MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua

eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

© 2022 by the author(s).
This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

ABSTRACT

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):309-317

Iryna Delva
https://orcid.org/0000-0002-2795-4897

Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS

The article discusses and analyzes literature data on the phenomenon of fatigue in patients with multiple sclerosis. More than 80% patients with multiple sclerosis complain of fatigue, which significantly limits their functional capacity and negatively affects the quality of life. In general, fatigue is a complex, multidimensional phenomenon that consists of subjective (one's own feeling of fatigue) and objective (quantitative characteristics of fatigue when performing a certain activity) components. At present, the most accessible method of fatigue assessment is patient survey. In multiple sclerosis, fatigue can be primary (as a direct consequence of the disease) or secondary (as a consequence of reduced functional capabilities, sleep disorders, chronic pain, side effects of medications, etc). In general, fatigue in multiple sclerosis is a heterogeneous phenomenon based on various etiopathogenetic mechanisms. We reviewed neuroimaging markers of global and focal lesions of the white and gray matter of the brain that are associated with the presence of fatigue in patients with multiple sclerosis. The impact of peripheral immune-inflammatory processes on the fatigue occurrence was shown which was realized via humoral, cellular, and neuronal mechanisms. We analyzed the role of inflammatory processes in the brain and spinal cord in the form of activation of microglia with hyperproduction of cytokines, which ultimately disrupts dopamine metabolism and reduces the affinity of dopamine receptors. The excess activity of certain functional components of the nervous system in the form of higher engagement of the motor structures of the brain and spinal cord during the performance of standard motor tasks was highlighted. The role of disruption of interoceptive mechanisms (perception and monitoring of the body's internal environment via hormonal, immune, metabolic, temperature, pain, and visceromotor signals) in the occurrence of fatigue in multiple sclerosis was shown. The paper underlines modern principles of fatigue correction based on these mechanisms.

Key words: fatigue, multiple sclerosis, risk factors, etiopathogenesis, management.

Corresponding author: Iryna Delva, Department of Neurological Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine
e-mail: iryna.delva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Ірина Дельва
https://orcid.org/0000-0002-2795-4897

Кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна

ВТОМА ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

У статті аналізуються та обговорюються сучасні літературні дані про феномен втоми у пацієнтів з розсіяним склерозом. Більш ніж 80 % пацієнтів з розсіяним склерозом скаржаться на втому, яка значно обмежує їх функціональну здатність та негативно впливає на якість життя. Загалом, втома являє собою комплексний, багатовимірний феномен, який складається як з суб'єктивного (власне відчуття втоми), так і з об'єктивного (кількісні характеристики втомлюваності при здійсненні певної діяльності) компонентів. Натепер найбільш доступним методом оцінки втоми залишається опитування пацієнта. При розсіяному склерозі виділяють первинну втому (як безпосередній наслідок захворювання) та вторинну втому (як наслідок знижених функціональних можливостей, порушень сну, хронічного болю, побічної дії медикаментів). Втома при розсіяному склерозі – гетерогенне явище, в основі якого лежать різноманітні етіопатогенетичні механізми. Проведено огляд нейровізуалізаційних маркерів глобального та вогнищевого ураження білої і сірої речовини головного мозку, що асоціюються з наявністю втоми у пацієнтів з розсіяним склерозом. Показаний вплив периферичних імунозапальних процесів у виникненні втоми, який реалізується через гуморальні, клітинні та нейрональні механізми. Проаналізована роль запальних процесів безпосередньо в головному та спинному мозку у вигляді активації мікроглії з гіперпродукцією цитокінів, що в кінцевому випадку порушує обмін дофаміну та знижує афінність дофамінових рецепторів. Висвітлена надлишкова активність окремих функціональних складових нервової системи у вигляді більш високої задіяності моторних структур головного та спинного мозку під час виконання стандартних рухових завдань. Показана роль порушення інтероцептивних механізмів (сприйняття та моніторування внутрішнього середовища організму за допомогою гормональних, імунних, метаболічних, температурних, больових та вісцеромоторних сигналів) у виникненні втоми при розсіяному склерозі. Висвітлено сучасні принципи корекції втоми при розсіяному склерозі, виходячи з її механізмів її виникнення.

