



*Ігор Миколайович СКРИПНИК,
доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Полтавського державного медичного університету*

ВТОМА ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ: ФОКУС НА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНУ СТЕАТОТИЧНУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) визнана найпоширенішим хронічним захворюванням печінки (ХЗП) у світі.

Глобальна поширеність МАСХП серед дорослого населення становить близько 30-32% [13]. Цей показник продовжує зростати на тлі епідемії ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [3, 5, 10, 13]. У групах високого кардіометаболічного ризику поширеність МАСХП значно вища: її виявляють у 70-75% осіб з надмірною масою тіла / ожирінням і в $\geq 55\%$ пацієнтів із ЦД 2-го типу [10]. Щороку реєструють близько 138 тис. асоційованих з МАСХП летальних випадків, включно з приблизно 97 тис. смертей від цирозу печінки, що розвинувся на її тлі [5].

Водночас перебіг МАСХП тісно пов'язаний із психоемоційними порушеннями та зниженням якості життя [4]. Одним із ключових симптомів, який визначає це зниження, є втома, котра часто поєднується з психоемоційними порушеннями [4]. Систематичний огляд і метааналіз 31 дослідження ($n=2\ 126\ 593$) довели, що депресію виявляють приблизно у 26% пацієнтів з МАСХП / неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), тривогу – у 37%, а ознаки хронічного стресу – майже в половини хворих [12].

З огляду на високу поширеність втоми та її значний вплив на повсякденну активність, постає важливе завдання: зрозуміти механізми виникнення втоми при ХЗП, МАСХП і визначити ефективні підходи до її корекції.

ВТОМА ПРИ ХЗП: «ПРОСТИЙ» СИМПТОМ ЗІ СКЛАДНОЮ ПАТОФІЗІОЛОГІЄЮ

Втома є одним з найбільш поширених і найменш специфічних симптомів, адже вона супроводжує перебіг різних захворювань. Пацієнти описують таку втому як стійке відчуття виснаження, зниження енергії та працездатності, яке не відповідає рівню

фізичного навантаження й часто не минає після відпочинку. Доведено, що патологічна втома асоціюється зі значним зниженням якості життя, погіршенням якості сну, а також є фактором, асоційованим зі зростанням смертності у 2,3 раза серед хворих на НАЖХП [15].

Нині втому розглядають як складний багатофакторний симптом, формування котрого зумовлене взаємодією центральних (пов'язаних з функцією центральної нервової системи) та периферичних механізмів. З патофізіологічного погляду розрізняють центральну й периферичну втому (табл. 1).

Центральна втома формується внаслідок порушення активності нейромедіаторних систем головного мозку (ГМ) і дисфункції так званих центрів винагороди. **Периферична втома**, навпаки, пов'язана переважно з нейром'язовою дисфункцією та порушенням енергетичного забезпечення м'язів [14].

Окреме місце серед них посідає так звана **гепатогенна (патологічна) втома** – особливий варіант центральної втоми, характерний для пацієнтів з ХЗП. Її розвиток пов'язують з порушенням взаємодії між печінкою та центральною нервовою системою. Важливу роль у цьому процесі відіграє системне низькоінтенсивне запалення, що виникає при ушкодженні печінки та прогресуванні фіброзу.

ТАБЛИЦЯ 1. Клінічні особливості втоми залежно від її підтипу [14]

Центральна втома	Периферична втома
<ul style="list-style-type: none"> • зниження мотивації, «немає сил почати» • ментальна втома, «туман» у голові • труднощі з концентрацією та пам'яттю • депресія, тривога, порушення сну • не залежить від фізичного навантаження, не минає після відпочинку • може посилюватися при дефіциті адеметіоніну, що супроводжується порушенням нейромедіаторного балансу 	<ul style="list-style-type: none"> • м'язова слабкість • швидке виснаження при фізичному навантаженні • знижена витривалість • повільне відновлення після фізичної активності • частіше виникає при супутній саркопенії, анемії • може поєднуватися з дефіцитом адеметіоніну, який впливає на енергетичний метаболізм клітин

Прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-1 β), які утворюються в печінці, потрапляють у системний кровообіг і впливають на функціонування ГМ, змінюючи нейроімунні та нейрохімічні процеси. Передача сигналів від печінки до ГМ відбувається нейрональним, гуморальним та імуноклітинним шляхами (рис. 1).

