

## ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-2-10>

### **Дмитро МАЛЬЦЕВ**

член Європейської академії неврології (EAN), член Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), один із засновників та секретар Асоціації фахівців з нейроімунології, імунотерапії та нейрореабілітації (АНІН), кандидат медичних наук, доцент, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Інституту експериментальної і клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, індекс 01004 ([dmaltsev@ukr.net](mailto:dmaltsev@ukr.net))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6615-3072>

### **Dmytro MALTSEV**

Member of the European Academy Of Neurology (EAN), Member of the Ukrainian Society Of Immunology, Allergology and Immunorehabilitation (UTIAI), One of the Founders and Secretary of the Association of Neuroimmunology, Immunotherapy and Neurorehabilitation (ANIN), Candidate of Medical Sciences and Laboratory, Associate Professor of Biology of the Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, postal code 01004 ([Dmaltsev@Ukr.Net](mailto:Dmaltsev@Ukr.Net))

**Бібліографічний опис статті:** Мальцев Д. Порівняльне дослідження ефективності валацикловіру, валганцикловіру та артесунату при хронічних реактивованих ННВ-6- і ННВ-7-інфекціях, асоційованих з синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом. *Психологічне здоров'я*. 2021. Вип. 2 (7). С. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-2-10>

**Bibliographic description of the article:** Maltsev, D. (2021). Porivnialne doslidzhennia efektyvnosti valatsykloviru, valhantsykloviru ta artesunatu pry khronichnykh reaktyvovanykh ННВ-6- і ННВ-7-інфекціях, асоційованих з синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом [Comparative study of the effectiveness of valacyclovir, valganciclovir and artesunate in chronic reactivated ННВ-6- and ННВ-7 infections associated with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis]. *Psychologichne zdorovia – Psychological Health*, 2 (7), 84–92. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-2-10>

### **ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВАЛАЦИКЛОВІРУ, ВАЛГАНЦИКЛОВІРУ ТА АРТЕСУНАТУ ПРИ ХРОНІЧНИХ РЕАКТИВОВАНИХ ННВ-6- І ННВ-7-ІНФЕКЦІЯХ, АСОЦІЙОВАНИХ З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ/МІАЛГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ**

**Анотація. Постановка проблеми.** Наразі встановлено асоціацію синдрому хронічної втоми з реактивованими ННВ-6- і та ННВ-7-інфекціями і продемонстрована користь від застосування противірусних хіміопрепаратів в таких випадках. Хоча хронічні реактивовані ННВ-6- і ННВ-7-інфекції є одними із найпоширеніших герпесвірусних інфекцій в сучасній популяції, наразі проведено обмаль клінічних досліджень з вивчення ефективності противірусних ліків в таких випадках. Тим більше, зовсім не здійснено порівняльних випробувань різних віростатичних хіміопрепаратів при реактивації зазначених вірусних агентів зі стану латентності або персистенції у пацієнтів з синдромом хронічної втоми.

**Формулювання мети дослідження.** Мета - провести порівняння ефективності валацикловіру, валганцикловіру та артесунату при хронічній реактивованій ННВ-6- і ННВ-7-інфекціях, асоційованих з синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Результати цілого ряду контрольованих клінічних досліджень вказують на реактивацію герпесвірусів у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, що підтверджується позитивними результатами ПЛР лейкоцитів крові.

**Матеріали та методи дослідження.** За період з 2015 по 2021 рр. виявлено 192 випадки реактивованої ННВ-7-інфекції, асоційованої з синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом, у дорослих пацієнтів віком від 19 до 42 років. Діагноз реактивованої герпесвірусної інфекції виставляли за результатами ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами ННВ-6 і ННВ-7 (Інститут нейрохірургії НАМН України, відділ нейробіохімії). Валацикловір призначали в дозі 3000 мг на добу, валганцикловір – 900 мг/добу, а артесунат – 100 мг/добу щоденно перорально протягом 3 місяців поспіль. Контрольну групу склали 63 пацієнта з синдромом хронічної втоми, що не приймали противірусних ліків.

Здійснювали щомісячний контроль ПЛР лейкоцитів крові. Вірогідність відмінностей в отриманих результатах оцінювали за параметричним Т-критерієм Ст'юдента з розрахунком показника довірчої ймовірності  $p$  та непараметричним критерієм – числом знаків  $Z$  за Урбахом Ю.В.

**Результати дослідження.** Усунення ДНК HHV-6 і HHV-7 з лейкоцитів крові при застосуванні валацикловіру досягнуто після першого місяця лікування в 26% і 23%, другого – 34% і 28 %, а третього – 37% і 34% випадків відповідно. Негативний результат ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами HHV-6 і HHV-7 при використанні валганцикловіру отримані в 35% і 33% випадків після першого, в 44% і 39% випадків – після другого, в 48% і 45% – після третього місяця терапії відповідно. Натомість в підгрупі пацієнтів, що приймали артесунат, ДНК HHV-6 і HHV-7 була усунена з лейкоцитів крові після першого місяця лікування в 44% і 41%, другого – в 57% і 53%, а третього – в 68% і 63% випадків відповідно. Відмінності в ефективності трьох застосовуваних противірусних препаратів були статистично значущими в усіх кінцевих точках дослідження ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). В будь-якому випадку, залишалось чимало пацієнтів, що виявляли резистентність до усіх апробованих терапевтичних стратегій, що вказує на необхідність застосування більших доз віростатичних препаратів, триваліших курсів лікування і/або комбінованих режимів терапії.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Артесунат є найефективнішим у лікуванні хронічних реактивованих HHV-6 і HHV-7-інфекцій, асоційованих з синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом, у дорослих пацієнтів порівняно з валганцикловіром, що продемонстрував середню силу противірусної дії, та валацикловіром, який виявився найменш ефективним з-поміж досліджуваних препаратів.

**Ключові слова:** полімеразна ланцюгова реакція, герпетичні віруси, лейкоцити крові, віростатична терапія, резистентність до противірусних ліків.

## COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF VALACYCLOVIR, VALGANCICLOVIR AND ARTESUNATE IN CHRONIC REACTIVATED HHV-6- AND HHV-7 INFECTIONS ASSOCIATED WITH CHRONIC FATIGUE SYNDROME / MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS

**Formulation of the problem.** The association of chronic fatigue syndrome with reactivated HHV-6- and HHV-7 infections has been established and the benefits of using antiviral chemotherapeutics in such cases have been demonstrated. Although chronic reactivated HHV-6- and HHV-7 infections are among the most common herpesvirus infections in the current population, there are currently few clinical studies to study the effectiveness of antiviral drugs in such cases. Moreover, no comparative trials of different virostatic chemotherapeutics have been performed in the reactivation of these viral agents from latency or persistence in patients with chronic fatigue syndrome.

**Formulation of the purpose of the study.** The aim is to compare the efficacy of valacyclovir, valganciclovir and artesunate in chronic reactivated HHV-6- and HHV-7 - infections associated with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis.

**Analysis of recent research and publications.** The results of a number of controlled clinical trials indicate the reactivation of herpesviruses in patients with chronic fatigue syndrome, which is confirmed by positive PCR results of blood leukocytes

**Materials and methods of research.** Between 2015 and 2021, 192 cases of reactivated HHV-7 infection associated with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis were identified in adult patients aged 19 to 42 years. The diagnosis of reactivated herpesvirus infection was made by PCR of blood leukocytes with species-specific primers HHV-6 and HHV-7 (Institute of Neurosurgery, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Neurobiochemistry). Valacyclovir was administered at a dose of 3000 mg per day, valganciclovir - 900 mg / day, and artesunate - 100 mg / day daily orally for 3 consecutive months. The control group consisted of 63 patients with chronic fatigue syndrome who were not taking antiviral drugs. Carried out monthly monitoring of PCR of blood leukocytes. The probability of differences in the obtained results was evaluated by the parametric Student's T-test with the calculation of the confidence probability  $p$  and the non-parametric criterion - the number of  $Z$  signs by Urbach Yu.V.

**Research results.** Elimination of HHV-6 and HHV-7 DNA from blood leukocytes with valacyclovir was achieved after the first month of treatment in 26% and 23%, the second – 34% and 28%, and the third – 37% and 34% of cases, respectively. Negative PCR results of blood leukocytes with species-specific primers HHV-6 and HHV-7 when using valganciclovir were obtained in 35% and 33% of cases after the first, in 44% and 39% of cases – after the second, in 48% and 45% - after the third month therapy, respectively. In contrast, in the artesunate subgroup, HHV-6 and HHV-7 DNA was removed from blood leukocytes after the first month of treatment in 44% and 41%, the second in 57% and 53%, and the third in 68% and 63%. % of cases, respectively. Differences in the efficacy of the three antiviral drugs used were statistically significant at all study endpoints ( $p < 0.05$ ;  $Z < Z_{0.05}$ ). In any case, there remained many patients who showed resistance to all tested therapeutic strategies, indicating the need for higher doses of virostatic drugs, longer courses of treatment and / or combination regimens.

**Conclusions and prospects for further research.** Artesunate is the most effective in the treatment of chronic reactivated HHV-6 and HHV-7 infections associated with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis in adult patients compared to valganciclovir, which demonstrated moderate antiviral activity and valacic acid efficacy. of the studied drugs.

**Key words:** polymerase chain reaction, herpes viruses, blood leukocytes, virostatic therapy, resistance to antiviral drugs.

**Вступ. Постановка проблеми.** Синдром хронічної втоми, або міалгічний енцефаломієліт нараз залишається важкою, потенційно інвалідизуючою патологією, що поширена в популяції і погано піддається лікуванню (Bateman L., Bested A.C., Bonilla H.F. et al., 2021; Castro-Marrero J., Zacaes M., Almenar-Pérez E. et al., 2021; Maes, M., Kubera, M., Stoyanova, K., & Leunis, J. C., 2021; Maes, M., Kubera, M., Stoyanova, K.,

& Leunis, J. C., 2021). Одним із досягнень останніх десятиріч у розумінні патогенезу синдрому хронічної втоми є виявлення асоціації цього нейропсихіатричного розладу з реактивованими герпесвірусними інфекціями, особливо – з вірусами герпесу людини 6 і 7 типів (HHV-6- і HHV-7) (Marshall, G. S., Gesser, R. M., Yamanishi, K., et al., 1991; Ablashi, D. V., Eastman, H. B., Owen, C. B., et al., 2000; Halpin, P.,

Williams, M. V., Klimas, N. G., et al., 2017; Ariza, M. E., 2020). Докази такої асоціації ґрунтуються на результатах ПЛР лейкоцитів крові та серологічних тестах, що демонструють імунну відповідь щодо білків вірусу, асоційованих з реактивацією й інтенсивним відтворенням дочірніх популяцій (Patnaik, M., Komaroff, A. L., Conley, E., et al., 1995; Chapenko, S., Krumina, A., Kozireva, S., et al., 2006; Chapenko, S., Krumina, A., Logina, I., et al., 2012; Schreiner, P., Harrer, T., Scheibenbogen, C., et al., 2020; Shikova, E., Reshkova, V., Kumanova, A., et al., 2020; Lee, J. S., Lacerda, E. M., Nacul, L. et al., 2021).

Buchwald D. зі спів. в 1992 році вперше запропонували виділити окрему хворобу, що характеризується персистою слабкістю, неврологічними та імунологічними порушеннями і наявністю ДНК HHV-6 у клітинах крові за даним ПЛР, і відрізнити її від власне синдрому хронічної втоми (Buchwald, D., Cheney, P. R., Peterson, D. L., et al., 1992). В подальшому Masuda A. зі спів. в 2002 році обґрунтували розділення синдрому хронічної втоми на асоційований з інфекцією та неінфекційний варіанти, продемонструвавши, що в першому разі відзначається кращий прогноз хвороби, оскільки пов'язані між собою інфекція та імунна дисфункція можуть бути об'єктом терапевтичних втручань (Masuda, A., Nakayama, T., Yamanaka, T., et al., 2002).