Ключові слова: втома, розсіяний склероз, фактори ризику, етіопатогенез, менеджмент.

Автор, відповідальний за листування: Ірина Дельва, кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна
e-mail: iryna.delva@gmail.com

How to cite / Як цитувати статтю: Delva I. [Fatigue in multiple sclerosis]. *EUMJ*. 2022;10(4): 309-317
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):309-317

INTRODUCTION / ВСТУП

Розсіяний склероз (РС) серед усіх неврологічних захворювань є найчастішою причиною порушення працездатності у людей молодого віку [1–3]. Останнім часом велике значення в інвалідизації пацієнтів при РС приділяють так званим «нефункціональним» дефектам (психоемоційні, когнітивні розлади, втома тощо). Більше 80 % пацієнтів з РС скаржаться на втому [4–6], яка значно обмежує їх функціональну здатність та негативно впливає на якість життя [4, 7].

Мета: аналіз даних літератури щодо причин та механізмів виникнення втоми у пацієнтів з РС.

Основна частина. Загалом, втома є досить поширеним явищем. В загальній популяції біля 20% осіб при опитуванні відмічають втому, а при наявності порушень імунної регуляції (хронічні інфекції, онкологічні або аутоімунні захворювання) розповсюдженість втоми сягає вже 50 % [8]. Крім того, втома є частим проявом різноманітної психіатричної патології (зокрема, втома – один з ключових діагностичних критеріїв депресії).

Втома являє собою комплексний, багатовимірний, переважно суб'єктивний феномен, який описується різними термінами — «відчуття нестачі фізичної та (або) психічної енергії, що перешкоджає звичайній щоденній діяльності та цілеспрямованій активності» [9], «відчуття раннього виснаження при фізичній та (або) психічній активності, ухилення від навантажень» [10], «відчуття виснаження або втомлюваності, яке відрізняється від відчуття смутку або млявості» [11].

За якісними характеристиками втома – багатогранний феномен [12, 13]. Фізична втома виникає при м’язовому виснаженні і проявляється неможливістю підтримувати сталий рівень зусилля або темп виконання при здійсненні певної діяльності [14]. Психічна втома описується як відчуття виснаження, нестачі енергії та зниження ініціативи при розумовій активності, що не дозволяє особі підтримувати певний рівень концентрації протягом звичайного періоду часу [14].

Феномен втоми складається як зі суб’єктивного (власне відчуття втоми), так і об’єктивного (кількісні характеристики втомлюваності при здійсненні певної діяльності) компонентів [5]. Відчуття втоми не може бути виміряне зовнішніми техніками, це виключно суб’єктивне відчуття виснаження. Натомість, втомлюваність як загалом, так і окремі її компоненти (фізичний, психічний тощо), можуть бути об’єктивізовані із залученням фізичних, когнітивних та інших тестів [5].

Натепер найбільш доступним методом оцінки втоми залишається опитування пацієнта. Одномірні опитувальники втоми розраховані на отримання єдиного показника, що інтегрує в собі різноманітні скарги та симптоми. Багатомірні опитувальники забезпечують більш детальне якісне та кількісне вивчення втоми [15]. Необхідно відмітити, що усі опитувальники демонструють значну різницю у діагностичних підходах до втоми, і ці відмінності є істотним джерелом гетерогенності отриманих результатів у дослідженнях втоми при РС [16].

На сьогодні втома при РС розглядається як гетерогенне явище, в основі якого лежать різноманітні етіопатогенетичні механізми.

Насамперед, при РС виділяють первинну втому (як безпосередній наслідок захворювання) та вторинну втому (як наслідок знижених функціональних можливостей, порушень сну, хронічного болю, побічної дії медикаментів) [6, 11]. Низка груп препаратів, що використовуються у пацієнтів з РС, в якості побічних явищ має втому: седативні, міорелаксанти, антиконвульсанти, антигістамінні препарати тощо.

