

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Chronic fatigue syndrome after COVID-19 infection

Kamilė Piesliakaitė¹, Dalia Miltinienė²

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

²*Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Rheumatology, Orthopaedics Traumatology and Reconstructive Surgery, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. COVID-19 is an acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2 virus. The disease can cause long-term complications, one of which is chronic fatigue syndrome. This syndrome is characterised by prolonged fatigue that persists after rest, reduced work capacity, post-exertional malaise, sleep or cognitive disturbances and orthostatic intolerance. The exact mechanism of the syndrome is unclear, but it is thought to be related to post-infectious weakening of immune cells, an increase in cytokine production or neuroinflammation. There are theories suggesting that mitochondrial dysfunction, damage to sensory neurons or endothelial dysfunction contribute to the development of chronic fatigue syndrome.

Aim: the aim of the study is to analyze and review the evidence-based scientific literature describing the relationship between COVID-19 infection and chronic fatigue syndrome.

Methods. The international database PubMed was used for the literature review. 45 articles were selected using keywords or their combination.

Results. COVID-19 infection causes chronic fatigue syndrome, which is presented by fatigue, myalgia, attention and memory disorders and post exertional malaise. Although complete recovery is unlikely, the symptoms may be alleviated by applying complex treatment – cognitive behavioral therapy, exercise and pharmacological treatment.

Conclusions. Chronic fatigue syndrome complicates the patient's well-being and daily activities. Complex treatment consists of cognitive behavioral therapy, as well as a personalized exercise program and the use of various supplements or medications.

Keywords: chronic fatigue syndrome, COVID-19, long haul COVID-19

Lėtinio nuovargio sindromas po COVID-19 infekcijos

Kamilė Piesliakaitė¹, Dalia Miltinienė

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Reumatologijos, ortopedijos – traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. COVID-19 yra ūminė respiracinė infekcija, sukelta SARS-CoV-2 viruso. Liga gali sukelti ilgalaikes komplikacijas, iš kurių viena yra lėtinio nuovargio sindromas. Šis sindromas pasireiškia ilgalaikiu, po poilsio nepraeinančiu nuovargiu, darbingumo sumažėjimu, išsekimu po fizinio krūvio, miego ir kognityviniais sutrikimais bei ortostatine netolerancija. Tikslus šio sindromo išsivystymo mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad jis susijęs su poinfekciniu imuninių ląstelių susilpnėjimu, citokinų produkcijos padidėjimu ar neurouždegimu. Yra teorijų teigiančių, kad mitochondrijų funkcijų sutrikimas, juntamųjų neuronų pažeidimas ar endotelio disfunkcija skatina lėtinio nuovargio sindromo atsiradimą.

Tikslas: išanalizuoti ir apžvelgti įrodymais grįstoje mokslinėje literatūroje aprašomą ryšį tarp COVID-19 infekcijos bei lėtinio nuovargio sindromo.

Metodika. Mokslinės literatūros atranka atlikta ieškant straipsnių anglų kalba PubMed duomenų bazėje. Atrinkti 45 straipsniai naudojant raktažodžius arba jų kombinacijas.

Rezultatai. COVID-19 infekcija sukelia lėtinio nuovargio sindromą, kuris pasireiškia nuovargiu, mialgija, dėmesio ir atminties sutrikimais, išsekimu po fizinio krūvio. Nors visiškas pasveikimas mažai tikėtinas, tačiau sindromo simptomus galima sumažinti taikant kompleksinį gydymą – kognityvinę elgesio terapiją, mankštos terapiją bei medikamentinį gydymą.

Išvados. Lėtinio nuovargio sindromas yra viena iš ilgojo COVID-19 sindromo pasekmių, komplikuojanti paciento savijautą ir kasdieninę veiklą. Kompleksinį gydymą sudaro bendravimas su psichoterapeutu ir kognityvinės elgesio terapijos taikymas, taip pat personalizuota mankštos programa bei įvairių papildų ar medikamentų vartojimas.

