

Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей

Профессор Е.Ю. Плотникова², О.А. Воросова¹, к.м.н. Е.Н. Баранова^{1,2}, М.С. Карягина¹, к.м.н. К.А. Краснов^{1,2}, к.м.н. М.А. Синьков³

¹ГАУЗ ККБСМП, Кемерово

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

³ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАН, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Введение: хроническое нарушение циркадного ритма сна связано со множеством рисков для здоровья, включая нарушение сна, желудочно-кишечные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, нарушение сна и недосыпание увеличивают заболеваемость деменцией. Патфизиологические механизмы нецирротической гипераммониемической энцефалопатии являются многофакторными и малоизученными.

Цель исследования: оценить степень астении и когнитивных нарушений, уровень аммониемии, а также изучить влияние L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у часто дежурящих медицинских работников городской больницы скорой помощи.

Материал и методы: под наблюдением находился 31 врач терапевтического и хирургического профиля в возрасте от 22 до 45 лет. Все врачи работали в дневную смену и имели 8–12 ночных дежурств в месяц. Участвующим в клиническом наблюдении до и после дежурства исследовали аммониемию и предлагали заполнить тесты связи чисел и субъективной шкалы оценки астении. Восемь врачей с самыми высокими показателями содержания аммиака в течение следующего дежурства принимали 3 саше LOLA, после дежурства у них снова исследовали уровень аммиака крови и предлагали заполнить тесты в динамике.

Результаты исследования: исходно почти у всех врачей (n=31) был повышен уровень аммиака в капиллярной крови в среднем до 107,19±43,72 мкг/дл и увеличивался после дежурства в среднем до 133,81±69,60 мкг/дл (p=0,047). Выраженность астении при этом выросла с 37,48±12,81 балла до 47,16±15,33 балла (p=0,0015). На фоне приема LOLA (n=8) констатировали снижение содержания аммиака с 181,00±57,7 мкг/дл до 129,37±61,1 мкг/дл (p=0,0000924). Незначительное увеличение выраженности астении при этом было статистически незначимым (p=0,026).

Заключение: рекомендуем работающим с увеличенным количеством рабочего времени, ночным графиком работы, усталостью и астенией контролировать уровень аммониемии, а при его повышении снижать медикаментозно до нормального.

Ключевые слова: работа в ночную смену, астения, нарушение циркадных ритмов, деменция, гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Воросова О.А., Баранова Е.Н. и др. Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей. РМЖ. 2021;1(*):1–6.

ABSTRACT

Night shift and hyperammonemia in doctors

E.Yu. Plotnikova², O.A. Vorosova¹, E.N. Baranova^{1,2}, M.S. Karyagina¹, K.A. Krasnov^{1,2}, M.A. Sinkov³

¹Kemerovo Clinical Emergency Hospital, Kemerovo

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Background: chronic circadian rhythm sleep disorder is associated with a variety of health risks, including sleep and gastrointestinal disorders, and cardiovascular diseases. Besides, lack of sleep and sleep disorders increase the incidence of dementia. Pathophysiological mechanisms of non-cirrhotic hyperammonemic encephalopathy are multifactorial and poorly understood.

Aim: to assess the degree of asthenia and cognitive impairment, ammonia level, and study the L-ornithine-L-aspartate (LOLA) effect in hyperammonemia in duty medical officers of the city emergency hospital.

Patients and Methods: 31 doctors of therapeutic and surgical profile aged from 22 to 45 years were under the follow-up. All doctors worked in the day shift and had 8–12-night shifts per month. Subjects in the clinical follow-up were examined for ammonia level before and after duty. After, they were asked to complete the Number Connecting Test and Subjective Scale of Asthenia. Eight doctors with the highest levels of ammonia during the next duty took 3 LOLA sachets. After the duty, these subjects were again examined the ammonia level in their blood and offered to complete tests in dynamics.