Унаслідок цього змінюється нейромедіаторна передача у структурах ГМ, які регулюють мотивацію та поведінкові реакції: знижується синтез дофаміну, змінюється серотонінергічна передача й підвищується активність гальмівних

нейромедіаторів. Такі нейрохімічні зміни порушують роботу центрів мотивації, емоцій і когнітивних функцій, що клінічно проявляється типовим комплексом симптомів ХЗП: втомою, депресією та когнітивними порушеннями [14].

Утім, гепатогенна втома не завжди має виключно центральний характер і може поєднуватися з периферичними механізмами. Зокрема, при ХЗП описано порушення функції мітохондрій у м'язових клітинах, що супроводжується зниженням синтезу адезинтрифосфату (АТФ), порушенням метаболізму жирних кислот і посиленням оксидативного стресу. Унаслідок цього знижується енергетичний потенціал клітин, що спричиняє формування м'язової слабкості, швидке виснаження під час фізичного навантаження [14].

Додаткову роль у цих процесах може відігравати зниження рівня S-адеметіоніну (S-AMe), що характерне для внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) та ХЗП. Дефіцит S-AMe супроводжується посиленням оксидативного стресу та дисфункцією мітохондрій, що може погіршувати енергетичне забезпечення клітин і спричиняти розвиток периферичних проявів втоми [2, 9]. Крім цього, S-AMe залучений у процеси регуляції синтезу та метаболізму деяких нейромедіаторів (дофамін, серотонін), тому його зниження потенційно може впливати й на центральні механізми формування втоми.

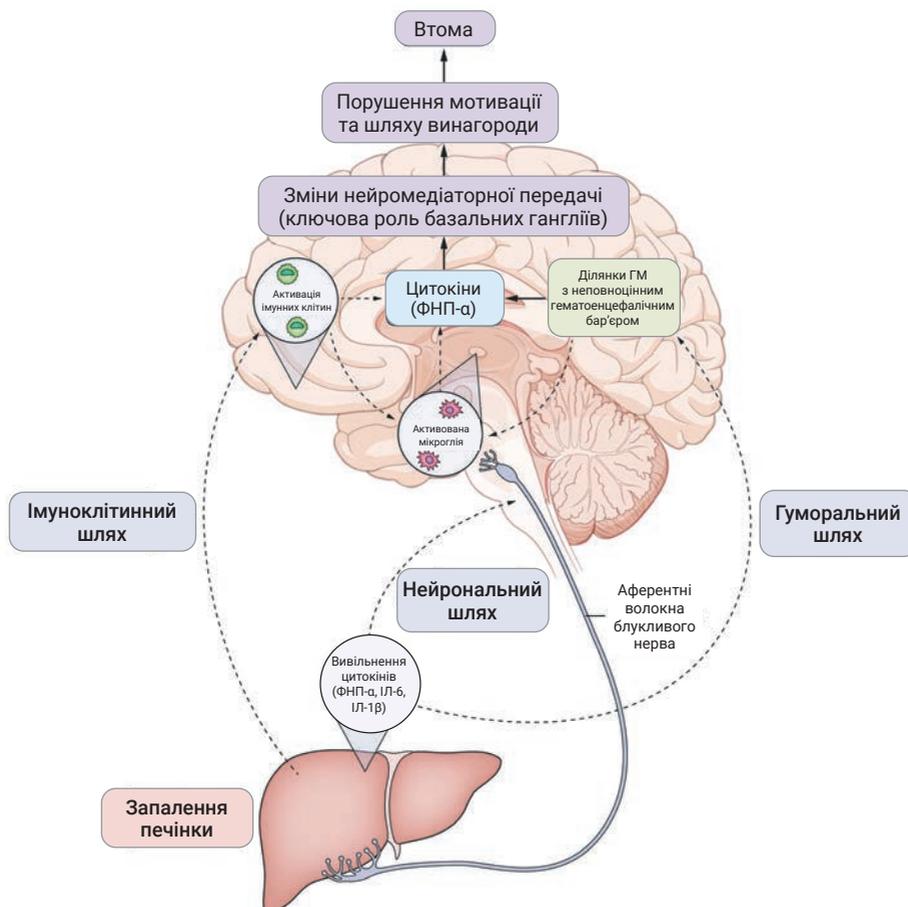


Рис. 1. Механізми виникнення гепатогенної втоми при ХЗП [14]