Нейровізуалізаційні морфометричні дослідження у пацієнтів з РС виявили суперечливі дані щодо асоціацій як між маркерами глобальної атрофії головного мозку та втомою [17, 18, 19], так і між маркерами локальної атрофії білої (сірої) речовини та втомою [20, 21, 22, 23]. Є припущення, що втома є результатом порушення функціонування головного мозку, яке прямо залежить від сумарної кількості вогнищ в білій речовині [24, 25]. Однак достовірність асоціацій між морфометричними маркерами глобального ураження білої речовини та втомою у пацієнтів з РС дотепер залишається контраверсійною [17, 18, 20], що може бути пояснено використанням різних методів кількісної оцінки вогнищ ураження білої речовини [26], тим, що відчуття втоми може детермінуватися в більшій мірі локалізацією вогнищ демієлінізації, ніж показниками глобального пошкодження білої речовини [21, 27], індивідуальними структурно-функціональними особливостями білої речовини [21, 25], відмінностями в патогенетичних механізмах перебігу РС (з переважанням запального або нейродегенеративного компонентів в кожному окремому випадку [28, 29]).

Є свідчення, що втома у пацієнтів з РС детермінується локалізацією уражень білої речовини: виявлено кореляції між демієлінізацією певних ділянок білої речовини (переднє стегно внутрішньої капсули, передній таламічний шлях) та втомою [30, 31]. Припускається, що в основі цих асоціацій лежить зменшення швидкості та надійності аксональної трансмісії між ділянками кори, що приймають участь в пла-

нуванні та реалізації моторної активності [32, 33]. Методом трактографії виявлено порушення провідності по висхідним моноамінергічним шляхам, що відповідають за мотивацію та підтримання психічної активності [34].

Окрему роль в розвитку втоми при РС відіграють також і вогнищеві ураження сірої речовини. Зокрема, певне значення в генезі втоми надається субпіальному запаленню сірої речовини в ділянках мозку, відповідальних за інтероцепцію (острівець, передня поясна звивина), особливо в місцях глибокої інвагінації кори [35]. Крім того, ураження сірої речовини може порушувати скоординовану активність та коннективність нейронних мереж, відповідальних за моторні та когнітивні функції [36]: за даними функціональної нейровізуалізації у пацієнтів з РС наявність втоми асоціюється з порушеною коннективністю між базальними гангліями [37] та між сенсо-моторними ділянками кори [38]. Ураження сірої речовини в гіпоталамусі та (або) в ядрах стовбуру мозку може призводити до дизрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі та супрасегментарних відділів вегетативної нервової системи, що веде до ендокринних та (або) вегетативних порушень [39, 40]. Вегетативна та нейрогуморальна дисфункція, в свою чергу, можуть викликати втому як безпосередньо (внаслідок зменшення енергопродукції, артеріальної гіпотензії, порушення вегетативного забезпечення різних типів діяльності, порушення циклу «сон-неспання» тощо), так і опосередковано (внаслідок порушення процесів інтероцепції, психо-емоційного стану тощо) [41, 42]. Ураження сірої речовини ядер черепних нервів в стовбурі мозку також може порушувати висхідну допамінергічну, серотонінергічну та норадренергічну трансмісію до кори та базальних гангліїв і тим самим негативно впливати на процеси мотивації та формування настрою.

Особливе значення в генезі втоми при РС надається імуно-запальним процесам. Периферичне імунне запалення відіграє важливу роль в розвитку втоми як загалом [8], так і у пацієнтів з РС зокрема [43, 44]. Доказом ролі периферичного імунного запалення у виникненні втоми є так звана «хвороблива» поведінка (у вигляді втоми, зниження рухової активності, сонливості, порушення когнітивної сфери, апатії, ангедонії, уникнення соціальної активності, зниження апетиту) при різноманітних інфекційних захворюваннях та при інших станах, що супроводжуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів [45]. Крім того, втома може бути спровокована стимуляцією синтезу прозапальних цитокінів поза межами нервової системи – при застосуванні імуномодуляторних препаратів [46, 47], при вакцинації [48] тощо.