Raktažodžiai: lėtinio nuovargio sindromas, COVID-19, ilgojo COVID-19 sindromas

1. Įvadas

COVID-19 yra ūmi virusinė infekcija, sukelta SARS-CoV-2 viruso. Ūmioje fazėje liga pasireiškia galvos skausmu, dispnėja, sausu kosuliu, anosmija, mialgija bei kitais peršalimo simptomais. COVID-19 infekcija gali komplikuotis ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, hipoksija, daugybiniu organų nepakankamumu (1). Pastebėta, kad pasveikusiems pacientams gali išsivystyti ilgalaikės komplikacijos, pavyzdžiui, širdies, plaučių pažeidimai, odos bėrimai, raumenų, inkstų, virškinimo sistemos, endokrininės sistemos ar neuropsichiatriniai sutrikimai (2). Ilgalaikiams sveikatos sutrikimams po šios ligos apibūdinti yra vartojamas terminas „ilgojo COVID sindromas“ (angl. *long haul COVID-19*), kuris gali trukti iki 6 mėnesių po pirmųjų simptomų pasireiškimo. Šis sindromas pasireiškia įvairiomis sveikatos komplikacijomis ir nepriklauso nuo pirminio susirgimo sunkumo – gali pasireikšti ir žmonėms, sirgusiems lengva infekcijos forma, jauniems asmenims bei tiems, kuriems nereikėjo dirbtinės plaučių ventiliacijos ar gydymo intensyvios terapijos skyriuje (3). Viena iš šios infekcijos komplikacijų yra lėtinio nuovargio sindromas, kitaip vadinamas mialginis encefalomyelitas (4). Šis sindromas blogina pacientų gyvenimo kokybę, trukdo jų socialinėms, profesinėms ir asmeninėms veikloms. Nesiliaujant COVID-19 pandemijai, yra svarbu suprasti ryšį tarp šios infekcijos ir lėtinio nuovargio sindromo, siekti jį greičiau diagnozuoti ir gydyti.

2. Darbo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros atranka atlikta ieškant straipsnių anglų kalba PubMed duomenų bazėje. Nuo 2008 iki 2022 rasti 739 straipsniai, naudojant raktažodį „chronic fatigue syndrome“ bei jo kombinacijas su raktažodžiais „COVID-19“ ir „long haul COVID-19“. Atrinkti 45 straipsniai –

meta-analizės, sisteminės literatūros apžvalgos, randomizuoti klinikiniai bei epidemiologiniai tyrimai – kuriuose nagrinėjamas COVID-19 ir lėtinio nuovargio sindromo ryšys bei šio sindromo patogenezė. Straipsniai ne anglų kalba neįtraukti.

3. Rezultatai

3.1. Lėtinio nuovargio sindromo epidemiologija ir etiologija

Lėtinio nuovargio sindromas yra lėtinė, multisisteminė liga, pasireiškianti konstituciniais bei neurokognityviniais simptomais (4). Šios ligos pagrindiniai simptomai, įeinantys į 2015 metais Jungtinių Amerikos Valstijų Medicinos Instituto sukurtus diagnostikos kriterijus, yra gebėjimo užsiimti iki ligos buvusia profesine, švietimo, socialine ar asmenine veikla sumažėjimas, dažnai lydymas naujai atsiradusio, nepasireiškiančio po didelio fizinio krūvio bei nepalengvėjančio pailsėjus, nuovargio ir trunkantis ilgiau nei 6 mėnesius (5). Taip pat kiti simptomai: išsekimas po fizinio krūvio, miego sutrikimai (neefektyvus miegas, cirkadinio ritmo pasikeitimas), kognityvinių funkcijų susilpnėjimas (suprastėjusi atmintis, koncentracija, informacijos apdorojimas) ar ortostatinė netolerancija (galvos svaigimas, sinkopės, stiprėjantis nuovargis stovint) (5). Gyvenimo kokybė, sergant šiuo sindromu yra žymiai blogesnė nei pacientų, sergančių išsėtine skleroze ar patyrusių insultą (6). Sindromo paplitimas yra 0,17 – 0,89 % bendroje populiacijoje. Moterys serga 1,5 – 2 kartus dažniau nei vyrai (7). Mialginio encefalomyelito simptomai gali laikui bėgant lengvėti, tačiau visiškai pasveiksta tik apie 5% pacientų (8). Nors patogenezė nėra gerai suprasta, manoma, kad daugeliu atvejų šį sindromą išprovokuoja virusinė ar bakterinė infekcija, pavyzdžiui, infekcinė mononukleozė, Kū karštligė ar Laimo liga., o taip pat fizinis ar psichologinis stresas (9).