Results: initially, almost all doctors (n=31) had an increased level of ammonia in capillary blood to an average of 107.19±43.72 µg/dL and increased after the duty to an average of 133.81±69.60 µg/dL (p=0.047). Asthenia severity increased from 37.48±12.81 points to 47.16±15.33 points (p=0.0015). During LOLA intake (n=8), the ammonia level decreased from 181.00±57.7 µg/dL to 129.37±61.1 µg/dL (p=0.0000924). A slight increase in the asthenia severity was statistically insignificant (p=0.026).

Conclusion: we recommend that those medical officers who have increased working hours, night shift, fatigue and asthenia, should monitor the level of ammonia. Thus, if it increases, it shall be reduced to normal value with medication.

Keywords: night shift, asthenia, circadian rhythm disorder, dementia, hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate.

For citation: Plotnikova E.Yu., Vorosova O.A., Baranova E.N. et al. Night shift and hyperammonemia in doctors. RMJ. 2021;1(*):1–6.

Что общего у промышленных инцидентов в Бхопале, Чернобыле и Три-Майл-Айленде? Все это произошло ночью (случайная находка в интернете)

ВВЕДЕНИЕ

Медицина доступна пациентам круглосуточно, без выходных, и врачи постоянно работают много часов днем и ночью. При судебно-медицинской оценке ошибка переутомленного и уставшего врача все еще остается ошибкой. Истощение и усталость — не защита от неправильного принятия решений. Многие исследования человеческой работоспособности и умственных возможностей показали значительные спады между 22:00 и 06:00, а риск травм в ночную смену на 30% выше, чем в утреннюю. Усталость при работе в течение 20–25 ч без сна и без отдыха в течение дня перед началом смены снижает психомоторные характеристики до состояния человека с концентрацией алкоголя в крови 0,1% [1]. Ночная работа требует от врачей бодрствования и бдительности в тот период, когда они физиологически запрограммированы на сон.

Хорошо известно, что усталость снижает работоспособность [2]. Усталость — это риск возникновения проблем со здоровьем для врачей, работающих в ночное время, особенно с учетом того, что метаболизм и бдительность самые низкие между 03:00 и 05:00. Переход с ночных смен на дневные, а также продолжительность смены (ночной или дневной) также могут способствовать утомлению. Известно, что недостаток сна снижает способность рассуждать и концентрировать внимание. Даже после окончания ночной смены остаются негативные последствия усталости, включая снижение способности принимать решения и нарушение памяти. В ночную смену человек обычно работает против своих внутренних биологических часов, может страдать от сонливости, вызванной рассинхронизацией внутренних циркадных ритмов и нарушением режима сна и бодрствования.

Основная причина нарушений при сменной работе — снижение количества и качества сна. Многие биологические функции, помимо сна, регулируются циркадными ритмами, и их характеристики могут различаться у разных людей. Циркадные предпочтения определяются внутренними факторами (например, генетическими особенностями, уровнем кортизола и мелатонина) и факторами окружающей среды (например, социальными привычками, циклом света/темноты, временем года) [3]. У людей циркадная система состоит из нескольких осцилляторов, распределенных по всему организму, и центрального водителя ритма в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, который координирует всю систему. Хроническое нарушение циркадного ритма связано со множеством рисков для здоровья, включая нарушение сна, желудочно-кишечные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания [4, 5]. Такие риски для здоровья часто усугубляются снижением уровня активности [6]. Частичная депривация сна нарушает деятельность ЦНС от основных функций регуляции аппетита и температуры до более важных когнитивных функций, негативно сказывается на бдительности и скорости реакций [7]. Более того, медики, работающие в ночную смену, часто жалуются на повышенную утомляемость [8]. Это ассоциируется с увеличением числа непреднамеренных происшествий, таких как производственные травмы, и повышенным риском для здоровья как медицинских работников, так и пациентов [9].