Дотепер до кінця не з'ясований вплив периферичних імуно-запальних процесів на виникнення втоми у пацієнтів з РС, але припускається участь в цьому гуморальних, клітинних та нейрональних механізмів [8, 49, 50]. Гуморальні шляхи реалізуються через циркумвентрикулярні органи, де прозапальні субстанції плазми крові безперешкодно перетинають гемато-енцефалічний бар'єр, зв'язуються зі специфічними рецепторами нейроглії і ендотеліоцитів та стимулюють синтез медіаторів запалення в нервовій системі. Клітинний шлях комунікації здійснюється переважно через лімфоцити та моноцити периферичної крові в умовах пошкодженого гемато-енцефалічного бар'єру. Нейрональні зв'язки забезпечуються системою блукаючого нерву, ядром одиночного шляху, задніми відділами таламусу та ведуть до активації острівця і передньої поясної звивини при розвитку системних прозапальних змін [51, 52, 53]. За допомогою функціональної нейровізуалізації показано, що периферичне запалення, викликане введенням прозапальних субстанцій, асоціюється з активацією острівця [48].

Крім того, існують непрямі механізми, що пов'язують периферичне запалення з втомою. Периферичне запалення веде до дефіциту в центральній нервовій системі тетрагідробіоптерину (незамінного кофактору ферментів ароматичної амінокислотної гідроксилази), що є критичним для синтезу моноамінергічних нейротрансміттерів, задіяних в процесах мотивації (дофамін), просинання (норадреналін), настрою (серотонін) [8, 50]. Стимуляція системного запалення у здорових добровольців шляхом введення тифоїдної вакцини, приводила до зниження допамінергічної активності середнього мозку [54], а терапія пацієнтів інтерфероном-α значно змінювала обмін пресинаптичного дофаміну в стріарній системі [47] за даними позитронної емісійної томографії.

Також периферичне запалення стимулює кінуреніновий шлях метаболізму триптофану (незамінного попередника для синтезу моноамінергічних нейротрансмітерів) в центральній нервовій системі, наслідком чого є перетво-

рення кінуреніну в нейротоксичні метаболіти, що провокують ексайтотоксичність та нейрональне запалення [55]. Зокрема доведено, що об'єм стріатума (непрямий біомаркер стану мотиваційної активності) має достовірні зворотні асоціації з активністю кінуренінового шляху метаболізму триптофану в головному мозку [56].

В генезі втоми при РС окреме значення надається запальним процесам безпосередньо в головному та спинному мозку у вигляді активації мікроглії з гіперпродукцією цитокінів, що порушує обмін дофаміну, знижує афінність дофамінових рецепторів, негативно впливає на коннективність між стріатумом та префронтальною корою та в кінцевому випадку веде до порушення процесів мотивації [8]. Також запальні процеси в центральній нервовій системі негативно впливають на обмін орексину – нейропептиду, що продукується нейронами в латеральному гіпоталамусі та приймає участь в циклі «сон-неспання», в процесах мотивації та регуляції харчової поведінки [57]. В дослідах на тваринах показано, що ступінь вираженості «хворобливої» поведінки, що викликана штучним запаленням, має прямі асоціації з ступенем пригніченням орексинової активності [58].

В якості ще одного компоненту етіопатогенезу втоми у пацієнтів з РС розглядається так звана «неоптимальна» активність окремих функціональних одиниць нервової системи. За результатами функціональної нейровізуалізації, у пацієнтів з РС втома асоціюється з більш високою активністю моторних структур головного та спинного мозку та відсутністю фізіологічної адаптації мозкової діяльності під час виконання стандартних рухових завдань [59, 60, 61]. Цей феномен пояснюється тим, що для підтримання певного виду активності в умовах зниженої функціональної здатності моторних структур нервової системи, з компенсаторною метою збільшується активація останніх та (або) задіються додаткові функціональні одиниці нервової системи [62]. Також є припущення, що порушення висхідних активуючих впливів зі структур стовбура мозку (внаслідок як їх безпосереднього ураження, так і через негативні впливи нейрозапалення на обмін моноамінів) приводить до реорганізації та зниження функціональної спроможності кіркових нейронних мереж.