Необхідне проведення додаткових клінічних досліджень з вивчення ефективності противірусних хіміопрепаратів при синдромі хронічної втоми, асоційованому з герпесвірусними інфекціями. Доцільно здійснювати раціонально сплановані порівняльні випробування різних противірусних ліків у разі реактивації різних видів герпесвірусів у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, що дозволить вирішити проблему оптимізації противірусної терапії в окресленій категорії пацієнтів. Проведене нами дослідження, результати якого наведені нижче, спрямоване як на розширення доказової бази ефективності специфічних противірусних хіміопрепаратів у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, асоційованим з герпесвірусними інфекціями, так і на пошук шляхів підвищення результативності лікувальних втручань в таких випадках за рахунок порівняння ефективності застосування різних лікарських засобів з відмінними механізмами противірусної дії.

**Формулювання мети дослідження.** Мета – провести порівняння ефективності валацикловіру, валганцикловіру та артезунату при хронічній реактивованій HHV-6 і HHV-7-інфекціях, асоційованих з синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Результати цілого ряду контрольованих клінічних досліджень вказують на реактивацію герпесвірусів у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, що під-

тверджується позитивними результатами ПЛР лейкоцитів крові (Di Luca, D., Zorzenon, M., Mirandola, P. et al., 1995; Ablashi, D. V., Eastman, H. B., Owen, C. B., et al., 2000; Chapenko, S., Krumina, A., Kozireva, S., et al., 2006; Chapenko, S., Krumina, A., Logina, I., et al., 2012). Інша група досліджень демонструє аномальну імунну відповідь щодо активаційних білків вірусу, експресія яких асоційована з активним відтворенням вірусних частинок в організмі людини (IgM, IgG до EA, або p41/38 та IgG до dUTPaзи HHV-6) (Marshall, G. S., Gesser, R. M., Yamanishi, K., et al., 1991; Patnaik, M., Komaroff, A. L., Conley, E., et al., 1995; Halpin, P., Williams, M. V., Klimas, N. G., et al., 2017).

Результати нещодавнього мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, підготовленого Mozhgani S.H. зі спів., підтверджують асоціацію HHV-6 і синдрому хронічної втоми у людей і вказують на суттєве зростання ризику розвитку зазначеної нейропсихіатричної патології при реактивації вірусу із латентного або персистою стану в організмі пацієнта (Mozhgani, S. H., Rajabi, F., Qurbani, M., et al., 2021). Відповідно до цього, здійснювалися спроби апробації специфічного противірусного лікування для пригнічення репродуктивної активності реактивованого герпесвіруса і досягнення покращення з боку психічного і фізичного статусів пацієнтів, що страждають на синдром хронічної втоми. Наразі успішно пройшли контрольовані клінічні дослідження у пацієнтів з синдромом хронічної втоми такі агенти як валацикловір (Lerner, A. M., Beqaj, S. H., Deeter, R. G., & Fitzgerald, J. T., 2007; Henderson, T. A., 2014), валганцикловір (Kogelnik, A. M., Loomis, K., Hoegh-Petersen, M., et al., 2006; Watt, T., Oberfoell, S., Balise, R., et al., 2012; Montoya, J. G., Kogelnik, A. M., Bhangoo, M., et al., 2013) та цидофовір (Gottschalk, G., Barao, I., & Peterson, D., 2013). Ці віростатичні хіміопрепарати із групи ациклічних аналогів нуклеозидів блокують елонгацію вірусної ДНК при відтворенні дочірніх популяцій патогена шляхом вбудовування в полінуклеотидний ланцюг дефектних нуклеотидів. Результати проведених контрольованих клінічних досліджень вказують не тільки на здатність апробованих специфічних протигерпетичних хіміопрепаратів пригнічувати репродуктивну активність реактивованих герпесвірусів, однак і покращувати загальний стан респондентів, зменшуючи клінічні прояви синдрому хронічної втоми і суттєво розширюючи діапазон соціальної адаптації пацієнта.

Останнім часом з'явилися клінічні повідомлення про ефективність артезунату, протималарійного препарату на основі артемізіну (Tadimirwa, R., Omar, S., Brown, J. M., & Kalla, I. S., 2020), при герпесвірусних інфекціях людини (Milbradt, J., Auerochs, S., Korn, K., et al., 2009; Raffetin, A., Bruneel, F., Roussel, C., et al., 2018). Механізм противірусної дії цього аген-



ту вбачають переважно у виразному пригніченні негайного раннього синтезу вірусних білків капсиду, а не в блокаді елонгації ланцюга ДНК, як у ациклічних аналогів гуанозину (Auerbachs, S., Korn, K., Marschall, M., et al., 2011). Також вказують, що під впливом артесунату чутливі до вірусу клітини організму людини зменшують здатність до відтворення вірусних часток (Roy, S., Karoor, A., Zhu, F., et al., 2020). Необхідно порівняти ефективність артесунату з альтернативним комплексним механізмом віростатичного ефекту, що включає дію на мультирезистентні штами (Sellar, R. S., Ward, K. N., Thomson, K. J., & Peggs, K. S., 2012) та хромосомно-інтегровані форми (Kumaran, U, Gaonkar, S, Chaudhuri, M., et al., 2021) герпесвірусних інфекцій, з традиційними препаратами на основі ациклічних аналогів гуанозину, що впливають лише на обмін нуклеїнових кислот вірусу і мають обмежену клінічну ефективність (Lerner, A. M., Beqaj, S. H., Deeter, R. G., & Fitzgerald, J. T., 2007).

Хоча хронічна реактивовані HHV-6- і HHV-7-інфекції є одними з найпоширеніших герпесвірусних інфекцій в сучасній популяції, наразі проведено обмаль клінічних досліджень з вивчення ефективності противірусних ліків в таких випадках. Тим більше, зовсім не здійснено порівняльних випробувань різних віростатичних хіміопрепаратів у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, у яких відзначаються ознаки реактивації HHV-6- і HHV-7, результати яких могли б пролити світло на шляхи оптимізації лікувальних стратегій в таких випадках.