3.2. Ryšys su COVID-19

Ilgąjį COVID-19 sindromo simptomai yra panašūs į lėtinio nuovargio sindromo simptomus (10). Norvegijoje atlikto tyrimo su 873 tiriamaisiais, iš kurių didžioji dauguma buvo moterys, rezultatai parodė, kad 77% pacientų, prieš susirgdami lėtinio nuovargio sindromu, sirgo infekcine liga, pasireiškusia karščiavimu, gerklės skausmu ar padidėjusiais limfmazgiais. Šiems pacientams lėtinio nuovargio sindromo simptomai truko ilgiau nei pacientams, kurie prieš tai nesirgo infekcine liga (11). Persirgus COVID-19 pasireiškia įvairūs liekamieji simptomai, tokie kaip dispnėja, sąnarių, mialgija, miego, koncentracijos, atminties sutrikimai, lėtinis kosulys, nerimo sutrikimai, galvos skausmai, karščiavimas, vertigo, taip pat nuovargis sustiprėjantis po fizinio krūvio ar streso (4). Prospektyvinė kohortinė studija, kurioje dalyvavo 1733 hospitalizuoti COVID-19 sergantys pacientai, parodė, kad 63 % iš jų jautė nuovargį ar mialgiją ir 26 % kentėjo nuo miego sutrikimų praėjus 6 mėnesiams po išrašymo iš ligoninės. Nerimo sutrikimai ar depresija pasireiškė 23 % pacientų (12). Iš nehospitalizuotų pacientų 85 % jautė nuovargį, 81 % „smegenų miglą“ (angl. *“brain fog”*), taip pat jie prasčiau atliko dėmesio ir darbinės atminties kognityvines užduotis, lyginant su demografiniais rodikliais atitinkančiais JAV gyventojais, praėjus vidutiniškai 5 mėnesiams nuo simptomų pradžios (13). Viename tyrime, atliktame 56 šalyse, dalyvavo 3762 COVID-19 pacientai su išliekančiais simptomais. 56,8 % tiriamųjų pranešė apie išsekimą po fizinio krūvio – vieną iš pagrindinių lėtinio nuovargio sindromo simptomų (14). Manoma, kad apie 10 % COVID-19 sirgusių žmonių, turės simptomus, atitinkančius lėtinio nuovargio sindromo kriterijus. Bendroje žmonių populiacijoje šis skaičius, manoma, pasieks 10 milijonų (10).

3.3. Patogenezė

Nors tikslus šio sindromo išsivystymo mechanizmas nėra žinomas, manoma, kad išsivystymo mechanizmai gali būti keli. Viena teorija teigia, kad poinfekcinis lėtinio nuovargio sindromas yra uždegiminės kilmės, kai infekcinis patogenas sukelia nenormalų sisteminį imuninį atsaką, kuris išlieka po infekcinio veiksnio pašalinimo (4). Pastebėta, kad šiems pacientams yra padidėjęs antivirusinis fermentas 2' – 5' – oligoadenilato sintetazė. Šis fermentas, indukuojamas TNF- α ir TNF- β , sunaikina viruso RNR bei inhibuoja viruso replikaciją. Kadangi šio baltymo lygis periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse koreliuoja su lėtinio nuovargio sindromo sunkumu, manoma, kad lėtinė virusinė infekcija galėtų būti šio sindromo atsiradimo priežastimi (15). Taip pat dėl lėtinio uždegimo suaktyvėja pro-uždegiminių (interleukino-1A, interleukino-17a, tumoro nekrozės faktoriaus - α) ir anti-uždegiminių (interleukino-1 receptorių antagonistų, interleukino-4, interleukino-3) citokinų produkcija. Šių citokinų lygio padidėjimas koreliuoja su simptomų sunkumu (16). Meta-analizė parodė, kad pacientams, sergantiems lėtinio nuovargio sindromu, padidėja tumoro nekrozės faktorius, IL-2, IL-4, transformuojantis augimo faktorius β ir C reaktyvaus baltymas (17). Taip pat lėtinį nuovargį gali sukelti ir pasikeitusi imuninių ląstelių funkcija. Pavyzdžiui, šiems pacientams yra sumažėjęs natūralių kilių kiekis ir jų citotoksiškumas (18). Be to, yra duomenų, kad SARS-CoV-2 gali infekuoti smegenis, sukeldamas neurouždegimą (19). Taip pat uždegimas kitoje organizmo vietoje gali aktyvuoti įgimtą imuninę sistemą smegenyse per humoralinius ar retrogradinius neuralinius signalus, įtraukiant nervą klajoklį (10). Neurouždegimas gali sukelti nuovargį dėl citokinų produkcijos arba aktyvuoti smegenyse „nuovargio

