

**GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

Adam Hajduk

***SUBIEKTYWNA JAKOŚĆ SNU U CHORYCH  
NA TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY***

**GDAŃSK 2015**

Wydano za zgodą  
Dziekana Wydziału Lekarskiego

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor  
Prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski

Medical University of Gdańsk 2015  
ISBN 978-83-65098-24-5

*Mojej Rodzinie*

*Składam serdeczne podziękowania  
Mojemu Promotorowi,  
Panu Profesorowi Zbigniewowi Zdrojewskiemu  
za życzliwość, motywację oraz pomoc w trakcie przygotowywania tej rozprawy.*

---

## SPIS TREŚCI

<b>1</b>	<b>WSTĘP .....</b>	<b>8</b>
1.1	Fizjologia snu i jego zaburzenia .....	8
1.1.1	Definicja snu .....	8
1.1.2	Fizjologia snu i rytmu sen – czuwanie .....	8
1.1.3	Zaburzenia snu .....	12
1.2	Toczeń rumieniowaty układowy .....	20
1.2.1	Definicja i częstość występowania .....	20
1.2.2	Patogeneza SLE .....	20
1.2.3	Obraz kliniczny i kryteria rozpoznania .....	21
1.2.4	Ocena aktywności tocznia rumieniowatego układowego .....	22
1.2.5	Rokowanie .....	22
1.3	Związek zaburzeń snu z toczniem rumieniowatym układowym .....	24
1.3.1	Częstość występowania zaburzeń snu u chorych na SLE .....	24
1.3.2	Patomechanizm zaburzeń snu w SLE .....	24
1.3.3	Potencjalne czynniki wpływające na jakość snu u chorych na SLE .....	25
<b>2</b>	<b>CEL PRACY .....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAŁ I METODY .....</b>	<b>28</b>
3.1	Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej .....	28
3.2	Metody .....	33
3.2.1	Autorski kwestionariusz zdrowia .....	33
3.2.2	Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) .....	33
3.2.3	Skala Nasilenia Bezsenności (Insomnia Severity Index, ISI) .....	34
3.2.4	Skala Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) .....	35
3.2.5	Skala Nasilenia Objawów Zespołu Niepokojnych Nóg (International Restless Legs Severity Scale, IRLS) .....	35
3.2.6	Skala Nasilenia Zmęczenia (Fatigue Severity Scale, FSS) .....	36
3.2.7	Inwentarz Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI) .....	36
3.2.8	Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) .....	37
3.2.9	Inwentarz Higieny Snu i Występowania Parasomni (IHSP) .....	37
3.2.10	Ocena aktywności tocznia rumieniowatego układowego oraz powikłań narządowych w przebiegu choroby .....	37
3.2.11	Analiza statystyczna .....	38
3.3	Ograniczenia badania .....	39
<b>4</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>40</b>
4.1	Porównanie grupy badanej i kontrolnej .....	40
4.1.1	Porównanie wyników grupy badanej i kontrolnej w zakresie Kwestionariusza Jakości Snu Pittsburgh (PSQI) .....	40
4.1.2	Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Skali Nasilenia Bezsenności (ISI) .....	46

---

4.1.3	Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Skali Nasilenia Senności Epworth (ESS).....	48
4.1.4	Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie rozpoznania i nasilenia objawów zespołu niespokojnych nóg.....	50
4.1.5	Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Inwentarza Higieny Snu i Występowania Parasomni (IHSP) .....	51
4.1.6	Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Skali Nasilenia Zmęczenia (FSS) .....	56
4.1.7	Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Inwentarza Depresji Becka (BDI) .....	57
4.1.8	Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Inwentarza Stanu i Cechy Lęku .....	59
4.2	Porównanie chorych na SLE dobrze i źle śpiących pod względem czynników socjodemograficznych, klinicznych i psychologicznych .....	61
4.3	Korelacja czynników demograficznych, klinicznych i psychologicznych z jakością snu u chorych na SLE.....	66
4.4	Korelacja czynników demograficznych, klinicznych i psychologicznych ze Skalą Senności ESS i Skalą Nasilenia Zmęczenia FSS .....	69
4.5	Modele regresji wielorakiej czynników wpływających na jakość snu.....	70
<b>5</b>	<b>OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....</b>	<b>72</b>
5.1	Częstość występowania zaburzeń snu.....	72
5.2	Porównanie parametrów snu nocnego .....	73
5.3	Ocena higieny snu i występowania parasomni .....	74
5.4	Ocena czynników wpływających na jakość snu .....	76
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>103</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>105</b>
<b>10</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>107</b>