Есть сообщения о взаимосвязи между ограничением/лишением сна, способностью генерировать мышечную силу и усталостью [10], снижением субмаксимальной и максимальной мышечной силы после недосыпания [11, 12]. Группа итальянских исследователей выявила нарушение нервно-мышечной функции у медицинских работников независимо от их графика ночных дежурств. Нервно-мышечные изменения, а именно снижение максимального уровня мышечной активации, выходной силы мышц-сгибателей пальцев, раннее и выраженное проявление миоэлектрической усталости и низкая мышечная мелкая моторика, регистрировались на фоне уменьшения количества сна и ухудшения его качества. Интересно, что процентное снижение максимальной активации и силы мышц коррелировало с параметрами сна, описывающими общее время сна и его качество [13].

Ряд исследований выявили связь между недосыпанием и патологическими признаками болезни Альцгеймера, для которой пожилой возраст и наличие аллели апополипротеина E ε4 являются одними из самых сильных факторов риска [13]. Американское поперечное исследование показало, что взрослые, сообщавшие об уменьшении продолжительности сна, имели более высокие концентрации амилоида β в головном мозге [14]. Кроме того, нарушение сна и его недостаток были связаны с увеличением заболеваемости деменцией [15, 16]. Датское когортное исследование с участием 28 731 медсестры, которое изучало влияние сменной работы на смертность от конкретных причин, показало высокую корреляцию чередования дневной, вечерней или ночной смены со смертностью от болезни Альцгеймера и деменции, а также повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [17]. Результаты шведского исследования по изучению связи между сменной работой и случайной деменцией в двух популяционных когортах из Шведского реестра близнецов (STR), включающего 36 536 человек, показало, что сменная работа, в т. ч. ночная, в среднем возрасте была в значительной степени связана с увеличением заболеваемости деменцией в более позднем возрасте. Кроме того, повышенный риск деменции коррелировал с длительным стажем сменной работы [18].

«Аммиак, одновременно и свидетель, и актер, сам является причиной утомления», — подчеркивал профессор P. Vanuxem [19]. Исходя из вышенаписанного, мы сформулировали гипотезу, что у медицинских работников, которые часто дежурят, на фоне переутомления, астении и мышечных изменений может возникнуть гипераммониемия.

Гипераммониемия формируется под воздействием различных факторов, ее наиболее распространенные причины связаны с нарушениями работы печени. Этиология ее сложна, и исследователи продолжают изучать этот феномен. Патобиологические механизмы нецирротической гипераммониемической энцефалопатии также являются многофакторными. Несмотря на редкость диагноза, эта патология заслуживает изучения [20]. Русский ученый профессор И.П. Павлов с коллегами впервые описали связь между аммиаком и печеночной энцефалопатией еще в 1893 г., но подробное исследование изменений биохимии аммиа-

ка при болезнях печени началось в 1950-х годах [21, 22]. Несмотря на многочисленные исследования, многогранная патофизиология гипераммониемии, в т. ч. роль аммиака, остается недостаточно понятной и сегодня [23, 24].

Гипераммониемия считается основной причиной снижения уровня аминокислот с разветвленной цепью — валина, лейцина и изолейцина. В исследовании M. Holecsek et al. [25] изучали влияние аммиака на уровень аминокислот с разветвленной цепью и белковый обмен в различных типах скелетных мышц. Аммиак также вызывал значительное увеличение концентрации глутамина в скелетных мышцах. Гипераммониемия непосредственно влияла на метаболизм аминокислот с разветвленной цепью в скелетных мышцах, что приводило к снижению их уровня во внеклеточной жидкости. Эффект был связан с активированием синтеза глутамина, увеличением окисления аминокислот с разветвленной цепью и снижением их содержания в мышцах. Влияние аммиака было более выраженным в мышцах с высоким содержанием белых волокон, которые выполняют быструю и высокоинтенсивную работу.