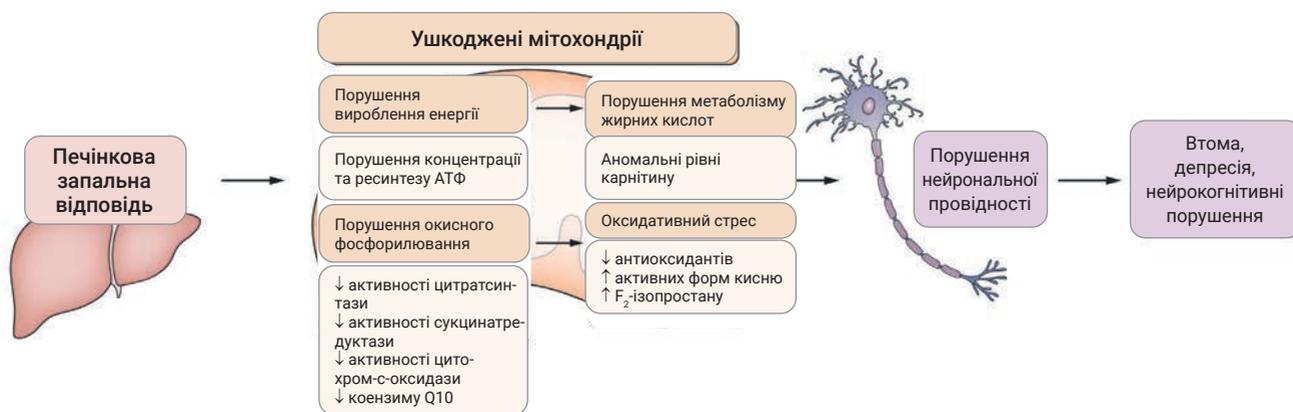


Рис. 2. Гепатогенна втома та дисфункція мітохондрій [14]

ГЕПАТОГЕННА ВТОМА: ТАКА ОДНАКОВА Й ТАКА РІЗНА

Втома є одним з найпоширеніших симптомів ХЗП. Хоча механізми її розвитку мають багато спільного, клінічні прояви, поширеність і тяжкість цього симптому значною мірою залежать від етіології хвороби. Зокрема, при холестатичних захворюваннях печінки (первинний біліарний холангіт, первинний склерозивний холангіт) втома часто є першим і домінуючим симптомом і може мати інвалідизувальний характер. Вона нерідко зберігається навіть за контролю перебігу основної хвороби.

При вірусних гепатитах, особливо при HCV-інфекції, втома також є типовим клінічним проявом. Її інтенсивність не завжди залежить від рівня віремії або активності запального процесу в печінці. Хоча ерадикація вірусу на тлі сучасної протівірусної терапії може сприяти зменшенню вираженості втоми, повне її зникнення спостерігається не в усіх пацієнтів [14]. Важливу роль у формуванні цього симптому відіграють психоемоційні чинники, зокрема депресія та тривога.

Гепатогенна втома спостерігається приблизно в 40% пацієнтів з МАСХП, але часто залишається недооціненою як пацієнтами, так і лікарями. Її розвиток тісно пов'язаний з кардіометаболічними порушеннями, зокрема ожирінням та інсулінорезистентністю. Водночас інтенсивність гепатогенної втоми часто не корелює з активністю цитолізу або стадією фіброзу печінки. У пацієнтів з МАСХП гепатогенна втома часто поєднується з депресивними симптомами, порушенням сну, когнітивними скаргами, а також проявами периферичної втоми, зумовленої саркопенією або ожирінням [14]. Терапія МАСХП, спрямована на зниження маси тіла та регресію фіброзу, може сприяти зменшенню вираженості гепатогенної втоми. Водночас саме цей симптом часто обмежує можливість модифікації способу життя.

У пацієнтів з алкогольним ураженням печінки гепатогенна втома нерідко поєднується з депресією,

саркопенією та дефіцитом мікронутрієнтів, що формує вираженіший периферичний компонент астенії. При цирозі печінки будь-якої етіології вираженість гепатогенної втоми зазвичай зростає з прогресуванням хвороби, особливо при розвитку анемії, саркопенії або гіперамоніємії. У багатьох випадках вона поєднується з когнітивною дисфункцією, що додатково погіршує функціональний стан пацієнтів.