---

**SKRÓTY**

ACR	<i>American College of Rheumatology</i> / Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ANA	<i>antinuclear antibodies</i> / przeciwciała przeciwjądrowe
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i> / Inwentarz Depresji Becka
EEG	elektroencefalografia
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i> / Skala Senności Epworth
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i> / Skala Nasilenia Zmęczenia
IRLS	<i>International Restless Legs Severity Scale</i> / Skala Nasilenia Objawów Zespołu Niepokojnych Nóg
IRLSSG	<i>International Restless Legs Syndrome Study Group</i> / Międzynarodowa Grupa Badawcza Zespołu Niepokojnych Nóg
ISI	<i>Insomnia Severity Index</i> / Skala Nasilenia Bezsenności
MSLT	<i>Multiple Sleep Latency Test</i> / test wielokrotnej latencji snu
NPSLE	<i>neuropsychiatric systemic lupus erythematosus</i> / neuropsychiatryczna postać tocznia rumieniowatego układuowego
NREM	<i>non-rapid eye movement sleep</i> / sen bez szybkich ruchów gałek ocznych
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> / Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh
REM	<i>rapid eye movement sleep</i> / sen z szybkimi ruchami gałek ocznych
RLS	<i>Restless Legs Syndrome</i> / zespół niepokojnych nóg
SLE	<i>systemic lupus erythematosus</i> / toczeń rumieniowaty układuowy
SELENA-SLEDAI	<i>Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> / skala aktywności układuowego tocznia rumieniowatego
SLICC/ACR DI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index</i> / wskaźnik uszkodzenia narządów układuowego tocznia rumieniowatego opracowana przez Amerykańskie Stowarzyszenie Reumatologów i współpracujące kliniki zagraniczne
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> / Inwentarz Stanu i Cechy Lęku

## 1 WSTĘP

### 1.1 FIZJOLOGIA SNU I JEGO ZABURZENIA

#### 1.1.1 Definicja snu

Sen jest występującym spontanicznie i okresowo stanem fizjologicznym, polegającym na zniesieniu aktywności ruchowej, zmniejszeniu reaktywności ruchowej, zmniejszeniu reaktywności na bodźce i stereotypowej pozycji. Szybki powrót do czuwania pod wpływem dostatecznie silnych bodźców oraz homeostatyczne wyrównywanie niedoboru, pod postacią wydłużenia i pogłębienia snu, odróżnia sen od innych stanów, takich jak śpiączka, anestezja lub hibernacja [46].

#### 1.1.2 Fizjologia snu i rytmu sen – czuwanie

Sen nie jest biernym stanem organizmu, a procesy zachodzące w tym czasie są poddane regularnemu rytmowi. Przełomem w badaniach nad snem było odkrycie w latach 50. dwudziestego wieku snu z szybkimi ruchami gałek ocznych, (*rapid eye movement*, REM) [8]. W kolejnych latach obserwowano szybki rozwój polisomnografii, polegającej na całonocnej rejestracji we śnie aktywności bioelektrycznej mózgu (elektroencefalografia, EEG), napięcia mięśniowego (elektromiografia, EMG) oraz ruchów gałek ocznych (elektrookulografia, EOG). W roku 1968 Rechtschaffen i Kales opracowali standardy rejestracji i oceny badań snu [168]. Na ich podstawie przyjmuje się, że sen składa się z dwóch różnych stanów: snu bez szybkich ruchów gałek ocznych (*non-rapid eye movement*, NREM) i snu REM, które mają różny obraz fizjologiczny i różne podłoże.

##### 1.1.2.1 Przebieg snu

###### Czuwanie i zasypianie

Podczas czuwania w EEG rejestruje się mieszaną zdesynchronizowaną czynność o niskiej amplitudzie i wysokiej częstotliwości (14-30 Hz), czyli fale beta, gdy oczy są otwarte oraz fale alfa o częstotliwości 8-12 Hz, gdy oczy są zamknięte. W miarę zasypiania amplituda czynności bioelektrycznej narasta, a częstotliwość maleje, co wynika z narastającej synchronizacji potencjałów czynnościowych neuronów. Stopniowo obniża się napięcie mięśniowe, pojawiają się powolne ruchy gałek ocznych, a w badaniu EEG rytm alfa ustępuje miejsca niskonapięciowemu zapisowi o równej częstotliwości. Zmianom tym towarzyszy podwyższanie progu wrażliwości na bodźce słuchowe i wzrokowe.



### **Sen bez szybkich ruchów gałek ocznych (sen NREM)**

W stadium 1 świadomość bodźców docierających z otoczenia stopniowo zmniejsza się. W zapisie EEG obserwuje się zanikanie fal alfa, a pojawianie się niskonapięciowych fal szybkich i wolnych (2-7 Hz). Czas trwania stadium 1 wynosi od 30 sekund do około 7 minut i może wzrastać wraz z wiekiem [11, 162]. W tym czasie obserwuje się wolne ruchy gałek ocznych, napięcie mięśni stopniowo zmniejsza się, powieki opadają. Stadium 1 jest fizjologicznym stanem przejściowym między czuwaniem a snem, dlatego bywa nazywany półsnem lub snem przejściowym [178]. Osoba zasypiająca zachowuje jeszcze poczucie czuwania, łatwo się wybudza, a zapytana twierdzi, że nie śpi.