Недавние исследования выявили еще несколько механизмов формирования саркопении вследствие гипераммониемии. Скелетные мышцы становятся основным органом метаболизма аммиака, что приводит к истощению субстратов данного метаболизма и снижению мышечной массы [26]. Миостатин является мощным ингибитором аутокринного роста производства миоцитов, он ингибирует рост мышц и уменьшает мышечную массу при гипераммониемии [27]. Гипераммониемия индуцирует аутофагию, посредством которой поврежденные белки расщепляются или перерабатываются для поддержания клеточной функции [28]. J. McDaniel et al. [29] представили непосредственные доказательства того, что гипераммониемия снижает силу скелетных мышц и усиливает мышечное утомление, приводя к выраженной мышечной дисфункции. Относительная значимость каждого из этих новых механизмов функциональных и органических нарушений мышечной системы при гипераммониемии пока не ясна. Однако совокупные данные подчеркивают необходимость выявления и минимизации влияния аммиака не только на когнитивные функции, но и на профилактику и лечение саркопении и мышечной дисфункции [30]. Эти механизмы изучались у пациентов с циррозом печени, но гипераммониемия, особенно латентная, может возникнуть у людей и без серьезной патологии печени. Длительная минимальная гипераммониемия может быть связана с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона [31]. Поэтому поддержание низких уровней содержания аммиака в крови будет важно не только для лечения гипераммониемии, но также для предотвращения или замедления развития нейродегенеративных заболеваний.

Цель исследования: оценить степень астении и когнитивных нарушений, уровень аммониемии, а также изучить влияние L-орнитина-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у часто дежурящих медицинских работников городской больницы скорой помощи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 31 врач (12 женщин и 19 мужчин) терапевтического и хирургического профиля в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $32,29 \pm 6,11$ года), без вредных привычек. Индекс массы тела

составил $25,27 \pm 3,93$ кг/м². Все врачи работали в дневную смену и имели 8–12 ночных дежурств в месяц. В исследование не включали лиц с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, эндокринной системы, онкологическими заболеваниями.

У всех врачей до и после дежурства исследовали аммониемию экспресс-методом (PocketChem BA PA-4140: норма аммиака в крови 15–45 мкг/дл), предлагали пройти тест связи чисел и заполнить субъективную шкалу оценки астении (MFI-20), в которой в норме общее количество баллов не должно превышать 20–30 [32].

Восемь врачей, имевших самые высокие значения аммиака в крови, в течение следующего дежурства принимали 3 саше LOLA (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма ГмБХ и Ко. КГаА», Германия), после дежурства у них снова исследовали уровень аммиака крови, и они вновь проходили тест и заполняли шкалу MFI-20.

Обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, качественные — в виде частот (процентов). При анализе средних значений количественных показателей в группах оценивали соответствие фактического распределения показателя нормальному распределению с помощью критерия Пирсона. Для оценки различий количественных показателей использовали параметрические критерии: при двух группах сравнения — t-критерий Стьюдента. Анализ различий частот в сравниваемых группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. При количестве наблюдений менее 10 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности применяли критерий Йетса. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы был принят равным 0,05.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Все врачи подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данных врачей разного профиля (хирурги и терапевты), а также женщин и мужчин статистически значимых различий не выявлено, поэтому при статистической обработке материала отдельные подгруппы не выделяли.