Є багато непрямих доказів того, що у пацієнтів з РС втома виникає внаслідок порушення інтероцептивних механізмів [63, 64, 65]. Інтероцепція – це сприйняття та моніторування внутрішнього середовища організму (рівня оксигенації, кислотності, осмолірності крові, частоти серцевих скорочень, концентрації глюкози, гормонів крові тощо) за допомогою гормональних, імунних, метаболічних, температурних, больових та вісцеромоторних сигналів [66]. Інтероцептивна інформація інтегрується в стовбурі мозку і далі передається на острівець та передню поясну звивину, останні ж приймають активну участь у підтриманні гомеостазу, регуляції когнітивних та поведінкових функцій [66]. За даними функціональної нейровізуалізації, у здорових осіб наявність втоми прямо корелює з гіперактивністю острівця та передньої поясної звивини [67]. У пацієнтів з РС, які мають втому, значно частіше спостерігається гіпотрофія кори острівця та передньої поясної звивини, а також порушення функціональних з'єднань між ними [68, 69].

Насамкінець, втома у пацієнтів з РС може бути наслідком недостатності процесів сенсорної фасилітації під час виконання довільних рухів, що веде до хибного сприйняття мозком «збільшених» зусиль при реалізації рухової активності, ніж ті, що передбачаються [70].

Лікування втоми у пацієнтів з РС передбачає передусім виключення вторинного характеру втоми (внаслідок анемії, гіпотиреоїдизму, порушень сну тощо). При виборі хворобомодифікуючої терапії РС пріоритет повинен надаватися препаратам з потенційно корисними впливами на втому.

На сьогодні відсутні диференційовані методи лікування втоми при РС залежно від патогенетичних особливостей її виникнення. Загалом, лікування втоми у пацієнтів з РС включає фармакологічні засоби (антагоністи NMDA рецепторів (амантадин), психостимулятори (модафініл), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин)), а також різноманітні нефармакологічні стратегії (когнітивно-поведінкова терапія, когнітивна терапія на основі усвідомленості, контрольована фізична активність тощо) [71, 72]. Крім того, перспективним напрямком корекції втоми є визначення соціальних, когнітивних та психологічних факторів, що впливають на відчуття втоми у конкретного пацієнта з РС, та їх персоніфікована модифікація [73, 74].

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Втома при РС є складним, мультикомпонентним, гетерогенним феноменом. Незважаючи на значимість медико-соціальної проблематики втоми у пацієнтів з РС, дотепер не існує ефективних методів визначення етіопатогенетичних механізмів втоми в кожному індивідуальному випадку та, відповідно, не існує методів персоніфікованої корекції втоми.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Наступні дослідження повинні бути присвячені розробці та впровадженню методів діагностики і корекції втоми, які б ґрунтувалися на її етіологічних та патофізіологічних особливостях.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017;389:1336–46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622–36.
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378:169–80.
4. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, et al. Symptomatology of MS: results from the German MS registry. *J Neurol* 2009;256:1932–5.
5. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80:409–16. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be.
6. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:2–3. doi: 10.1136/jnnp.2005.074948.
7. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017;13:662–75.
8. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. The neuroimmune basis of fatigue. Trends Neurosci 2014;37:39–46. doi: 10.1016/j.tins.2013.10.003.
9. Başkurt F, Baskurt Z, Günal A. The effect of fatigue on the level of participation in a physiotherapy program of elderly acute stroke patients. *Biomed. Res.* 2017;28 Issue 20:9121-6.
10. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis*. 2001 Aug;12(2):75-81. https://doi.org/10.1159/000047685.
11. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988 Apr;45(4):435-7.
12. Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of inflammation in human fatigue: relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms. *Front Immunol.* 2017;8:21. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00021.
13. Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue? *Eur Neurol*. 2001;45:3-5.
14. Visser-Keizer AC, Hogenkamp A, Westerhof-Evers HJ, Egberink IJ, Spikman JM. Dutch multifactor fatigue scale: a new scale to measure the different aspects of fatigue after acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:1056-63. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.12.010.
15. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004 Feb;56(2):157-70. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4.
16. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8:523–6. https://doi.org/10.1191/1352458502ms83.
17. Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci* 2007;263:15–19. https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.07.004.
18. Marrie RA, Fisher E, Miller DM, et al. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;228:161–6. https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.11.046.
19. Nourbakhsh B, Azevedo C, Nunan-Saah J, et al. Longitudinal associations between brain structural changes and fatigue in early MS. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:29–33. https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.006.
20. Sepulcre J, Masdeu JC, Goni J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler*