Stadium 2 (sen płytki) charakteryzuje się dalszym zwolnieniem czynności bioelektrycznej mózgu oraz pojawieniem się specyficznych elementów takich, jak kompleksy K (zespoły ujemnej i dodatniej ostrej fali, trwające powyżej 0,5 sekundy) oraz wrzeciona snu (krótkie serie fal o częstotliwości 12-14 Hz trwające od 0,5 do 1,5 sekundy). Początek snu mierzy się od pierwszego zespołu K lub pierwszego wrzeciona. Osoba śpiąca traci kontakt z otoczeniem. Ruchy gałek ocznych stopniowo zanikają, a spadek napięcia mięśni szkieletowych dalej postępuje.

Stadium 3 rozpoczyna się po 10-25 minutach snu. Obserwuje się dalsze zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu ze stopniowym wzrostem jej amplitudy. W EEG dominują fale theta (o częstotliwości 4-7 Hz), ale obecne są również fale delta (o częstotliwości 0,5-3Hz), które stanowią około 20-50% tego okresu. Po kolejnych kilku minutach, gdy fale delta stanowią ponad 50% tego okresu, rozpoczyna się stadium 4 snu NREM, które trwa od 20-40 minut. Podczas snu głębokiego dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego, zmniejszeniu ulega mózgowy przepływ krwi oraz zużycie glukozy, obserwuje się zwolnienie akcji serca, zmniejszenie częstości oddechów, a także zmniejszenie metabolizmu w mózgu (ok. 70% aktywności w porównaniu ze stanem czuwania).

Stadia 3 i 4, ze względu na przewagę fal wolnych, określa się mianem snu wolnofalowego (*slow wave sleep*, SWS), snu delta czy snu głębokiego [189]. W 2007 roku Amerykańska Akademia Medycyny Snu (*American Academy of Sleep Medicine*) zaproponowała zaktualizowany podział snu. Obecnie fazy 3. i 4. NREM połączono w jedną fazę N3 – sen głęboki [74]. Nowy podział został również przyjęty przez Europejskie Towarzystwo Badań nad Snem (*European Sleep Research Society*).

### **Sen z szybkimi ruchami gałek ocznych (sen REM)**

Po zakończeniu fazy N3 NREM (w ciągu 70-90 minut po zaśnięciu) zmienia się aktywność fal mózgowych, pojawia się, podobna do czuwania, szybka czynność bioelektryczna (stąd pochodzi inna nazwa fazy REM – sen paradoksalny). Pojawiają się gwałtowne ruchy gałek ocznych oraz spadek napięcia mięśniowego [168]. Atonia mięśni nie dotyczy mięśni gałkoruchowych, mięśni ucha we-

wewnętrzny oraz mięśni oddechowych. Zahamowaniu ulegają procesy termoregulacji organizmu – temperatura ciała obniża się do temperatury otoczenia [68]. Zrenice są zwężone. Akcja serca i oddechy stają się szybsze i nieregularne. Zwiększa się mózgowy przepływ krwi [162]. W tej fazie najczęściej występują marzenia senne. Pierwsza faza REM trwa krótko, od 5 do 10 minut, jednak kolejne okresy snu REM stają się coraz dłuższe [176].

### Cykle snu

Przebieg snu nie jest więc przypadkowy. Naprzemienne zmiany, przechodzenie snu NREM i REM, układają się w cykle, trwające ok 70-120 minut i powtarzające się 4-5 razy w ciągu nocy [36]. Zwykle po każdym cyklu następuje sypnięcie snu, któremu towarzyszy krótkotrwałe wybudzenie. Z każdym kolejnym cyklem stopniowo zmniejsza się długość snu wolnofalowego (dominuje w pierwszej trzeciej części snu), a zwiększa snu REM (dominuje w ostatniej trzeciej części snu). Sen NREM obejmuje w sumie około 75-80% snu, a faza REM 20-25% [36]. Proporcje faz i stadiów snu zmieniają się wraz z wiekiem. U noworodka sen REM zajmuje nawet 50% całego snu, u młodych dorosłych osób 20-25% i pozostaje na tym poziomie także w wieku starszym. Procentowy udział snu głębokiego w śnie nocnym zmniejsza się wyraźnie u osób dorosłych wraz z wiekiem. W wieku starszym stadia te mogą w ogóle nie występować [162].