branduolį“. Taip pat šie simptomai gali būti paaiškinti ir sutrikusia energijos gamyba, oksidaciniu stresu, atsiradusiomis jonų kanalopatijomis bei sutrikusia smegenų perfuzija (10).

Kitas patogenetinis mechanizmas, manoma, galėtų būti mitochondrijų funkcijų sutrikimai. Bruožai, būdingi lėtinio nuovargio sindromui yra pakitusi adenosino trifosfato homeostazė, padidėjęs reaktyviųjų deguonies radikalų kiekis, pakitęs mitochondrijų metabolizmas ir mitochondrijų DNR kiekio kitimas. Virusai geba pakeisti mitochondrijų metabolizmą, taip sustiprindami savo replikaciją (20). Mitochondrijų fermentai, dalyvaujantys uždegiminiuose ir antioksidaciniuose procesuose, yra ypač svarbūs kaip ortostatinio netoleravimo ir negalavimo po krūvio veiksniai, kadangi dalyvauja periferinėje vazodilatacijoje ir autonominiame širdies ir kraujagyslių sistemos reguliavime (4). Šio sindromo metu mitochondrijose pasireiškia piruvatdehidrogenazės komplekso supresija ir taip sumažėja piruvato virtimas acetil-KoA, kuris yra svarbus substratas Krebso ciklui. Sergant lėtinio nuovargio sindromu yra sulėtėjęs oksidacinis fosforilinimas, o ATP produkcija – sumažėjusi (21,22). Mažesnis acetil-KoA prieinamumas taip pat slopina mitochondrijų melatonerginį kelią. Acetil-KoA yra būtinas substratas aralkilamino N-acetiltransferazei (AANAT), kuri serotoniną paverčia N-acetilserotoninu (NAS), o jis vėliau acetilserotonino metiltransferazės (ASMT) būdu fermentiškai paverčiamas melatoninu (18). Mitochondrijų kofermento Q10 plazmos koncentracija yra žymiai labiau sumažėjusi žmonėms, sergantiems lėtinio nuovargio sindromu, lyginant su sveikais individualais, tačiau patvirtinti šiam ryšiui reikalinga atlikti daugiau klinikinių studijų (23). Kai kurie patogenetiniai mechanizmai yra tarpusavyje susiję. Pavyzdžiui, uždegimas gali

sukelti oksidacinių – redukcinių reakcijų disbalansą, kuris gali pažeisti mitochondrijų DNR ir membranas. Taigi, išprovokuojantis veiksnys skirtingiems asmenims gali būti skirtingas, tačiau jis gali sukelti tuos pačius tarpusavyje susijusius ciklus, kurie sukelia ligos simptomus (16).

