность леченых рецидивов снизилась в 1,5 раза по сравнению с их длительностью до лечения:  $3,2 \pm 0,5$  и  $4,8 \pm 0,72$  дня соответственно, но статистически эти изменения не были достоверны ( $p > 0,05$ ). Показатель тяжести рецидивов на фоне терапии Гепоном составлял в среднем  $5,05 \pm 2,17$  балла против  $8,46 \pm 2,6$  балла до лечения. Однако препарат не оказал значимого влияния на частоту вновь возникающих рецидивов, ремиссии после окончания лечения на протяжении 6 месяцев последующего наблюдения продолжались в среднем  $36,2 \pm 7,2$  дня, что достоверно отличалось от длительности ремиссий в первой группе, которая составляла в среднем  $142,2 \pm 23,5$  дня.

Полученные нами результаты соответствуют данным Шакова И.М., в исследовании которого длительность рецидивов ГГ после проведенного лечения Гепоном по общепринятой схеме также сократилась. При этом в течение первого дня лечения заметно снизилась выраженность манифестных воспалительных проявлений. Частота рецидивов практически не менялась, однако тяжесть последующих рецидивов уменьшалась [1].

Активность Гепона при инфекциях, обусловленных ВПГ1 и ВПГ2, продемонстрирована в опытах *in vitro*, экспериментах на животных и клинических исследованиях. В культуре клеток Vero Гепон в концентрации 6,25 мкг/мл и выше, введенный профилактически за 24 часа до заражения, приводил к 100-кратному снижению титра вируса [1]. По противовирусному действию на модели герпетической инфекции *in vitro* Гепон уступал препарату ацикловиру. В опытах на мышах, зараженных внутривенно ВПГ2 (10ЛД50/мышь), препарат в дозах 0,1 и 1 мкг/мышь оказывал достоверное защитное действие (36%), увеличивая среднюю продолжительность жизни инфицированных животных на 1,9 дня [1].

Данные экспериментальных исследований многократно подтверждены клиническими работами. В исследовании, проведенном на кафедре кожных и венерических болезней Курского государственного медицинского университета, местное применение Гепона в виде крема, наносимого на пораженные участки кожи и слизистой оболочки 5 раз в сутки в течение 5 дней, приводило к исчезновению боли, зуда и жжения у больных ГГ на 3–4 сутки и удлинению ремиссии в 4–5 раз [3]. У пациентов с тяжелыми формами рецидивирующего ГГ ( $n = 16$ ) использовалась модифицированная схема лечения, при которой препарат назначался в дозе 0,002 г 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 дни, положительные результаты лечения были достигнуты во всех случаях [4]. Период наблюдения составил 4 месяца. Рецидив, во время которого начиналась терапия, купировался в течение 2–3 дней, длительность последующих рецидивов уменьшалась до 2–4 дней, продолжительность клинической ремиссии после лечения Гепоном, в отличие от полученных нами

результатов, увеличивалась в среднем в 2,5 раза [4].

Таким образом, из всего вышесказанного следует, что к методам выбора при лечении ВПГ-инфекций различной степени тяжести, помимо терапии аналогами нуклеозидов, можно отнести назначение иммуномодуляторов, например Гепона. Этот препарат является эффективным средством лечения рецидивирующего ГГ, позволяет значительно ускорить эпителизацию и заживление герпетических поражений, уменьшает клинические проявления при последующих рецидивах, однако, согласно полученным нами результатам, не влияет на продолжительность ремиссии.

## Реферат

Клиническая эффективность препарата Гепон при лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом.

В последние 20 лет во многих странах мира растет заболеваемость генитальным герпесом (ГГ), вызванным вирусом простого герпеса. Рассматриваются современные подходы к лечению ГГ, основанные, главным образом, на применении противогерпетических нуклеозидных препаратов (ацикловир, валацикловир и др.). Отмечается, что при ГГ формируется вторичный иммунодефицит, что делает целесообразным использование для его лечения иммуномодуляторов, одним из которых является отечественный препарат Гепон. Приводятся результаты исследования, в котором 42 женщинам с тяжелой формой рецидивирующего ГГ в период обострения проводили лечение валацикловиром или Гепоном (перорально и наружно). Было продемонстрировано, что Гепон является эффективным средством лечения рецидивирующего ГГ, позволяет значительно ускорить эпителизацию и заживление герпетических поражений, а также уменьшает клинические проявления при последующих рецидивах. В то же время в отличие от валацикловира Гепон не влиял на продолжительность ремиссии.