**Матеріали та методи дослідження.** Представлене дослідження є ретроспективним аналізом результатів лікування герпесвірусних інфекцій, що містилися в медичних картках пацієнтів з синдромом хронічної втоми. В ході роботи використані дані за період з 2015 по 2021 рр., що включають 192 випадки реактивованої HHV-6- і HHV-7-інфекції, асоційованої з синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом, у дорослих пацієнтів віком від 19 до 42 років (121 чоловік і 61 жінка). Пацієнти отримували медичну допомогу на базі Інституту імунології та алергології та Інституту експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Діагноз синдрому хронічної втоми виставляли за відомими критеріями US Centers for Disease Control and Prevention. Діагноз реактивованої HHV-6- і HHV-7-інфекції визначали за результатами ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами цих вірусів (Інститут нейрохірургії НАМН України, відділ нейробіохімії). Реактивована HHV-6-інфекція була діагностована у 93 пацієнтів (48% випадків), а реактивована HHV-7-інфекція – у 145 пацієнтів (76% випадків). Відповідно до цього мікстинфекція (HHV-6+ HHV-7) відзначалася у 46 пацієнтів (24%

випадків). Всі ці пацієнти склали досліджувану групу (ДГ).

Валацикловір пацієнтам ДГ призначали в дозі 3000 мг на добу (по 1000 мг тричі на добу) (68 пацієнтів), валганцикловір – 900 мг/добу (по 450 мг двічі на добу) (64 пацієнти), а артесунат – 100 мг/добу (по 50 мг двічі на добу) (60 пацієнтів) щоденно перорально протягом 3 місяців поспіль. Здійснювали щомісячний контроль ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами HHV-6 і HHV-7 протягом періоду спостереження для оцінки поточної вірусної активності протягом курсу апробованого противірусного лікування.

У контрольну групу (КГ) увійшли 63 пацієнтів з синдромом хронічної втоми подібного вікового і гендерного розподілу до ДГ, у яких відзначалися реактивовані HHV-6- і HHV-7-інфекції за результатами ПЛР лейкоцитів крові. Ці особи не приймали жодних противірусних ліків. Пацієнтам КГ також здійснювали щомісячний контроль ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами HHV-6 і HHV-7 протягом 3 місяців поспіль для оцінки поточної вірусної активності протягом природнього перебігу інфекції в організмі пацієнта.

*Статистичну обробку* отриманої інформації проводили методами структурного та порівняльного аналізів. Для вивчення розподілу варіант у варіаційному ряді використовували тест Shapiro-Wilk. Вірогідність відмінностей в отриманих результатах оцінювали за параметричним Т-критерієм Ст'юдента з розрахунком показника довірчої ймовірності  $p$  та непараметричним критерієм – числом знаків  $Z$  за Урбахом Ю.В. Вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$  і  $Z < Z_{0,05}$ . Для проведення статистичних розрахунків користувалися програмою Microsoft Excel.

Дослідження виконувалося як фрагмент науково-дослідної роботи на замовлення МОЗ України (№ держреєстрації 0121U107940).

*Лімітацією даного клінічного дослідження* є ретроспективний аналіз отриманих даних, а не проспективний характер випробування. Однак достатня кількість учасників, ретельне ведення медичної документації, максимальна стандартизація лікувальних втручань і точок контролю дозволяє вважати отримані дані достатньо інформативними для формулювання адекватних висновків, на підставі яких можуть бути сплановані проспективні випробування.

*Етичні питання* в процесі дослідження вирішувалися дотриманням інформованої згоди та інших принципів біоетики.

**Результати дослідження.** Всі апробовані противірусні препарати (валацикловір, валганцикловір, артесунат) призводили до пригнічення вірусної репродукції в лейкоцитах крові за результатами ПЛР як у випадку реактивації HHV-6, так і при

реактивованій HHV-7-інфекції, модифікуючи природній перебіг герпесвірусних інфекцій, на що вказують результати порівняння даних ДГ і КГ у всіх точках контролю протягом курсу терапії ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ) (рис. 1, 2, 3). Так, негативні результати ПЛР лейкоцитів крові у осіб ДГ в кінці періоду спостереження отримані в разі реактивації HHV-6-інфекції при застосуванні валацикловіру – в 44%, валганцикловіру – 57%, артесунату – в 68%, а в аналогічних пацієнтів, які не приймали противірусних ліків, лише у 8% випадках ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ) (рис. 1).

Відповідно до цього, усунення ДНК HHV-7 із лейкоцитів крові за результатами ПЛР у пацієнтів ДГ досягнуто при прийомі валацикловіру – в 41%, валганцикловіру – в 53%, артесунату – в 63%, тоді як серед осіб КГ – лише у 7% випадків ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Виразний модифікуючий вплив апробованих проти-

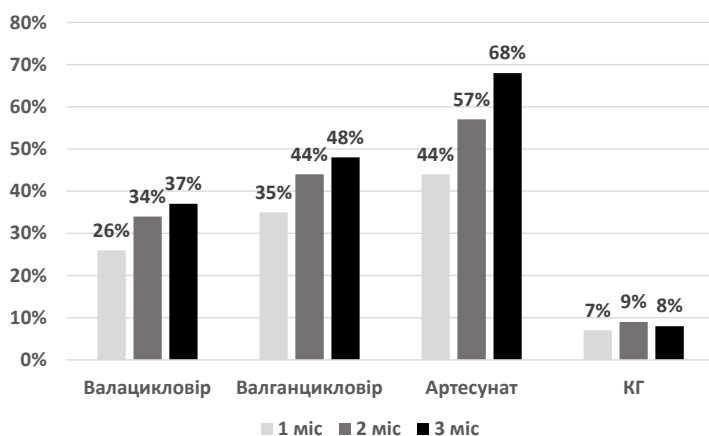
вірусних ліків на перебіг HHV-6- і HHV-7-інфекцій у пацієнтів з синдромом хронічної втоми порівняно з природним перебігом інфекційного процесу наочно подано на рис. 3. Всі апробовані противірусні ліки також були ефективними як у разі HHV-6- і HHV-7-моноінфекцій, так в підгрупі пацієнтів з мікстинфекцією, про що свідчать дані порівняння ДГ і КГ ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Для всіх апробованих противірусних препаратів було характерний спільний профіль терапевтичної дії, який полягав прогресивному зростанні кількості відповідей в кожній наступній точці контролю, однак з поступовим скороченням величини приросту кількості випадків негативних результатів ПЛР лейкоцитів крові по мірі продовження курсу терапії (рис. 3). Водночас, апробовані противірусні ліки відрізнялися між собою за ефективністю, демонструючи різну силу терапевтичної дії щодо пригнічення вірусної репродукції в лейкоцитах крові.