2009;15:337–44. https://doi.org/10.1177/1352458508098373.

21. Rocca MA, Parisi L, Pagani E, et al. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology* 2014;273:511–20.
22. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1220–8. https://doi.org/10.1177/1352458510376405.
23. Derache N, Grassiot B, Mézenge F, et al. Fatigue is associated with metabolic and density alterations of cortical and deep gray matter in relapsing–remitting-multiple sclerosis patients at the earlier stage of the disease: a PET/MR study. *Mult Scler Relat Disord* 2013;2:362–9. https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.03.005.
24. Bester M, Lazar M, Petracca M, et al. Tract-specific white matter correlates of fatigue and cognitive impairment in benign multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;330:61–6. https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.04.005.
25. Bisecco A, Caiazzo G, d'Ambrosio A, et al. Fatigue in multiple sclerosis: the contribution of occult white matter damage. *Mult Scler* 2016;22:1676–84. https://doi.org/10.1177/1352458516628331.
26. Popescu V, Schoonheim MM, Versteeg A, et al. Grey matter atrophy in multiple sclerosis: clinical interpretation depends on choice of analysis method. *PLoS One* 2016;11:e0143942. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143942
27. Altermatt A, Gaetano L, Magon S, et al. Clinical correlations of brain lesion location in multiple sclerosis: voxel-based analysis of a large clinical trial dataset. *Brain Topogr* 2018;31:886–94. https://doi.org/10.1007/s10548-018-0652-9.
28. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–89. https://doi.org/10.1093/brain/awp070.
29. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008;31:247–69.
30. Genova HM, Rajagopalan V, Deluca J, et al. Examination of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2013;8:e78811. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078811.
31. Gobbi C, Rocca MA, Pagani E, et al. Forceps minor damage and co-occurrence of depression and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:1633–40. https://doi.org/10.1177/1352458514530022.
32. Snooks SJ, Swash M. Motor conduction velocity in the human spinal cord: slowed conduction in multiple sclerosis and radiation myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1135–9. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.48.11.1135.
33. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002;15:559–67. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1011.
34. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Brain mapping in multiple sclerosis: Lessons learned about the human brain. *Neuroimage*. 2019 Apr 15;190:32-45. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.021.
35. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, et al. The topograpy of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain* 2016;139:807–15. https://doi.org/10.1093/brain/awv398.
36. Morgen K, Kadom N, Sawaki L, et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:2506–17. https://doi.org/10.1093/brain/awh266.
37. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler* 2015;21:925–34. https://doi.org/10.1177/1352458514555784.
38. Cruz Gómez ÁJ, Ventura Campos N, Belenguer A, et al. Regional brain atrophy and functional connectivity changes related to fatigue in multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e77914. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077914.
39. Huitinga I, Erkut ZA, van Beurden D, et al. Impaired hypothalamus–pituitary–adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol* 2004;55:37–45. https://doi.org/10.1002/ana.10766.
40. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003;61:851–3. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000080365.95436.B8.
41. Stephan KE, Manjaly ZM, Mathys CD, et al. Allostatic self-efficacy: a metacognitive theory of dyshomeostasis-induced fatigue and depression. *Front Hum Neurosci* 2016;10:550. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00550.
42. Petzschner FH, Weber LAE, Gard T, et al. Computational psychosomatics and computational psychiatry: toward a joint framework for differential diagnosis. *Biol Psychiatry* 2017;82:421–30. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.012.
43. Gold SM, Krüger S, Ziegler KJ, et al. Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:814–8. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.230029.
44. Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated

sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:34–9. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.065805.

45. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007;21:153 60. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006.
46. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL. Neurobehavioral effects of interferon-α in cancer patients phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:643–52. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00407-9.
47. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, et al. Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1044–53. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094.
48. Harrison NA, Voon V, Cercignani M, et al. A Neurocomputational account of how inflammation enhances sensitivity to punishments versus rewards. *Biol Psychiatry* 2016;80:73–81. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.018.
49. Savitz J, Harrison NA. Interoception and inflammation in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:514–24. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.011.
50. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018;98:477–504. https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016.
51. Goehler LE, Gaykema RPA, Hansen MK, et al. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci* 2000;85:49–59. https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00219-8.
52. Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry* 2009;66:415–22. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.007.
53. Critchley HD, Harrison NA. Visceral influences on brain and behavior. *Neuron* 2013;77:624–38. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.008.
54. Harrison NA, Cercignani M, Voon V, et al. Effects of inflammation on hippocampus and substantia nigra responses to novelty in healthy human participants. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:831–8. https://doi.org/10.1038/npp.2014.222.
55. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:465–77. https://doi.org/10.1038/nrn3257.
56. Rajda C, Majláth Z, Pukoli D, et al. Kynurenines and multiple sclerosis: the dialogue between the immune system and the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2015;16:18270–82. https://doi.org/10.3390/ijms160818270.
57. Bonvalet M, Ollila HM, Ambati A, et al. Autoimmunity in narcolepsy. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:522–9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000426.
58. Grossberg AJ, Zhu X, Leinninger GM, et al. Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity. *J Neurosci* 2011;31:11376–86. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2311-11.2011.
59. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 2008;15:413–9. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02090.
60. White AT, Lee JN, Light AR, et al. Brain activation in multiple sclerosis: a BOLD fMRI study of the effects of fatiguing hand exercise. *Mult Scler* 2009;15:580–6. https://doi.org/10.1177/1352458508100034.
61. Rocca MA, Absinta M, Valsasina P, et al. Abnormal cervical cord function contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1552–9. https://doi.org/10.1177/1352458512440516.
62. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, Lutterotti A, Müller A, Stephan KE. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2019 Jun 1;90(6):642-51. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050.
63. McMorris T, Barwood M, Corbett J. Central fatigue theory and endurance exercise: Toward an interoceptive model. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2018;93:93–107. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.024.
64. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends in neurosciences*. 2014;37(1):39–46. doi: 10.1016/j.tins.2013.10.003.
65. Quadt L, Critchley HD, Garfinkel SN. The neurobiology of interoception in health and disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 2018 Sep;1428(1):112-28. https://doi.org/10.1111/nyas.13915.
66. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews Neuroscience*. 2002;3(8):655–66. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.007.
67. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Dolan RJ, et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biological psychiatry*.

2009;66(5):415–22. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.007.

68. Lansley J, Mataix-Cols D, Grau M, Radua J, Sastre-Garriga J. Localized grey matter atrophy in multiple sclerosis: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies and associations with functional disability. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2013;37(5):819–30. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.006.
69. Faivre A, Rico A, Zaaraoui W, Crespy L, Reuter F, Wybrecht D, et al. Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(9):1251–8. https://doi.org/10.1177/1352458511435930.
70. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. *Brain* 2017;140:2240–5. https://doi.org/10.1093/brain/awx153.
71. Yang TT, Wang L, Deng XY, et al. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017;380:256–61. https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.042.
72. Miller P, Soundy A. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2017;381:41–54. https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.012.
73. Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, et al. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:454–7. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.121129.
74. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? *Mult Scler* 2015;21:376–81. https://doi.org/10.1177/1352458514549567.

Received 09.11.2022
Accepted 09.12.2022

Одержано 09.11.2022
Затверджено до друку 09.12.2022

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Дельва Ірина Іванівна, д.мед.н., професор кафедри нервових хвороб, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка 23, м. Полтава 36011 (тел. +38095-7108584; e-mail: iryna.delva@gmail.com).