ВИМІРЯТИ НЕВИМІРЮВАНЕ: ДІЄВІ СПОСОБИ ОЦІНЮВАННЯ ВТОМИ

Втому при ХЗП оцінюють за допомогою об'єктивних функціональних тестів і стандартизованих опитувальників, що дає змогу розрізнити периферичні та центральні механізми цього симптому. Периферичну втому оцінюють за допомогою тестів фізичної витривалості та м'язової сили (тредміл, нейром'язові тести, тест 6-хвилинної ходьби).

Центральну втому визначають переважно за допомогою валідованих шкал (Fatigue Severity Scale, Fatigue Impact Scale, Multidimensional Fatigue Inventory), які дають змогу оцінити фізичний, когнітивний і соціальний компоненти втоми. Коротку валідовану шкалу Fatigue Assessment Scale (FAS) часто використовують у хворих на МАСХП.

Додаткову інформацію про центральну втому надають опитувальники якості життя, зокрема компонент Vitality шкали SF-36 і Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ); шкали PBC-40 або PBC-27 спеціалізовані для холестатичних захворювань. Оскільки втома часто поєднується з психоемоційними порушеннями, депресію та тривогу у хворих на ХЗП оцінюють за допомогою шкали HADS або шкали депресії Бека.

ЛІКУВАННЯ ГЕПАТОГЕННОЇ ВТОМИ

■ Загальні підходи

Специфічні фармакологічні методи лікування гепатогенної втоми при ХЗП наразі обмежені,

що зумовлено складним і багатофакторним патогенезом цього симптому. У позиційному документі European Reference Network for Rare Liver Diseases (2026), присвяченому проблемі гепатогенної втоми в пацієнтів з первинним біліарним холангітом, експерти пропонують використовувати структурований алгоритм **ask – measure – treat** для системного оцінювання та ведення цього симптому [6]. Перший етап (**ask**) передбачає активний скринінг втоми під час клінічного прийому. Лікарю рекомендується цілеспрямовано уточнювати, чи відчуває пацієнт утому більшою, ніж раніше, чи впливає вона на працездатність і повсякденну активність. Наступний етап (**measure**) полягає у визначенні вираженості втоми за допомогою валідованих шкал. Одночасно доцільно провести лабораторне обстеження, включно з визначенням рівнів гемоглобіну, тиреотропного гормону, глюкози, феритину, вітамінів B₁₂ і D [6]. Етап **treat** передбачає багатокомпонентне лікування, спрямоване як на терапію основної хвороби печінки, так і на корекцію факторів, які можуть посилювати гепатогенну втому.

З огляду на обмежену доказову базу фармакологічного лікування, важливу роль відіграють підтримувальні та поведінкові стратегії ведення пацієнтів. Одним із практичних прикладів такого структурованого підходу є **концепція TrACE**, яка передбачає послідовне виявлення та лікування корегованих причин втоми, зменшення факторів, що її погіршують, навчання пацієнта ефективним стратегіям подолання симптомів і формування емпатійної взаємодії між лікарем і пацієнтом (табл. 2).

Поки що не розроблено специфічної терапії гепатогенної втоми при ХЗП, тому лікування має бути комплексним і спрямованим на лікування основної хвороби печінки, корекцію сну, підтримання фізичної активності та психологічну підтримку [11]. Попри важливість немедикаментозних заходів, пошук ефективних фармакологічних підходів до корекції гепатогенної втоми триває [11]. З огляду на роль системного запалення, мітохондріальної дисфункції та порушень нейромедіаторного балансу в її патогенезі, значну увагу привертають препарати, здатні впливати на ці механізми. Одним з таких засобів є S-адеметіонін (SAMe), який бере участь у процесах метилювання, синтезі нейромедіаторів і підтриманні функції мітохондрій.

ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОГЕННОЇ ВТОМИ ПРИ ВПХ ТА ХЗП: РОЛЬ SAMe

SAMe, ендогенна молекула, має плейотропні біологічні ефекти та впливає на кілька ключових ланок патогенезу ХЗП. Як донор метильних груп, SAMe бере участь у синтезі нейромедіаторів, регуляції ліпідного обміну й підтриманні антиоксидантного захисту клітини. Підвищуючи рівень глутатіону, SAMe зменшує оксидативний стрес, модулює запальні процеси та підтримує функціонування мітохондрій (рис. 3). Його участь у метаболізмі дофаміну й серотоніну також пов'язує печінкові метаболічні процеси з нейромедіаторною регуляцією центральної нервової системи [2, 9]. Такий комплексний вплив створює патогенетичні передумови для використання SAMe не лише як молекули з гепатопротекторною активністю, а і як засобу корекції гепатогенної втоми при ВПХ та ХЗП [2, 9].