Усунення ДНК HHV-6 з лейкоцитів крові при застосуванні валацикловіру досягнуто після першого місяця лікування в 26%, другого – 34%, а третього – 37% випадків. Негативний результат ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами HHV-6 при використанні валганцикловіру отримані в 35% випадків після першого, в 44% випадків – після другого, в 48% – після третього місяця терапії. Натомість в підгрупі пацієнтів, що приймали артесунат, ДНК HHV-6 була усунена з лейкоцитів крові після першого місяця лікування в 44%, другого – в 57%, а третього – в 68% випадків.

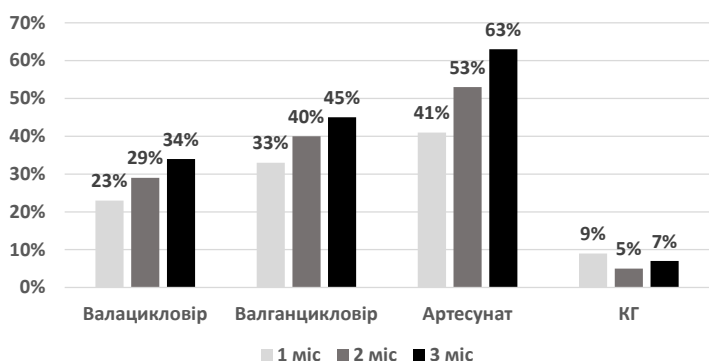
Усунення ДНК HHV-7 з лейкоцитів крові при застосуванні валацикловіру досягнуто після першого місяця лікування в 23%, другого – 29%, а третього – 34% випадків. Негативний результат ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами HHV-7 при використанні валганцикловіру отримані в 33% випадків після першого, в 40% випадків – після другого, в 45% – після третього місяця терапії. Натомість в підгрупі пацієнтів, що приймали артесунат, ДНК HHV-7 була усунена з лейкоцитів крові після першого місяця лікування в 41%, другого – в 53%, а третього – в 63% випадків.

Відмінності в ефективності трьох застосовуваних противірусних препаратів в ДГ були статистично значущими в усіх точках контролю як в цілому при порівнянні результатів лікування HHV-6- та HHV-7-інфекцій, так і при порівнянні даних підгруп HHV-6- і HHV-7-моноінфекцій та мікстинфекції ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ).

Хоча кількість повних відповідей при хронічній реактивованій HHV-6-інфекції на



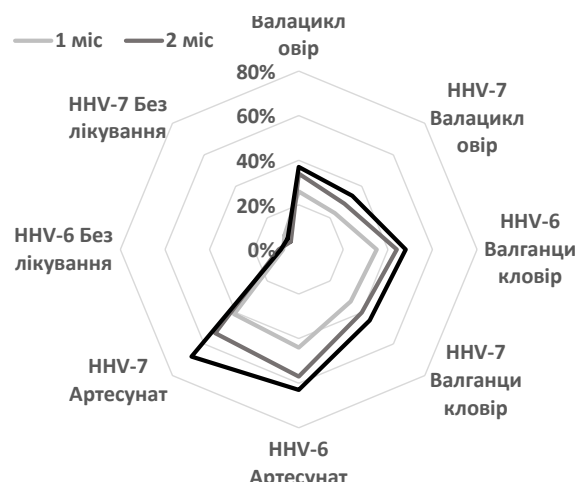
**Рис. 1. Динаміка питомої ваги повних відповідей на терапію за допомогою різних апробованих противірусних препаратів при хронічній реактивованій HHV-6-інфекції в групах спостереження протягом курсу лікування**



**Рис. 2. Динаміка питомої ваги повних відповідей на терапію за допомогою різних апробованих противірусних препаратів при хронічній реактивованій HHV-7-інфекції в групах спостереження протягом курсу лікування**

кожен апробований противірусний препарат була дещо вищою в кожній точці контролю у порівнянні з ННВ-7-інфекцією, статистично вірогідної різниці в отриманих результатах не відзначалося ( $p > 0,05$ ;  $Z > Z_{0,05}$ ). Така сама картина мала місце при порівнянні результатів лікування випадків герпесвірусних моноінфекцій та мікстинфекцій при застосуванні кожного противірусного препарату ( $p > 0,05$ ;  $Z > Z_{0,05}$ ). Вищу ефективність артезунату в порівнянні з ациклічними аналогами нуклеозидів можна пояснити відмінностями в механізмі противірусної дії артемізину. В той час як валацикловір і валганцикловір діють тільки на вірус, пригнічуючи процес елонгації вірусної ДНК, артезунат чинить вплив як на невідкладний ранній синтез вірусних білків (Auerbachs, S., Korn, K., Marschall, M., et al., 2011), так і на чутливість клітин організму людини до вірусного вторгнення, зменшуючи взаємодію білків вірусних агентів з віментином системи філаментів цитоскелету інфікованих клітин (Roy, S., Karoor, A., Zhu, F., et al., 2020).

Отримані в цьому дослідженні дані розширяють накопичені дотепер наукові докази ефективності застосування специфічної противірусної терапії у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, асоційованим з герпесвірусними інфекціями. Так, Lerner A.M. зі спів. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показали покращання загального стану, зменшення епізодів синусової тахікардії і нормалізацію рухової активності стінок серця у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, асоційованому з EBV, які протягом шести місяців приймали валацикловір у дозі 14,3 мг/кг кожні шість годин. Паралельно відзначалося зниження концентрації IgM до VCA EBV (Lerner, A. M.; Beqaj, S. H., Deeter, R. G., & Fitzgerald, J. T., 2007). Henderson T.A. навів результати невеликого ретроспективного аналізу, що охоплював 15 пацієнтів з синдромом хронічної втоми. Валацикловір був ефективний в 93% випадків. Клінічне покращання корелювало з підвищенням кількості природних кілерів у крові і зниженням рівня сироваткового титру специфічних антитіл до ННВ-6 (Henderson, T. A., 2014). Watt T. зі спів. продемонстрували користь від застосування валганцикловіру в дозі 900 мг на день per os після курсу індукційної терапії в дозі 1800 мг/добу протягом 3 тижнів при синдромі хронічної втоми, асоційованому з реактивованою EBV- і ННВ6-інфекцією ( $n=61$ ) (Watt, T., Oberfoell, S., Balise, R., et al., 2012). Раніше ефективність шестимісячного перорального курсу валганцикловіру при EBV-індукованому синдромі хронічної втоми встановили Kogelnik A.M. зі спів. в пілотному дослідженні. Автори повідомили про клінічне покращання в 75% випадків, яке відзначалося паралельно зі зниженням сироваткових титрів специфічних антитіл (Kogelnik, A. M., Loomis, K., Hoegh-Petersen, M., et al., 2006).