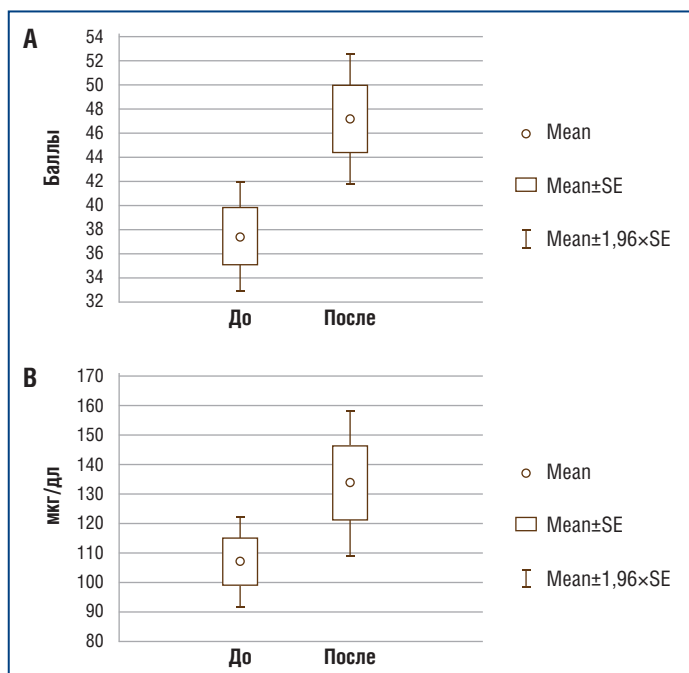
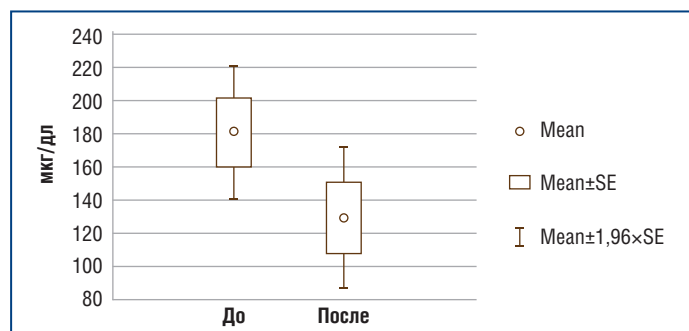
При измерении аммониемии до дежурного дня (утром натощак) обратило на себя внимание то, что почти у всех врачей был повышен уровень аммиака в капиллярной крови. Все доктора, кроме работы днем (часто более 8 ч), еще дежурили 2–3 раза в неделю, поэтому у них не было возможности полноценно отдохнуть и восстановиться, следствием чего, вероятно, стала гипераммониемия. Такая же ситуация наблюдалась и с результатами тестирования по шкале астении MFI-20: полученные данные указывали на наличие астении у подавляющего большинства участников наблюдения.

Таблица 1. Результаты обследования часто дежурящих врачей до и после дежурства (n=31)

Показатель	До дежурства	После дежурства	p
Астения, баллов	37,48±12,81	47,16±15,33	0,0015
Аммиак крови, мкг/дл	107,19±43,72	133,81±69,60	0,047
Тест чисел, баллов	38,03±17,00	36,81±15,56	0,5553

Таблица 2. Результаты обследования часто дежурящих врачей до и после дежурства на фоне приема LOLA (n=8)

Показатель	До дежурства	После дежурства	p
Астения, баллов	37,37±7,07	41,87±12,7	0,26
Аммиак крови, мкг/дл	181,00±57,7	129,37±61,1	0,0000924
Тест чисел, баллов	40,62±12,7	40,00±14,08	0,87

**Рис. 1.** Уровень астении по шкале MFI-20 (А) и аммониемии (В) у врачей до и после ночного дежурства**Рис. 2.** Уровень аммониемии у врачей до и после ночного дежурства на фоне приема LOLA

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, выраженность гипераммониемии после дежурства весьма различалась. Мы отметили тенденцию: чем выше ИМТ (причем у мужчин за счет мышечной массы), тем выше аммониемия. Например, у врача 26 лет с ИМТ 31,2 кг/м² уровень аммиака в крови был более 400 мкг/дл и до и после дежурства, уровень астении — 30 баллов до дежурства и 38 — после, а тест связи чисел он заполнял за 26 с без динамики. Пока мы не можем объяснить данный феномен.