## Литература

1. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., и др. Противовирусная активность пептидного иммуномодулятора "Гепон" при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса типов 1 и 2 // Вопросы вирусологии. 2003. № 5.
2. Борисенко Л.К. Сравнительная терапевтическая и профилактическая эффективность алпи-зарина и ацикловира у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Автореф. дисс. к. м. н. М., 1998.
3. Бибишева Т.В., Сирина Л.В. Иммуномодулятор Гепон для местной терапии герпес-вирусной инфекции.
4. Бибишева Т.В., Сирина Л.В. Лечение рецидивирующего генитального герпеса иммуномодулятором Гепон.
5. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпес-вирусная инфекция / Под ред. Соколовского Е.В. СПб., 2000.
6. Никитина Е.Б., Климова Р.Р., Татищев О.С. и др. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. № 5. С. 55-58.
7. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Инфекции и антимикробная терапия. 2000. Т. 1. № 3. С. 77-80.
8. Посева Т.А., Цукерман В.Г., Шуваева Н.И. Роль герпетической инфекции при эпителиальных дисплазиях шейки матки и опыт их лечения противогерпетическими препаратами // Вопросы вирусологии. 1991. № 6. С. 649.
9. Семенова Т. В., Губанова Е.И., Яцуха М.В., и др. Эпидемиологические аспекты генитального герпеса. Анализ заболеваемости генитальным герпесом в Российской Федерации и в г. Москве за период с 1994 по 1998 г. М., 2000. № 6. С. 26-30.
10. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М., 1986.
11. Шуралина А.В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности // Автореф. дисс. к. м. н. М., 2001.
12. Andersson-Ellstrom A, Svennerholm B, Forssman L Prevalence of antibody, les to herpes simplex virus type 1 and 2, Epstein-Barr virus and cytome-galovirus in teenage girls. Scand J Infect Dis 1995;27:315-18.
13. Barton SA, et al. Guide to the diagnosis and management of Genital Herpes. UK: Prs Wosby-Wolf 1998.
14. Carney O, Ross E, Bunker C A prospective study of the psychological impact on patients with a first episode of genital herpes. Genitourm Med 1994;70:40-45.
15. Corey L, Langenberg AGM, Ashley R, et al. Re-combiant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized, controlled trials. JAMA 1999;282:331-40.
16. Corey L. The medical importance of genital herpes simplex infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France 1997.
17. Corey L, WaldA. New development in the biology of genital herpes. In: Clinical management of Herpes Virus Infections. Eds. S.L. Sacks, S.E. Straus, R.J. Withey, P.O. Griffiths. Netherlands: IOS Press 1995. p. 43-53.
18. Chnstenson B, Bottiger M, Svensson A, et al. A 15 year surveillance study of antibodies to herpes simplex virus type 1 and 2 in a cohort of young girls. J Infect Dis 1992;25:147-54.
19. Douglas Jm, Critchlow C, Benedetti J, et al. A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. N Engl J Med 1984;310:1551-6.
20. Fleming DT, Me Quillan GM, Jonson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 1997;337: 1105-11.
21. Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, et al. Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir: a 5-year benchmark. Arch Dermatol 1993;129:582-7.
22. Goldmeier D, Johnson A, Byrne M, etal. Psychos-ocial implications of recurrent genital herpes simplex virus infections. Genitourm Med 1988;64:327-30.
23. Hashido M, Lee FK, Naihmijs AJ, et al. An epide-miologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan based on type-specific serological assays. Epidemiol Inf 1998;120:179-86.
24. Herpesvirus Infections: New Paradigms for a New Millenium. In: Focus. Adis International. Australia 2000.
25. Mindel A. Pshycological and psychosexual implications of herpes simplex virus infections. Scand J Infect Dis

- 1996;100:27-32.
26. Reitano M, Tyring S, Lang W. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes infection: a large-scale dose range-finding study. *J Inf Dis* 1998;178:603-10.
  27. Sacks SL, Hughes A, Rennie B, Boon R. Famciclo-vir for suppression of asymptomatic and symptomatic recurrent genital herpes shedding: a randomized double-blind, double-dummy, parallel group, placebo-controlled trial. In: Program and abstracts of the 37th interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, September 28-October 1, 1997. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1997: 227. abstract.
  28. Sahjose S, Munoz N, Boseh F. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia. *Int J Cancer* 1994;3:358-63.
  29. Tateishi K, Toh Y, Mmagawa H, Tashiro H. Detection of herpes simplex virus (HSV) in the saliva from 1000 oral surgery outpatients by the poly-merase chain reaction (PCR) and virus isolation. *J Oral Pathol Med* 1994;23:80-84.
  30. Waddell R. Genital HSV infection: long-term approaches for a lifelong disease. *Herpesvirus infections: new paradigms for a new millennium*. P. 10-17.
  31. Wald A, Corey L, Cone R, et al. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women: effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997;99:1092-97.
  32. Whitley RJ, Weber T, Pass R. Herpesvirus infections in pregnancy. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. *Spam* 1999.
  33. Wilson P, Cropper L, Sharp I. Apparent increase in the prevalence of herpes simplex virus type 1 genital infections among women (letter). *Genitourin Med* 1994;70:228.