#### 1.1.2.2 Dwuczynnikowy model regulacji snu

W latach 80. ubiegłego wieku szwajcarski badacz snu Aleksander Borbély przedstawił koncepcję dwuczynnikowego modelu regulacji snu. Według jego modelu za regulację snu odpowiadają dwa współdziałające elementy: główny zegar biologiczny zlokalizowany w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (*suprachiasmatic nuclei*) oraz mechanizm homeostatyczny utrzymujący stałą ilość snu w ciągu doby [21]. Zegar biologiczny odpowiada za cykliczne, naprzemienne zmniejszanie i zwiększanie senności w ciągu doby. Natomiast o jakości i głębokości snu decyduje tzw. potrzeba snu, która zależy m.in. od długości i rodzaju aktywności w ciągu dnia. Im większa i intensywniejsza aktywność w ciągu dnia, tym większa potrzeba snu wieczorem i głębszy sen. Przypuszcza się, że narastanie potrzeby snu w ciągu dnia prawdopodobnie wynika z kumulowania się endogennych, nasennych substancji wytwarzanych podczas czuwania. Do takich hipnotoksyn zalicza się m.in. adenozyne, której stężenie w mózgu narasta w ciągu czuwania, a maleje podczas snu [47].

Koncepcję dwuczynnikowego modelu regulacji snu i czuwania można przedstawić następująco: w ciągu dnia człowiek jest aktywny, ponieważ jego zegar biologiczny jest ustawiony w pozycji maksymalnego czuwania, a wstępujący siatkowaty układ aktywujący (*ascending reticular activation system*, ARAS) jest stale stymulowany poprzez neurony monoaminergiczne i cholinier-

giczne. W trakcie czuwania, wskutek gromadzenia się w mózgu hipnotoksyn, stopniowo narasta potrzeba snu. W późnych godzinach wieczornych, gdy potrzeba snu osiągnie wartość progową, a zegar biologiczny obniży poziom czuwania i zwiększy senność w mózgu, dochodzi do włączenia ośrodków snu (brzuszo-boczne jądro przedwzrokowe / *ventrolateral preoptic nucleus*), zahamowania układu ARAS i pojawienia się snu.

Podczas snu wolnofalowego, prawdopodobnie poprzez usunięcie endogenych hipnotoksyn, stopniowo dochodzi do zaspokojenia potrzeby snu. Nad ranem, gdy potrzeba snu jest już całkowicie zaspokojona, a zegar biologiczny przedstawia się ze snu na czuwanie, dochodzi do wyłączenia ośrodków snu, a przez to do nagłego wzrostu aktywności wstępującego układu stymulującego [178].

### 1.1.2.3 Zapotrzebowanie na sen

Zapotrzebowanie na sen jest w znacznym stopniu uwarunkowane biologicznie. Waha się ono w szerokich granicach od 4 do 10 godzin i najczęściej wynosi około 5-7,5 godziny na dobę. Ci, którzy śpią krótko (*short sleepers*), wymagają mniej niż 5,5 godziny snu i nie przejawiają jakichkolwiek cech znużenia lub senności w ciągu dnia. Za długo śpiące (*long sleepers*) uważa się osoby śpiące powyżej 9 godzin [162]. Badania przeprowadzone w USA przez Kripkego w wsp. wśród ponad 1 mln osób wykazały, że około 20% ankietowanych śpią 6 godzin lub mniej, 33% - 7 godzin, 38% - 8 godzin, a 9% - 9 lub więcej godzin [101].

### 1.1.2.4 Sen jako niezbędny element determinujący zdrowie

Potrzeba snu należy do podstawowych stanów fizjologicznych, takich jak głód lub pragnienie. Zadania snu są prawdopodobnie mnogie. Uważa się, że do najważniejszych należą: przetrwanie synaps niedostatecznie stymulowanych podczas czuwania, podtrzymanie plastyczności i złożoności połączeń między neuronami, konsolidacja śladów pamięciowych [102, 187, 190]. Uważa się też, że sen ma właściwości regeneracyjne zarówno dla ciała jak i dla funkcji psychicznych [141]. W czasie snu zwiększa się uwalnianie hormonów anabolicznych, a także liczba mitotycznych podziałów komórkowych. Liczba głębokich stadiów snu zwiększa się u osób ciężko pracujących fizycznie [162]. Być może w czasie snu wolnofalowego dochodzi do odnowy zasobów glikogenu w astrocytach [18]. Xie i wsp. udowodnili również, że podczas snu dochodzi do stymulacji układu glimfatycznego i wyraźnego zwiększenia klirensu płynu pozakomórkowego w mózgu z neurotoksyn takich, jak np. beta-amyloid [222].