Egzistuoja hipotezė, kad lėtinio nuovargio sindromas po COVID-19 gali atsirasti dėl uoslės juntamųjų neuronų pažeidimo, dėl kurio sumažėja cerebrospinalinio skysčio nutekėjimas per nosies kriaukles, kadangi viršutinė nosies kriauklė yra likvoro klirensos sistemos dalis (24,25). Dėl to gali būti pažeidžiama glimfatinė sistema ir centrinėje nervų sistemoje kaupiasi toksinės medžiagos. Šia hipoteze manoma, kad nuovargis po COVID-19 atsiranda dėl smegenų skysčio susikaupimo glimfatinėje sistemoje (25).

Kitas lėtinio nuovargio sindromo atsiradimo mechanizmas galėtų būti endotelio disfunkcija (27). Endotelio disfunkcijai būdingas sumažėjęs vazodilatatorių ir padidėjęs vazokonstriktorių biologinis prieinamumas, todėl sutrinka nuo endotelio priklausoma vazodilatacija (26,27). SARS-CoV-2 pažeidžia kraujagyslių endotelio ląsteles, sukelia endotelitą bei mikrotrombozę daugelyje vaskuliarizuotų audinių (28,29). Viena studija analizavo endotelio uždegimo markerius pacientams su ilgu COVID sindromu ir nustatė sumažėjusį reakcinės hiperemijos indeksą bei padidėjusią endotelino-1 koncentraciją kraujo serume šiems pacientams (dalis šių pacientų kartu turėjo ir lėtinio nuovargio sindromą) – šie rodikliai rodo endotelio uždegimą (30). Kitame tyrime dalyvavo pacientai po sunkaus ūminio COVID-19. Pusei jų nustatyta endotelio disfunkcija, kuri buvo susijusi su nuovargiu, krūtinės skausmu, neurokognityviniais sunkumais bei ūmios fazės COVID-19 sunkumu (31). Lėtinio nuovargio sindromas ir jo sunkumas taip pat yra siejamas su endotelio disfunkcija. Vieno tyrimo, kuriame

dalyvavo pacientai sergantys lėtinio nuovargio sindromu, rezultatai parodė periferinio endotelio disfunkciją (išmatuotą reakcinės hiperemijos periferinių arterijų tonometrija) pusei sergančiųjų ir koreliavo su ligos sunkumu (32). Endotelio disfunkcija sukelia sumažėjusią smegenų ir raumenų kraujotaką ir yra vienas iš patogenetinių mechanizmų, sukeliančių lėtinio nuovargio sindromą (33). Dėl panašios patogenezės bei simptomų, manoma, kad ilgojo COVID sindromas gali sukelti lėtinio nuovargio sindromą (34).

3.4. Gydymas

Ankstyva intervencija ir palaikomasis gydymas ūminės COVID-19 fazės pabaigoje gali būti ypač svarbūs, siekiant užkirsti kelią ilgalaikėms ligos sukeltoms pasekmėms, pavyzdžiui, lėtinio nuovargio sindromui (35). Tačiau, prieš diagnozuojant šį sindromą, reikia atlikti išsamų paciento ištyrimą, kad būtų paneigtos kitos organinės simptomų priežastys. Poūmio COVID-19 atveju tai apima plaučių vaizdinius tyrimus žmonėms, sergantiems sunkia lėtine kvėpavimo takų liga, taip pat gretutinių psichikos ligų patikrą ir gydymą (4).

Naujose Jungtinės Karalystės Nacionalinio sveikatos ir priežiūros instituto gairėse rašoma, kad specialisto neprižiūrimas fizinis aktyvumas, pavyzdžiui ėjimas į sporto salę, pacientams gali sustiprinti simptomus (36). Sportuoti galima patarti tiems pacientams, kurie jaučiasi pasiruošę ir norėtų didinti savo fizinę veiklą. Mankštos programa turėtų būti personalizuota ir patikrinta fiziooterapeuto, tačiau mankšta neturėtų būti šio sindromo gydymo pagrindas (36). Poūmio COVID-19 pacientai apibūdina, kad minimalus fizinis krūvis sustiprina simptomus ir prikausto prie lovos kelioms dienoms (4). Vienoje apklausoje teigiama, kad 79 % lėtinio nuovargio sindromu sergančių dalyvių manė, kad palaipsniui intensyvėjanti

mankštos terapija pablogino jų sveikatos būklę (37).