Слід зауважити, що значну частину клінічних досліджень, які сформували доказову базу ефективності й безпеки SAMe при різноманітних ХЗП та ВПХ, проведено із застосуванням оригінального препарату, зареєстрованого в нашій країні під торговою назвою Гептрал®.

Експериментальні дослідження підтверджують, що SAMe здатний впливати на ключові патогенетичні механізми ураження печінки. Зокрема, показано, що препарат зменшує оксидативний стрес і апоптоз клітин, активуючи сигнальний шлях ФНП-α/Nrf2/НО-1 і посилюючи синтез глутатіону. У моделях холестатичного ушкодження печінки SAMe захищав холангіоцити від дії оксидативного стресу, знижував інтенсивність запальних реакцій, що свідчить про його антиоксидантні та цитопротекторні властивості [1].

Клінічні дані також підтверджують гепатопротекторний потенціал SAMe. У систематичному огляді 15 клінічних досліджень продемонстровано, що застосування SAMe асоціюється з покращенням біохімічного профілю печінки: в усіх включених дослідженнях відзначено позитивну динаміку печінкових маркерів (аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, γ-глутамілтранспептидази,

ТАБЛИЦЯ 2. Підхід TrACE до лікування втоми при ХЗП [7]

T (Treat the treatable)	лікувати причини, які можнавилікувати (основне захворювання печінки, гіпотиреоз, артрит, целиакія, ЦД 2-го типу, анемія)
A (Ameliorate the ameliorable)	зменшити фактори, що погіршують утому (порушення сну, автономна дисфункція, депресія, свербіж, препарати, що спричиняють утому: бензодіазепіни, антидепресанти, міорелаксанти, антигістамінні 1-го покоління, β-блокатори, опіоїди)
C (Cope)	навчити пацієнта справлятися (пацієнт має взяти проблему під контроль, фізична активність, дієта, психологічна допомога, соціальна підтримка)
E (Empathise)	проявляти емпатію (розуміти вплив втоми на життя пацієнта, підтримувати оптимістичний підхід, не недооцінювати симптоми)



Рис. 3. Механізм дії SAMe за ХЗП та гепатогенної втоми [2]

білірубину, лужної фосфатази, альбуміну). При цьому ефективність SAMe було продемонстровано при різних ХЗП, включно з МАСХП, холестатичними хворобами, вірусними гепатитами, алкогольною хворобою печінки, медикаментозно-індукованим ураженням печінки. В окремих дослідженнях застосування SAMe супроводжувалося не лише покращенням лабораторних показників, але й зменшенням гепатогенної втоми при ВПХ і ХЗП та підвищенням якості життя пацієнтів [2].

SAMe також проявляє синергічну дію при одночасному застосуванні з іншими препаратами. Зокрема, додавання SAMe підсилює ефект урсодезокси-холевої кислоти та преднізолону при, відповідно, холестатичних захворюваннях печінки й алкогольному гепатиті; введення SAMe до схеми лікування онкологічних хворих супроводжується зменшенням гепатотоксичності хіміотерапії [2]. Найпоширенішим є режим дозування SAMe 1000-1500 мг/добу з можливістю розпочати з введення препарату внутрішньовенно або внутрішньом'язево у перші 7-14 днів із наступним переходом на пероральний прийом.

Ефективність SAMe у нівелюванні гепатогенної втоми при ВПХ та ХЗП продемонстровано і в інших

клінічних ситуаціях. Наприклад, у систематичному огляді 33 клінічних досліджень, у яких аналізували ефективність нутритивних утручань у подоланні втоми на тлі онкологічних захворювань, SAMe визнаний одним з перспективних засобів для зменшення цього симптому [8].