**Рис. 3. Результати лікування хронічних реактивованих ННВ-6- і ННВ-7-інфекцій в ДГ (n=192) і КГ (n=63) апробованими противірусними препаратами протягом 3-місячного курсу терапії за динамікою питомої ваги повних відповідей**

Montoya J.G. зі спів. нещодавно провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності валганцикловіру протягом 6 місяців при синдромі хронічної втоми, асоційованому з EBV- і ННВ6-інфекцією. Лікування призводило до клінічного покращання вже через 3 місяці, причому ефект зберігався через 9 місяців від моменту початку терапії. Паралельно відбувалося зниження кількості моноцитів, підвищення вмісту нейтрофілів і формування цитокинового профілю Th1-типу (Montoya, J. G., Kogelnik, A. M., Bhangoo, M., et al., 2013). Нещодавно Gottschalk G. зі спів. встановили усунення симптомів або покращання стану в 70% випадків у пацієнтів з важким синдромом хронічної втоми ННВ-6-етиології ( $n=65$ ) внаслідок тривалого застосування цидофовіру в дозі 5 мг/кг в/в краплинно 1 раз на 2 тижні (Gottschalk, G., Barao, I., & Peterson, D., 2013).

Дотепер не було проведено контрольованих клінічних досліджень з вивчення результатів застосування артезунату при герпесвірусних інфекціях людини, однак повідомлення про клінічні випадки вказували на обнадійливі перспективи цього лікарського засобу. Так, Sellar R.S. зі спів. повідомили про ефективність артезунату при реактивації важкокурабельного штаму HSV1/2, мультирезистентного до ациклічних аналогів нуклеозидів, у пацієнтів, які пройшли пересадку аlogenного кісткового мозку (Sellar, R. S., Ward, K. N., Thomson, K. J., & Peggs, K. S., 2012). Kumaran U. зі спів. доповіли про вилікування дитини від міокардиту, викликаного хромосомно інтегрованою формою ННВ6А-інфекції, яка зазвичай є резистентною до дії ациклічних аналогів гуанозину



(Kumaran, U, Gaonkar, S, Chaudhuri, M., et al., 2021). За доступною нам інформацією, це перше контрольоване дослідження, в якому вивчали ефективність артезунату при реактивованих герпесвірусних інфекціях. Результати даного випробування підтверджують дані накопичених дотепер повідомлень про клінічні випадки про перевагу у протівірусній дії артезунату над валацикловіром і валганцикловіром при реактивованих герпесвірусних інфекціях у людей.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Отримані результати вказують на те, що, хоча всі апробовані протівірусні препарати трансформують природній перебіг хронічної реактивованої HHV-6- та HHV-7-інфекції при синдромі хронічної втоми, зменшуючи вміст ДНК в лейкоцитах крові пацієнтів за даними ПЛР, артезунат є найефективнішим з-поміж інших досліджуваних ліків, характеризуючись найбільшою питомою вагою повних відповідей в кінці кожного місяця терапії, валганцикловір демонструє середню ефективність, а валацикловір є найменш ефективним засобом протівірусного лікування порівняно з артезунатом

і валганцикловіром. В будь-якому випадку, залишалося чимало пацієнтів, що виявляли резистентність до усіх апробованих терапевтичних стратегій, що вказує на необхідність застосування більших доз віростатичних препаратів, триваліших курсів лікування і/або комбінованих режимів терапії.

Ці дані можуть бути використані неврологами, психіатрами, інфекціоністами та клінічними імунологами спеціалізованих центрів при веденні пацієнтів з синдромом хронічної втоми, асоційованим з хронічною реактивованою герпесвірусною інфекцією, для оптимізації підбору протівірусної терапії для пригнічення репродуктивної активності вірусного агента в лейкоцитах крові. Необхідне проведення проспективних контрольованих клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності різних протівірусних хіміопрепаратів з відмінними механізмами дії у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, у яких відзначається реактивація герпесвірусних агентів із стану латентності або персистенції, з більшою кількістю учасників, рандомізацією та подвійним сліпим контролем.