Kognityvinė elgesio terapija (KET) yra viena iš priemonių, mažinančių lėtinio nuovargio simptomus (38). Taikant KET siekiama padėti pacientui stabilizuoti ir sureguliuoti savo aktyvumo, poilsio ir miego režimus, išbandyti labai laipsnišką ir nuosekliai prižiūrimą aktyvumo didinimą, tuo pačiu stebint, ar didesnis aktyvumas sukelia nuolatinį simptomų blogėjimą (38). KET seansų metu terapeutas pabrėžia mąstymo proceso svarbą ir įtaką paciento veiksams ir jausmams bei atpažįsta elgesį, dėl kurio pacientas jaučiasi labiau pavargęs ir stengiasi jį pakeisti (38). Taip pacientams padedama pašalinti visas socialines ir emocines kliūtis grįžti prie įprastos veiklos (39). Taip pat, kai KET taikoma paaugliams su lėtiniu nuovargio sindromu, jie rečiau nelanko mokyklos ir praleidinėja pamokas (40).

Kadangi lėtinio nuovargio sindromas didina depresijos riziką, šie pacientai dažnai vartoja antidepresantus, o tricikliai antidepresantai mažomis dozėmis gali pagerinti miego kokybę ir sumažinti skausmą (42). Be minėto poveikio, triciklis antidepresantas amitriptilinas taip pat didina energijos lygį, o selektyvusis serotonino reabsorbcijos inhibitorius nefazodonas gali pagerinti nuotaiką, nuovargį bei miego sutrikimus (41,42). Nedidelis randomizuotas klinikinis tyrimas parodė, kad rituksimabas 67 % pagerina pacientų klinikinius simptomus, tačiau progresas prasideda tik po 2–7 mėnesių po rituksimabo vartojimo (43).

Maisto papildai gali būti naudingi pacientams, turintiems tam tikrą trūkumą, tačiau prieš juos skiriant reikia atlikti biocheminį kraujo tyrimą, kad būtų galima tinkamai paskirti gydymą (41). 2008 metais buvo atliktas 6 mėnesių trukmės acetyl-L-karnitino randomizuotas kontrolinis tyrimas, kuriame dalyvavo 96 asmenys, turintys lėtinio

nuovargio sindromo simptomus (44). Gydomo pabaigoje buvo nustatyti reikšmingi skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių dėl fizinio ir psichinio nuovargio, o tiriamosios grupės pažintinės ir fizinės funkcijos pagerėjo (44). Taip pat vitaminas B12 bei folio rūgštis gali pagerinti sindromo simptomus ir sumažinti nuovargį, tačiau maksimaliems rezultatams pasiekti pacientai neturėtų kartu vartoti analgetikų ar opioidų, nes šie vaistai gali sutrikdyti vitamino B12 ar folio rūgšties metabolizmą (45). Taigi, lėtinio nuovargio sindromo gydymas yra kompleksinis, reikalaujantis daug paciento ir specialisto pastangų ir laiko.

4. Išvados

Lėtinio nuovargio sindromas yra viena iš ilgojo COVID-19 sindromo pasekmių, komplikuojanti paciento savijautą ir kasdieninę veiklą. Nors tikslus sindromo išsivystymo mechanizmas nėra žinomas, manoma, kad yra kelios grandys, užvedančios patologinius procesus organizme. Šio sindromo simptomus galima palengvinti taikant įvairius gydymo metodus, tačiau visiškas pasveikimas nėra tikėtinas. Kompleksinį gydymą sudaro bendravimas su psichoterapeutu ir kognityvinės elgesio terapijos taikymas, taip pat personalizuota mankštos programa bei įvairių papildų, pavyzdžiui acetil-L-karnitino ar vitamino B12 su folio rūgštimi, vartojimas.

Literatūros sąrašas

1. Carod Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol.* 2021;72(11):384.
2. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2022 Jan 1;322(1):C1–11.
3. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors,

and treatments. *Infect Dis.* 2021 Oct 3;53(10):737–54.

4. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis.* 2021 Jan;8:204993612110093.

5. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015 [cited 2022 Dec 29]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/19012>

6. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Furlan R, editor. *PLOS ONE.* 2015 Jul 6;10(7):e0132421.

7. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020 Dec;18(1):100.

8. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med.* 2005 Jan 1;55(1):20–31.

9. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *The Lancet.* 2006 Jan;367(9507):346–55.

10. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front Med.* 2020;7:606824.

11. Naess H, Sundal E, Myhr KM, Nyland HI. Postinfectious and chronic fatigue syndromes: clinical experience from a tertiary-referral centre in Norway. *Vivo Athens Greece.* 2010;24(2):185–8.

12. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* 2021 Jan;397(10270):220–32.

13. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 'long haulers'. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 May;8(5):1073–85.
14. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019.
15. Nijs J, Frémont M. Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets.* 2008 Mar;12(3):281–9.
16. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med.* 2021 Sep;27(9):895–906.
17. Strawbridge R, Sartor ML, Scott F, Cleare AJ. Inflammatory proteins are altered in chronic fatigue syndrome—A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Dec;107:69–83.
18. Anderson G, Maes M. Mitochondria and immunity in chronic fatigue syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Dec;103:109976.
19. Pan R, Zhang Q, Anthony SM, Zhou Y, Zou X, Cassell M, et al. Oligodendrocytes that survive acute coronavirus infection induce prolonged inflammatory responses in the CNS. *Proc Natl Acad Sci.* 2020 Jul 7;117(27):15902–10.
20. the European Network on ME/CFS (EUROMENE), Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2018 Dec;16(1):268.
21. Tomas C, Brown A, Strassheim V, Elson J, Newton J, Manning P. Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. Liesa M, editor. *PLOS ONE.* 2017 Oct 24;12(10):e0186802.
22. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(3):208–20.
23. Filler K, Lyon D, Bennett J, McCain N, Elswick R, Lukkahatai N, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature. *BBA Clin.* 2014 Jun;1:12–23.
24. de Leon MJ, Li Y, Okamura N, Tsui WH, Saint-Louis LA, Glodzik L, et al. Cerebrospinal Fluid Clearance in Alzheimer Disease Measured with Dynamic PET. *J Nucl Med.* 2017 Sep;58(9):1471–6.
25. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110469.
26. Theofilis P, Sigris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021 Jul 6;9(7):781.
27. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C, Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jan 1;10(1):4–18.
28. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120–8.
29. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020 May;395(10234):1417–8.

30. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022 Dec;20(1):138.
31. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Hammami R, et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov 30;8:745758.
32. Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Meyer A, et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *ESC Heart Fail.* 2020 Jun;7(3):1064–71.
33. Wirth KJ, Scheibenbogen C, Paul F. An attempt to explain the neurological symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med.* 2021 Dec;19(1):471.
34. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol* [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Jan 17];32(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2315>
35. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Nov;144:110055.
36. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management.
37. Bjørkum T, Wang C, Waterloo K. Pasienterfaringer med ulike tiltak ved kronisk utmattelsessyndrom. *Tidsskr Den Nor Legeforening.* 2009;129(12):1214–6.
38. Sapra A, Bhandari P. Chronic Fatigue Syndrome. [Updated 2022 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/?report=classic>.
39. Sharpe M, Chalder T, White PD. Evidence-Based Care for People with Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis. *J Gen Intern Med.* 2022 Feb;37(2):449–52.
40. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpfen JL, van de Putte EM. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012 Apr;379(9824):1412–8.
41. Castro-Marrero J, Sáez-Francàs N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *Br J Pharmacol.* 2017 Mar;174(5):345–69.
42. Cleare AJ, Reid S, Chalder T, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2015 Sep 28;2015:1101.
43. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PloS One.* 2011;6(10):e26358.
44. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Colonna V, Messano M, Koverech A, et al. Acetyl l-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008 Mar;46(2):181–90.
45. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to Vitamin B12 and Folic Acid in Myalgic Encephalomyelitis and Fibromyalgia. Sengupta S, editor. *PLOS ONE.* 2015 Apr 22;10(4):e0124648.