Prawdopodobnie najważniejszym zadaniem snu jest zapewnienie sprawności podczas czuwania. W jednym z badań postawiono hipotezę, że okresowy zanik aktywności noradrenergicznych komórek jądra miejsca sinawego podczas snu

zapobiega spadkowi wrażliwości receptorów noradrenergicznych, nieustannie aktywowanych w okresie czuwania. Być może w ten sposób właśnie sen REM zwiększa zdolność czuwania [175].

### 1.1.3 Zaburzenia snu

#### 1.1.3.1 Klasyfikacja zaburzeń snu

Zaburzenia snu generalnie dzieli się na dyssomnie i parasomnie [178]. W dyssomniach zaburzenia dotyczą samego snu. Jest go albo zbyt mało, jak w przypadku bezsenności, albo zbyt wiele lub występuje nadmierna senność w ciągu dnia jak w hipersomniach lub też nieprawidłowości dotyczą rytmu okołodobowego. W parasomniach czas i jakość snu pierwotnie nie są zaburzone, ale w czasie jego trwania lub przy wybudzaniu występują nieprawidłowe lub niepożądane zachowania. Towarzyszący im lęk i napięcie emocjonalne mogą wtórnie ujemnie wpływać na samą jakość snu i prowadzić do trudności z zasypianiem.

W Polsce obowiązuje dziesiąta wersja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia, w której wyróżniono zaburzenia snu jako oddzielne jednostki w grupie zaburzeń psychicznych (grupa F51 – nieorganiczne zaburzenia snu) i neurologicznych (grupa G47 – organiczne zaburzenia snu) [75]. Natomiast w 2014 roku opublikowano trzecią wersję Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (*International Classification of Sleep Disorders, ICSD*), obejmującą wszystkie jednostki chorobowe dotyczące zaburzeń snu. Klasyfikacja ta wyróżnia: 1. bezsenność, 2. zaburzenia oddychania związane ze snem, 3. hipersomnie, 4. zaburzenia rytmu okołodobowego, 5. parasomnie, 6. zaburzenia ruchowe związane ze snem, 7. inne zaburzenia snu [76].

#### 1.1.3.2 Przegląd najczęstszych zaburzeń snu

##### Bezsenna

Bezsenna jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń snu. Bezsenność można zdefiniować jako subiektywnie odczuwaną złą jakość snu, która wyraźnie pogarsza funkcjonowanie w ciągu dnia. Ze względu na długość trwania objawów wyróżnia się trzy postacie bezsenności, opisane poniżej [76].

1. Bezsenność krótkotrwała (*short-term insomnia*), w której z definicji objawy trwają krócej niż trzy miesiące, ale wyraźnie wpływają na jakość życia. Najczęściej ta postać bezsenności wynika z czasowo pojawiających się czynników stresowych. Objawy bezsenności zanikają w przypadku ustąpienia czynnika stresującego lub w przypadku zaadoptowania się do nowej sytuacji.

2. Bezsenność przewlekła (*chronic insomnia*), w której objawy występują co najmniej 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące lub więcej. Bezsenność przewlekła obejmuje kilka postaci klinicznych:
  - problemy z zaśnięciem, czyli wydłużenie latencji snu (czasu od położenia się do łóżka do zaśnięcia) do ponad 15-30 minut. Problemy z zaśnięciem często powiązane są z wieczornym podwyższonym poziomem lęku lub lękiem przed bezsennością.
  - problemy z utrzymaniem ciągłości snu, czyli wybudzenia w nocy, trwające ponad 15 minut. Bezsenność rozpoznaje się, gdy przerwy podczas snu, czyli tzw. czuwanie wtrącone, obniżają wskaźnik wydajności snu poniżej 85%. Często trudności z utrzymaniem ciągłości snu wynikają z zakłóceń snu np. przez bezdech senny, dolegliwości fizyczne (ból, duszność) lub czynniki fizyczne (hałas, nieodpowiednia temperatura w sypialni).
  - przedwczesne budzenie się, zwykle po 3-4 godzinach snu (czyli po przespaniu 2-3 cykli snu) i niemożność ponownego zaśnięcia. Wczesne budzenie się jest typowe dla depresji.
  - sen przewlekłe nieregenerujący, czyli stan, w którym długość snu jest prawidłowa lub dłuższa niż zwykle, ale rano pacjent budzi się zmęczony.
3. Inne postacie bezsenności, w sytuacji gdy pacjent nie spełnia kryteriów dla wyżej wymienionych bezsenności.