Врачи, которые принимали LOLA в течение следующего дежурства, продемонстрировали показатели, которые представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таким образом, мы получили статистически значимые различия по уровню аммониемии у врачей, работающих в дневную смену, ночную смену и далее опять в дневную (34–36 ч) без отдыха на фоне приема LOLA 9 г в 3 приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложный график работы медиков по разным причинам — дефицит кадров, желание больше заработать и т. п. — приводит к серьезным нарушениям здоровья. Такая работа обуславливает нарушение циркадных ритмов, ускоряет развитие различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, деменция, приводит к ранней смерти. При этом у этих медиков ни-

когда не исследовался в динамике на фоне работы уровень аммониемии.

Гипераммониемия, даже минимальная, при длительном течении наносит организму серьезный вред, в первую очередь на уровне головного мозга, приводя к серьезным когнитивным и двигательным нарушениям, раннему формированию деменции и болезни Альцгеймера [32]. Гипотетически мы можем предположить, что во время принудительного бодрствования возникает повышенная потребность в нейротрансмиттерах, отвечающих за этот процесс, — глутамине и глутамате, которые напрямую связаны с эндогенным аммиаком. Однако в имеющейся литературе прямого подтверждения этой гипотезе мы не нашли.

В настоящем клиническом наблюдении мы впервые обнаружили повышенный уровень аммиака в крови у врачей различных специальностей, которые работают ежедневно и дежурят до 2–3 раз в неделю, продолжительность их работы может составлять 68–82 ч в неделю, включая ночные 16–24 ч. Полноценно адаптироваться к такому графику работы невозможно. LOLA — одно из средств, которое способствует эффективному снижению уровня аммиака крови в сложившейся ситуации [33]. В России более 20 лет представлен на фармацевтическом рынке препарат Гепта-Мерц, в инфузионной и пероральной формах. Саше Гепта-Мерц — очень удобная форма для профилактики и лечения гипераммониемии как у пациентов с заболеваниями печени, так и в случаях непеченочных форм повышения содержания аммиака в крови. Мы рекомендуем всем людям, профессия которых связана с нарушением циркадных ритмов и продолжительным рабочим временем, ночными сменами, усталостью и астенией, контролировать уровень аммониемии и снижать его медикаментозно до нормального.

Благодарность

Редакция благодарит компанию Merz за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ¹

АММИАК МОЖЕТ НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА²

Гепат-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ



1 СПОСОБСТВУЕТ
ОЧИЩЕНИЮ
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

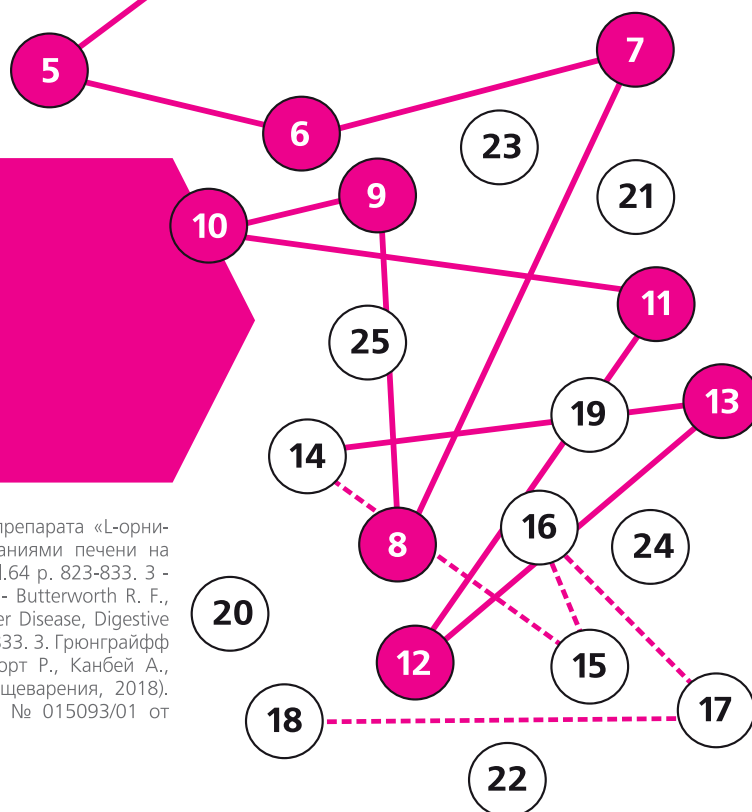
2 СПОСОБСТВУЕТ
НОРМАЛИЗАЦИИ
«ПЕЧЕНОЧНЫХ» ПРОБ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)³