#### Список використаних джерел:

1. Ablashi, D. V., Eastman, H. B., Owen, C. B., et al. (2000), Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients, *J. Clin. Virol.*, Vol. 16(3), P. 179–191.
2. Ariza, M. E. (2020), Commentary: Antibodies to Human Herpesviruses in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients, *Front. Immunol.*, Vol. 11., P. 1400.
3. Auerochs, S., Korn, K., Marschall, M., et al. (2011), A reporter system for Epstein-Barr virus (EBV) lytic replication: anti-EBV activity of the broad anti-herpesviral drug artesunate, *J. Virol. Methods*, Vol. 173(2), pp. 334–339.
4. Bateman L., Bested A.C., Bonilla H.F. et al. (2021), Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management, *Mayo Clin. Proc.*, S0025-6196(21)00513-9.
5. Buchwald, D., Cheney, P. R., Peterson, D. L., et al. (1992), A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection, *Ann. Intern Med.*, Vol. 116(2), pp. 103–113.
6. Castro-Marrero J., Zacaes M., Almenar-Pérez E. et al. (2021), Complement Component C1q as a Potential Diagnostic Tool for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Subtyping, *J. Clin. Med.*, Vol. 10(18). – P. 4171.
7. Chapenko, S., Krumina, A., Kozireva, S., et al. (2006), Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Virol.*, Vol. 7(1), pp. 47–S51.
8. Chapenko, S., Krumina, A., Logina, I., et al. (2012), Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus b19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, *Adv. Virol.*, Vol. 2012, P. 205085.
9. Di Luca, D., Zorzenon, M., Mirandola, P. et al. (1995), Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Microbiol.*, Vol. 33(6), pp. 1660–1661.
10. Gottschalk, G., Barao, I., & Peterson, D. (2013), Therapeutic potential of cidofovir (HPMPC, VISTIDE) for the treatment of HHV-6 and/or CMV infections in severely ill patients diagnosed with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, HHV-6/7 International Conference. Paris, Program Book, P. 57.
11. Halpin, P., Williams, M. V., Klimas, N. G., et al. (2017), Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and gulf war illness patients exhibit increased humoral responses to the herpesviruses-encoded dUTPase: Implications in disease pathophysiology, *J. Med. Virol.*, Vol. 89(9), P. 1636–1645.
12. Henderson, T. A. (2014), Valacyclovir treatment of chronic fatigue in adolescents, *Adv. Mind. Body Med.*, Vol. 28(1), pp. 4–14.
13. Kogelnik, A. M., Loomis, K., Hoegh-Petersen, M., et al. (2006), Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue, *J. Clin. Virol.*, Vol. 37(1), pp. 33–38.
14. Kumaran, U, Gaonkar, S, Chaudhuri, M., et al. (2021), Chromosomally integrated human herpes virus 6A-associated myocarditis in a neonate treated with artesunate, *J. Paediatr. Child. Health.*, doi: 10.1111/jpc.15391. Online ahead of print.
15. Lee, J. S., Lacerda, E. M., Nacul, L. et al. (2021), Salivary DNA Loads for Human Herpesviruses 6 and 7 Are Correlated With Disease Phenotype in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, *Front. Med. (Lausanne)*, Vol. 8, P. 656692.
16. Lerner, A. M.; Beqaj, S. H., Deeter, R. G., & Fitzgerald, J. T. (2007), Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up, *In Vivo*, Vol. 21(5), pp. 707–713.

17. Maes, M., Kubera, M., Stoyanova, K., & Leunis, J. C. (2021), The reification of the clinical diagnosis of myalgic encephalomyelitis /chronic fatigue syndrome (ME/CFS) as an immune and oxidative stress disorder: construction of a data-driven nomothetic network and exposure of ME/CFS subgroups, *Curr. Top. Med. Chem.*, Online ahead of print.
18. Marshall, G. S., Gesser, R. M., Yamanishi, K., et al. (1991), Chronic fatigue in children: clinical features, Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 serology and long term follow-up, *Pediatr. Infect. Dis J.*, Vol. 10(4), P. 287–290.
19. Masuda, A., Nakayama, T., Yamanaka, T., et al. (2002), The prognosis after multidisciplinary treatment for patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome, *J. Behav. Med.*, Vol. 25(5), pp. 487–497.
20. Milbradt, J., Auerochs, S., Korn, K., et al. (2009), Sensitivity of human herpesvirus 6 and other human herpesviruses to the broad-spectrum anti-infective drug artesunate, *J. Clin. Virol.*, Vol. 46(1), pp. 24–28.
21. Montoya, J. G., Kogelnik, A. M., Bhangoo, M., et al. (2013), Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome, *J. Med. Virol.*, Vol. 85(12), pp. 2101–2109.
22. Mozhgani, S. H., Rajabi, F., Qurbani, M., et al. (2021), Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Intervirol*, doi: 10.1159/000517930. Online ahead of print.
23. Noor N., Urits I., Degueure A., Rando L. et al. (2021), A Comprehensive Update of the Current Understanding of Chronic Fatigue Syndrome, *Anesth. Pain. Med.*, Vol. 11(3). – e113629.
24. Patnaik, M., Komaroff, A. L., Conley, E., et al. (1995), Prevalence of IgM antibodies to human herpesvirus 6 early antigen (p41/38) in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Infect. Dis.*, Vol. 172(5), pp. 1364–1367.
25. Raffetin, A., Bruneel, F., Roussel, C., et al. (2018), Use of artesunate in non-malarial indications, *Med. Mal. Infect.*, Vol. 48(4), pp. 238–249.
26. Roy, S., Kapoor, A., Zhu, F., et al. (2020), Artemisinins target the intermediate filament protein vimentin for human cytomegalovirus inhibition, *J. Biol. Chem.*, Vol. 295(44), pp. 15013–15028.
27. Schreiner, P., Harrer, T., Scheibenbogen, C., et al. (2020), Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome // *Immunohorizons*, Vol. 4(4), pp. 201–215.
28. Sellar, R. S., Ward, K. N., Thomson, K. J., & Peggs, K. S. (2012), Evidence for clinical activity of artesunate in multidrug-resistant herpes simplex infection following HSCT, *Bone Marrow Transplant.*, Vol. 47(11), pp. 1482–1483.
29. Shikova, E., Reshkova, V., Kumanova, A., et al. (2020), Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, *J. Med. Virol.*, Vol. 92(12), pp. 3682–3688.
30. Tadzimirwa, R., Omar, S., Brown, J. M., & Kalla, I. S. (2020), Artesunate for the treatment of severe malaria: A retrospective review of patients admitted to two tertiary hospital intensive care units in Johannesburg, South Africa, *S. Afr. J. Infect. Dis.*, Vol. 35(1), pp. 174.
31. Watt, T., Oberfoell, S., Balise, R., et al. (2012), Response to valganciclovir in chronic fatigue syndrome patients with human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus IgG antibody titers, *J. Med. Virol.*, Vol. 84(12), pp. 1967–1974.