Відомо, що формування центральної втоми тісно пов'язане з порушенням нейромедіаторної регуляції в центральній нервовій системі. Зазначені механізми лежать в основі не лише астенії, а й афективних розладів, зокрема депресії. Це пояснює, чому симптоми втоми й депресії при ХЗП часто поєднуються та взаємно посилюють один одного. У таких випадках SAMe виявляє себе не лише як гепатопротектор, а й як потенційний засіб, здатний впливати на нейромедіаторний баланс і емоційний стан пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Втома є одним з найпоширеніших, але водночас недооцінених симптомів ХЗП, зокрема МАСХП. Виникнення втоми має багатофакторний характер і зумовлено центральними та периферичними механізмами. Гепатогенна втома часто супроводжує перебіг різноманітних ХЗП. Системний підхід до її оцінювання (скринінг, використання валідованих шкал) є важливим компонентом ведення пацієнтів з МАСХП. Зважаючи на провідну роль запалення, оксидативного стресу, зміни вмісту нейромедіаторів у виникненні гепатогенної втоми, перспективним напрямом її патогенетичної корекції є застосування SAMe. SAMe не лише сприяє нормалізації функціональних показників печінки, але й може зменшувати прояви як центральної, так і периферичної втоми, що робить доцільним його застосування при різних ХЗП, зокрема МАСХП, які супроводжуються ВПХ.

Література

1. Angelara M., Papachristou K., Papatheodoridi M., et al. Primary biliary cholangitis. Treatment options in 2025. A narrative review. *Frontiers in Immunology*. 2025; 16: 1698833. doi: 10.3389/fimmu.2025.1698833.
2. Baden K.E.R., McClain H., Craig E., et al. S-adenosylmethionine (SAMe) for liver health: a systematic review. *Nutrients*. 2024; 16 (21): 3668. doi: 10.3390/nu16213668.
3. Danpanichkul P., Suparan K., Diaz L.A., et al. The rising global burden of MASLD and other metabolic diseases (2000-2021). *United European Gastroenterology Journal*. 2025; 13 (7): 1141-1154. doi: 10.1002/ueg2.70072.
4. Golubeva J.A., Sheptulina A.F., Yafarova A.A., et al. Reduced quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease may be associated with depression and fatigue. *Healthcare*. 2022; 10 (9): 1699. doi: 10.3390/healthcare10091699.
5. Guo Z., Wu D., Mao R., et al. Global burden of MAFLD, MAFLD related cirrhosis and MASH related liver cancer from 1990 to 2021. *Scientific Reports*. 2025; 15: 7083. doi: 10.1038/s41598-025-91312-5.
6. Koc O.M., Toussaint A.K., Untas A., et al. Fatigue in people with primary biliary cholangitis: a position paper from the European Reference Network for Rare Liver Diseases. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2026; 11 (1): 71-86. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00257-2.
7. Košnik A., Wójcicki M. Fatigue in chronic liver disease patients: prevalence, pathophysiology, and management. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2022; 17 (1): 21-27. doi: 10.5114/pg.2022.114594.
8. Li M., Zhang Y., Liu J., et al. Complementary and alternative medicine: a narrative review of nutritional approaches for cancer-related fatigue. *Medicine*. 2024; 103 (11): e37480. doi: 10.1097/MD.0000000000000122.
9. Limveeraprajak N., Nakhawatchana S., Visukamol A., et al. Efficacy and acceptability of S-adenosyl-L-methionine (SAMe) for depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2024; 132: 110985. doi: 10.1016/j.pnpb.2024.110985.
10. Lou T.W., Yang R.X., Fan J.G. The global burden of fatty liver disease: the major impact of China. *Hepatology*. 2024; 13 (1): 119-123. doi: 10.21037/hbsn-23-556.
11. Niezen S., Noll A., Bamporiki J., et al. Management of fatigue and sleep disorders in patients with chronic liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2024; 23 (1): e0122. doi: 10.1097/CLD.0000000000000122.
12. Shea S., Lionis C., Kite C., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and coexisting depression, anxiety and/or stress in adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15: 1357664. doi: 10.3389/fendo.2024.1357664.
13. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77 (4): 1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
14. Younossi Z.M., Kremer A.E., Swain M.G., et al. Assessment of fatigue and its impact in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2024; 81 (4): 726-742. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.008.
15. Younossi Z.M., Paik J.M., Golabi P., et al. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010 and 2017-2018. *Liver International*. 2022; 42 (12): 2646-2661. doi: 10.1111/liv.15437.