3 МОЖЕТ ПОМОЧЬ
СНИЗИТЬ
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

4 СПОСОБСТВУЕТ
УЛУЧШЕНИЮ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой болезнью печени⁴

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ



1 - Е. А. Агеева, С. А. Алексеев «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». 2 - R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. 3 - Grungriff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226, 4 - Butterworth R. F., Canbay A., Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Digestive Disease, 2018 (2 - Р. Джалан, Ф. Де Киара и др. Гепатология 2016 изд. 64, с. 823-833. 3. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й., Медицинский Мир, 2001; 52: 219-226, 4. Баттерворт Р., Канбей А., Гепатопротекция L-Орнитином L-аспартатом в НАЖБП, Болезни органов пищеварения, 2018). ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

Литература

- Williamson A.M., Feyer A.M. Moderate sleep deprivation produces impairments in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med.* 2000;57:649–55. DOI: 10.1136/oem.57.10.649.
- Gaba D., Howard S. Fatigue among clinicians and the safety of patients. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1249–1255. DOI: 10.1056/NEJMsa020846.
- Montaruli A., Galasso L., Caumo A. et al. The circadian typology: the role of physical activity and melatonin. *Sport Sci Health.* 2017;13:469–476. DOI: 10.1007/s11332-017-0389-y.
- Smith M.R., Eastman C.I. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nat Sci Sleep.* 2012;4:111–132. DOI: 10.2147/NSS.S10372.
- Vitale J.A., Lombardi G., Weydahl A., Banfi G. Biological rhythms, chronodisruption and chrono-enhancement: The role of physical activity as synchronizer in correcting steroids circadian rhythm in metabolic dysfunctions and cancer. *Chronobiol Int.* 2018;35(9):1185–1197. DOI: 10.1080/07420528.2018.1475395.
- Min A., Min H., Hong H.C. Work schedule characteristics and fatigue among rotating shift nurses in hospital setting: An integrative review. *J Nurs Manag.* 2019;27(5):884–895. DOI: 10.1111/jonm.12756.
- Barger L.K., Cade B.E., Ayas N.T. et al. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med.* 2005;352(2):125–134. DOI: 10.1056/NEJMoa041401.
- Yuan S.C., Chou M.C., Chen C.J. et al. Influences of shift work on fatigue among nurses. *J Nurs Manag.* 2011;19(3):339–345. DOI: 10.1111/j.1365-2834.2010.01173.x.
- Horwitz I.B., McCall B.P. The impact of shift work on the risk and severity of injuries for hospital employees: an analysis using Oregon workers' compensation data. *Occup Med (Lond.)*. 2004;54(8):556–563. DOI: 10.1093/occmed/kqh093.
- Skurvydas A., Zlibinaite L., Solianik R. et al. One night of sleep deprivation impairs executive function but does not affect psychomotor or motor performance. *Biol Sport.* 2020;37(1):7–14. DOI: 10.5114/biolsport.2020.89936.
- Arnal P.J., Lapole T., Erblang M. et al. Sleep extension before sleep loss: effects on performance and neuromuscular function. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(8):1595–1603. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000925.
- Cè E., Doria C., Roveda E. et al. Reduced Neuromuscular Performance in Night Shift Orthopedic Nurses: New Insights From a Combined Electromyographic and Force Signals Approach. *Front Physiol.* 2020;11:693. DOI: 10.3389/fphys.2020.00693.
- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):459–509. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.03.001.
- Spira A.P., Gamaldo A.A., An Y. et al. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1537–1543. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.4258.