Bezsenność może być samodzielną chorobą (bezsenność pierwotna) albo objawem choroby somatycznej lub psychicznej (bezsenność wtórna). Z powodu odmienności metodologicznych i stosowania różnych definicji bezsenności dane odnośnie jej rozpowszechnienia znacznie różnią się. Wyniki przeglądu ponad 50 badań dotyczących bezsenności wskazują, że bezsenność przewlekła z istotnymi konsekwencjami dla funkcjonowania w ciągu dnia dotyczyć może około 10% osób z populacji ogólnej [143]. Współcześnie mechanizm powstawania bezsenności opisali Spielman i wsp. [185]. W powstawaniu i utrwalaniu bezsenności przewlekłej zasadniczą rolę odgrywa współzależność wielu czynników (biologicznych, medycznych, środowiskowych i psychologicznych), które układają się w trzy wzajemnie powiązane grupy (tzw. model 3P, *predisposing, precipitating, perpetuating*):

- czynniki predysponujące do bezsenności jako indywidualna podatność człowieka na bezsenność, najpewniej częściowo genetyczna i częściowo wyuczona; zalicza się tu płeć żeńską, starszy wiek, obciążenie rodzinne bezsennością, zaburzony rytm okołodobowy,
- czynniki wyzwalające – bezpośrednio zakłócające sen: środowiskowe, medyczne, psychologiczne; najczęściej jest to zdarzenie wywołujące stres,
- czynniki utrwalające, do których zaliczamy: niewłaściwe zachowania okołosenne (np. nieregularne pory snu), czynniki poznawcze (np. nierealistyczne oczekiwania wobec snu, ciągłe rozmyślanie o bezsenności) czy nadużywanie leków nasennych lub alkoholu. Czynniki utrwalające odpowiadają za

podtrzymywanie bezsenności i za przejście w bezsenność przewlekłą. Tworzą tzw. błędne koło bezsenności: im gorzej chory śpi, tym bardziej się martwi, a im bardziej się martwi, tym gorzej śpi.

Z obserwacji i badań klinicznych wynika, że bezsenność wtórna najczęściej powodowana jest przez zaburzenia psychiczne, w tym zaburzenia depresyjne, lękowe czy niektóre zaburzenia osobowości. Znacznie rzadziej występuje bezsenność pierwotna oraz organiczna – wywołana przez choroby somatyczne czy zły stan zdrowia oraz bezsenność polekowa [178].

### **Zaburzenia oddychania podczas snu**

Do zaburzeń oddychania podczas snu (*sleep-disordered breathing*) zalicza się między innymi obturacyjny bezdech senny i centralny bezdech senny. Obturacyjny bezdech senny (*obstructive sleep apnea*, OSA) jest stanem zablokowania przepływu powietrza przez gardło podczas snu, powstającym pomimo zachowanej aktywności mięśni wdechowych, prowadzącym do zmniejszenia utlenowania krwi. W czasie snu pojawia się nadmierny spadek napięcia mięśni podniebienia miękkiego, języczka, języka oraz tylnej ściany gardła. W zależności od stopnia ich zapadania dochodzi albo do zmniejszenia (hipowentylacji) albo czasowego zatrzymania przepływu powietrza (bezdechu) przez górne drogi oddechowe, pomimo zachowania ruchów oddechowych klatki piersiowej. Prowadzi to do chrapania, krótkotrwałego bezdechu, hipoksji i hiperkapni oraz narastającej pracy mięśni oddechowych, która powoduje wybudzenie, wzrost napięcia mięśni gardła i zakończenie bezdechu. Wyrównawcza hiperwentylacja po bezdechu prowadzi do wtórnej hipokapni i zmniejszenia napędu oddechowego. Osoba ponownie zasypia, spada napięcie mięśni gardła i dochodzi do ponownego bezdechu [60]. Konsekwencjami bezdechu mogą być m.in. nadmierna senność, fragmentacja snu, poranny ból głowy, zaburzenia pamięci i koncentracji, zmęczenie, depresja i zaburzenia emocjonalne. Obturacyjny bezdech senny jest schorzeniem częstym, dotyczącym w Polsce aż 16,7% mężczyzn i 5,4% kobiet [188]. Do czynników ryzyka wystąpienia OSA zalicza się: płeć męską, wiek, otyłość oraz anatomiczne nieprawidłowości budowy twarzoczaszki [197, 228]. Obturacyjny bezdech senny wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. W kilku badaniach wykazano wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu, depresji, niewydolności serca, choroby wieńcowej i zawału serca, czy cukrzycy u chorych cierpiących na obturacyjny bezdech senny [212, 227]. Również, w związku z pogorszeniem jakości snu i zmęczeniem, ryzyko wypadków komunikacyjnych u chorych z OSA jest dwu-, trzykrotnie wyższe [50].