#### References:

1. Ablashi, D. V., Eastman, H. B., Owen, C. B., et al. (2000), Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients, *J. Clin. Virol.*, Vol. 16(3), P. 179–191.
2. Ariza, M. E. (2020), Commentary: Antibodies to Human Herpesviruses in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients, *Front. Immunol.*, Vol. 11., P. 1400.
3. Auerochs, S., Korn, K., Marschall, M., et al. (2011), A reporter system for Epstein-Barr virus (EBV) lytic replication: anti-EBV activity of the broad anti-herpesviral drug artesunate, *J. Virol. Methods*, Vol. 173(2), pp. 334–339.
4. Bateman L., Bested A.C., Bonilla H.F. et al. (2021), Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management, *Mayo Clin. Proc.*, S0025-6196(21)00513-9.
5. Buchwald, D., Cheney, P. R., Peterson, D. L., et al. (1992), A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection, *Ann. Intern Med.*, Vol. 116(2), pp. 103–113.
6. Castro-Marrero J., Zacaes M., Almenar-Pérez E. et al. (2021), Complement Component C1q as a Potential Diagnostic Tool for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Subtyping, *J. Clin. Med.*, Vol. 10(18). – P. 4171.
7. Chapenko, S., Krumina, A., Kozireva, S., et al. (2006), Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Virol.*, Vol. 7(1), pp. 47–S51.
8. Chapenko, S., Krumina, A., Logina, I., et al. (2012), Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus b19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, *Adv. Virol.*, Vol. 2012, P. 205085.
9. Di Luca, D., Zorzenon, M., Mirandola, P. et al. (1995), Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Microbiol.*, Vol. 33(6), pp. 1660–1661.
10. Gottschalk, G., Barao, I., & Peterson, D. (2013), Therapeutic potential of cidofovir (HPMPC, VISTIDE) for the treatment of HHV-6 and/or CMV infections in severely ill patients diagnosed with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, HHV-6/7 International Conference. Paris, Program Book, P. 57.
11. Halpin, P., Williams, M. V., Klimas, N. G., et al. (2017), Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and gulf war illness patients exhibit increased humoral responses to the herpesviruses-encoded dUTPase: Implications in disease pathophysiology, *J. Med. Virol.*, Vol. 89(9), P. 1636–1645.
12. Henderson, T. A. (2014), Valacyclovir treatment of chronic fatigue in adolescents, *Adv. Mind. Body Med.*, Vol. 28(1), pp. 4–14.
13. Kogelnik, A. M., Loomis, K., Hoegh-Petersen, M., et al. (2006), Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue, *J. Clin. Virol.*, Vol. 37(1), pp. 33–38.



14. Kumaran, U, Gaonkar, S, Chaudhuri, M., et al. (2021), Chromosomally integrated human herpes virus 6A-associated myocarditis in a neonate treated with artesunate, *J. Paediatr. Child. Health.*, doi: 10.1111/jpc.15391. Online ahead of print.
15. Lee, J. S., Lacerda, E. M., Nacul, L. et al. (2021), Salivary DNA Loads for Human Herpesviruses 6 and 7 Are Correlated With Disease Phenotype in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, *Front. Med. (Lausanne)*, Vol. 8, P. 656692.
16. Lerner, A. M; Beqaj, S. H., Deeter, R. G., & Fitzgerald, J. T. (2007), Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up, *In Vivo*, Vol. 21(5), pp. 707–713.
17. Maes, M., Kubera, M., Stoyanova, K., & Leunis, J. C. (2021), The reification of the clinical diagnosis of myalgic encephalomyelitis /chronic fatigue syndrome (ME/CFS) as an immune and oxidative stress disorder: construction of a data-driven nomothetic network and exposure of ME/CFS subgroups, *Curr. Top. Med. Chem.*, Online ahead of print.
18. Marshall, G. S., Gesser, R. M., Yamanishi, K., et al. (1991), Chronic fatigue in children: clinical features, Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 serology and long term follow-up, *Pediatr. Infect. Dis J.*, Vol. 10(4), P. 287–290.
19. Masuda, A., Nakayama, T., Yamanaka, T., et al. (2002), The prognosis after multidisciplinary treatment for patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome, *J. Behav. Med.*, Vol. 25(5), pp. 487–497.
20. Milbradt, J., Auerchs, S., Korn, K., et al. (2009), Sensitivity of human herpesvirus 6 and other human herpesviruses to the broad-spectrum anti-infective drug artesunate, *J. Clin. Virol.*, Vol. 46(1), pp. 24–28.
21. Montoya, J. G., Kogelnik, A. M., Bhangoo, M., et al. (2013), Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome, *J. Med. Virol.*, Vol. 85(12), pp. 2101–2109.
22. Mozhgani, S. H., Rajabi, F., Qurbani, M., et al. (2021), Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Intervirology*, doi: 10.1159/000517930. Online ahead of print.
23. Noor N., Urits I., Degueure A., Rando L. et al. (2021), A Comprehensive Update of the Current Understanding of Chronic Fatigue Syndrome, *Anesth. Pain. Med.*, Vol. 11(3). – e113629.
24. Patnaik, M., Komaroff, A. L., Conley, E., et al. (1995), Prevalence of IgM antibodies to human herpesvirus 6 early antigen (p41/38) in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Infect. Dis.*, Vol. 172(5), pp. 1364–1367.
25. Raffetin, A., Bruneel, F., Roussel, C., et al. (2018), Use of artesunate in non-malarial indications, *Med. Mal. Infect.*, Vol. 48(4), pp. 238–249.
26. Roy, S., Kapoor, A., Zhu, F., et al. (2020), Artemisinins target the intermediate filament protein vimentin for human cytomegalovirus inhibition, *J. Biol. Chem.*, Vol. 295(44), pp. 15013–15028.
27. Schreiner, P., Harrer, T., Scheibenbogen, C., et al. (2020), Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome // *Immunohorizons*, Vol. 4(4), pp. 201–215.
28. Sellar, R. S., Ward, K. N., Thomson, K. J., & Peggs, K. S. (2012), Evidence for clinical activity of artesunate in multidrug-resistant herpes simplex infection following HSCT, *Bone Marrow Transplant.*, Vol. 47(11), pp. 1482–1483.
29. Shikova, E., Reshkova, V., Kumanova, A., et al. (2020), Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, *J. Med. Virol.*, Vol. 92(12), pp. 3682–3688.
30. Tadzimirwa, R., Omar, S., Brown, J. M., & Kalla, I. S. (2020), Artesunate for the treatment of severe malaria: A retrospective review of patients admitted to two tertiary hospital intensive care units in Johannesburg, South Africa, *S. Afr. J. Infect. Dis.*, Vol. 35(1), pp. 174.
31. Watt, T., Oberfoell, S., Balise, R., et al. (2012), Response to valganciclovir in chronic fatigue syndrome patients with human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus IgG antibody titers, *J. Med. Virol.*, Vol. 84(12), pp. 1967–1974.