- Hahn E.A., Wang H.X., Andel R., Fratiglioni L. A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(11):1262–1271. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.04.015.
- Bokenberger K., Ström P., Dahl Aslan A.K. et al. Association between sleep characteristics and incident dementia accounting for baseline cognitive status: a prospective population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(1):134–139. DOI: 10.1093/gerona/glw127.
- Jorgensen J.T., Karlsen S., Stayner L. et al. Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort. *Scand J Work Environ Health.* 2017;43(2):117–126. DOI: 10.5271/sjweh.3612.
- Bokenberger K., Sjölander A., Dahl Aslan A.K. et al. Shift work and risk of incident dementia: a study of two population-based cohorts. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(10):977–987. DOI: 10.1007/s10654-018-0430-8.
- Ciurana A., Berthel M., Berrebi A. и др. Роль практического врача в лечении утомляемости. *Русский медицинский журнал.* 1997;16:1. [Ciurana A., Berthel M., Berrebi A. et al. The role of the practitioner in treating fatigue. *Russian medical journal.* 1997;16:1 (in Russ.)].
- Cichoż-Lach H., Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(1):26–34. DOI: 10.3748/wjg.v19.i1.26.
- Hahn M., Massen O., Nencki M., Pawlow J. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1893;32(3–4):161–210. DOI: 10.1007/BF01995065.
- Shawcross D.L., Damink S.W., Butterworth R.F., Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis.* 2005;20(3):169–179. DOI: 10.1007/s11011-005-7205-0.
- Rose C.F. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(3):321–331. DOI: 10.1038/clpt.2012.112.
- Liere V., Sandhu G., DeMorrow S. Recent advances in hepatic encephalopathy. *F1000Res.* 2017;6:1637. DOI: 10.12688/f1000research.11938.1.
- Holeczek M., Kandar R., Sispera L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and increases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids.* 2011;40(2):575–584. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z.
- Noiret L., Baigent S., Jalan R. Arterial ammonia levels in cirrhosis are determined by systemic and hepatic hemodynamics, and by organ function: a quantitative modelling study. *Liver Int.* 2014;34: e45–e55. DOI: 10.1111/liv.12361.
- Qiu J., Thapaliya S., Runkana A. et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *PNAS.* 2013;110:18162–18167. DOI: 10.1073/pnas.1317049110.
- Qiu J., Tsien C., Samjhana T. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303:E983–E993. DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2012.
- McDaniel J., Davuluri G., Hill E.A. et al. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(3):G163–G170. DOI: 10.1152/ajpgi.00322.2015.
- Chen H.W., Dunn M.A. Muscle at Risk: The Multiple Impacts of Ammonia on Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(5): e170. DOI: 10.1038/ctg.2016.33.
- Butterworth R.F., Giguère J.-F., Michaud J. et al. Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Mol Chem Neuropathol.* 1987;6:1–12. DOI: 10.1007/BF02833598.
- Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) (Электронный ресурс). URL: <http://www.bechterev-psy.ru/poleznaya-informaciya/?uid=120> (дата обращения: 10.01.2021). [Subjective scale for assessing asthenia (MFI-20) (Electronic resource.) URL: <http://www.bechterev-psy.ru/poleznaya-informaciya/?uid=120> (access date: 01.10.2021) (in Russ.)].
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. *Медицинский совет.* 2018;(14):34–42. [Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Different types of hyperammonemia in clinical practice. *Medical Council.* 2018;(14):34–42 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079–701X-2018–14–34–42.