W ośrodkowym bezdechu sennym również dochodzi do zaprzestania akcji oddechowej, ale w przeciwieństwie do OSA, przy drożnych drogach oddechowych. Etiologia bezdechu ośrodkowego nie jest do końca poznana. Najpewniej jest wynikiem hipokapni, która z kolei związana jest z nadmierną wentylacją



w odpowiedzi na hipoksję [216]. Bezdech ośrodkowy najczęściej występuje w przebiegu ciężkiej niewydolności serca pod postacią oddechu Cheyne'a-Stokesa [178].

### Hipersomnie

Hipersomnia jest to niezdolność do utrzymania odpowiedniego poziomu czuwania w ciągu dnia, niezależnie od długości snu nocnego [76]. Pod względem patofizjologicznym można mówić o nadmiernej senności snu REM (narkolepsji) oraz nadmiernej senności snu NREM (np. hipersomnia idiopatyczna) [178]. Zarówno narkolepsja jak i hipersomnia idiopatyczna są bardzo rzadkie. Rozpowszechnienie narkolepsji w populacji ogólnej szacuje się na 0,02-0,05%, a hipersomni idiopatycznej 10-krotnie mniej [178]. Narkolepsja jest chorobą charakteryzującą się nadmierną sennością w ciągu dnia, której towarzyszą zwykle nagłe zwiótczenie mięśni (katapleksja) oraz inne elementy snu REM takie, jak paraliż przysenny i halucynacje hipnagogiczne [122]. Katapleksja najczęściej wywoływana jest przez bodźce pozytywne (śmiech, żarty) lub negatywne (złość, lęk). W obowiązującej klasyfikacji zaburzeń snu wyróżnia się dwie postaci narkolepsji: typ 1: narkolepsja z katapleksją oraz typ 2: narkolepsja bez katapleksji [76]. Obecnie wiadomo, że przyczyną narkolepsji typu 1 jest uszkodzenie grupy neuronów w podwzgórzu, zawierających neuroprzekaźnik oreksynę, najpewniej przez proces autoimmunologiczny [139, 202]. Zniszczenie neuronów prowadzi do pojawiania się u pacjentów snu REM w nieodpowiednich momentach tj. podczas okresu czuwania zamiast, jak ma to miejsce u osób zdrowych, po około 90 minutach snu NREM. Hipoteza ta znajduje potwierdzenie w badaniach poziomu hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, który jest istotnie niższy u większości pacjentów z narkolepsją, niż u osób zdrowych [128]. Prawie u wszystkich (>90%) pacjentów z narkolepsją i katapleksją stwierdza się obecność antygenu HLA DQB1\*0602 [202]. Narkolepsja bez katapleksji ma najpewniej inną etiologię, gdyż antygen HLA DQB1\*0602 stwierdza się tylko u ok. 40% chorych, a obniżone stężenie oreksyny u 5-30% chorych [178].

Hipersomnia idiopatyczna jest schorzeniem polegającym na występowaniu nadmiernej senności dziennej, której nie da się wyjaśnić innymi przyczynami, pomimo przeprowadzenia szerokiej diagnostyki. Dodatkowo w hipersomni idiopatycznej nie stwierdza się typowych objawów dla narkolepsji, czyli katapleksji, czy halucynacji hipnagogicznych. Chory pomimo wydłużonego czasu snu zgłasza stale utrzymującą się senność dzienną. W diagnostyce konieczne jest wykonanie badania polisomnograficznego i testu wielokrotnej latencji snu (*Multiple Sleep Latency Test*, MSLT), które z jednej strony pozwalają wykluczyć występowanie jakichkolwiek zaburzeń snu, a z drugiej strony potwierdzają skrócenie latencji snu poniżej 8 minut i brak SOREMP (początku fazy REM w przeciągu 15 minut od początku snu; *sleep onset REM period*) [76]. Architektura snu chorych, poza przedłużeniem czasu snu i skróceniem jego latencji, jest prawidłowa [215, 229].

### Parasomnie

Parasomnie to nieprawidłowe doznania czuciowe lub zaburzenia zachowania występujące głównie lub wyłącznie podczas snu. Dzielimy je na: parasomnie związane z fazą NREM, parasomnie związane z fazą REM oraz inne postacie parasomni [76]. Parasomnie występują najczęściej podczas przechodzenia organizmu z jednej z 3 faz aktywności (czuwanie – sen REM – sen NREM) w drugą i są konsekwencją niepełnej synchronizacji wszystkich struktur i układów neuroprzebieżnikowych zaangażowanych w zmianę fazy [124].

Parasomnie snu NREM występują głównie w wieku dziecięcym, gdyż dzieci spędzają znacznie więcej czasu we śnie głębokim niż dorośli. Do parasomni snu NREM zaliczamy m.in.: wybudzenie z dezorientacją (*confusional arousal*), sennowłóctwo (somniaambulizm) oraz lęki nocne (*sleep terrors*). Wszystkie trzy zaburzenia klasyfikowane są razem jako zaburzenia wybudzenia, ponieważ mechanizm powstawania tych parasomni jest podobny. Rozpoczynają się one w okresie głębokiego snu NREM (stadium N3). Często osoba śpiąca nie ulega pełnemu wybudzeniu, a nieprawidłowe zachowania w nocy nie są rano pamiętane [43].

Do parasomni związanych ze snem REM zaliczamy między innymi zaburzenia zachowania w fazie snu REM (*REM sleep behaviour disorder*, RBD), koszmary senne (*nightmare disorder*) czy paraliż przysenny (*sleep paralysis*) [76]. Fizjologicznie podczas snu REM dochodzi do skoordynowania złożonych interakcji między wieloma sieciami neuronowymi. Jednym z elementów tej interakcji jest hamowanie aktywności mięśni szkieletowych. W fazie REM snu występują barwne marzenia senne, a atonia mięśni szkieletowych jest najpewniej mechanizmem prewencyjnym odgrywania tych marzeń przez śpiącego [126]. W parasomniach związanych ze snem REM dochodzi do intruzji cech snu REM w fazę czuwania (np. paraliż przysenny), nasilenia cech snu REM (jak w koszmarach sennych) lub braku pełnej interakcji neuronalnej typowej dla snu REM (np. braku atonii mięśniowej, jak w RBD).

O ile parasomnie występujące w dzieciństwie nie stanowią często problemu medycznego, o tyle przypadki parasomni, które pojawiły się po raz pierwszy w wieku dorosłym lub podeszłym należy dokładnie zbadać, gdyż mogą być wynikiem istotnej patologii [163].

### Zespół niespokojnych nóg i okresowe ruchy kończyn we śnie

Zespół niespokojnych nóg (*restless legs syndrome*, RLS) charakteryzuje się występowaniem przed snem nieprzyjemnego uczucia przymusu poruszania kończynami dolnymi. Objawy RLS występują podczas spoczynku, szczególnie podczas zasypiania, natomiast ustępują pod wpływem wykonywania ruchów. Przymusowi poruszania kończynami mogą towarzyszyć inne doznania czuciowe, często określane przez chorych jako ból, ciarki, dyskomfort, cierpięcie, swędzenie, palenie czy ciągnięcie [55]. Na podstawie dużych badań populacyjnych przeprowadzonych w Ameryce Północnej i Europie zachodniej oceniono,



że RLS występuje u 4-29% (średnio 14,5%) populacji ogólnej [78]. Częstość występowania jest prawie 2 razy wyższa wśród kobiet i zwiększa się z wiekiem [170]. Wyróżnia się postać pierwotną (idiopatyczną) i wtórną RLS. Postać pierwotna występuje we wczesnym okresie życia ze szczytem występowania w wieku 20 lat i ma silne podłoże genetyczne. Postać wtórna zazwyczaj rozpoczyna się w starszym wieku, jej objawy są mniej nasilone. Przeważnie jest ona powiązana z innymi chorobami takimi, jak np.: choroba Parkinsona czy neuropatia obwodowa [171].

Do czynników ryzyka RLS należą m.in. obecność skrajnej niewydolności nerek, choroby tkanki łącznej, niski poziom żelaza, ciąża, dodatni wywiad rodzinny, otyłość, nadużywanie alkoholu i nikotyny, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia funkcji tarczycy, niski status ekonomiczny, zły stan zdrowia [171]. Zespół ten występuje również częściej u chorych przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, neuroleptyki i nieopiodowe leki przeciwbólowe [178].

Przyczyna zespołu niespokojnych nóg nie jest do końca poznana. Uważa się, że główną rolę odgrywa nieprawidłowe przekazywanie dopaminergiczne w prądkowiu wynikające z niedoboru dopaminy. Uważa się również, że RLS jest związany z niedoborem żelaza, przy czym kluczową rolę odgrywa nie tyle samo niskie stężenie żelaza we krwi, co jego nieprawidłowy metabolizm w mózgu i wpływ na upośledzenie produkcji dopaminy [39, 204].

U ponad 80% pacjentów z RLS stwierdza się także występowanie okresowo stereotypowych ruchów kończyn we śnie (*periodic limb movements in sleep*, PLMS) [218]. Mogą one występować także jako zjawisko izolowane lub towarzyszyć innym zaburzeniom snu takim, jak narkolepsja czy zaburzenia zachowania w fazie snu REM. Polegają one na stereotypowych, powtarzających się ruchach zgięcia grzbietowego palucha z jednoczesnym zgięciem nogi w stawie skokowym, kolanowym i czasami biodrowym [9]. Ruch trwa od 0,5 do 5 sekund. Jako granice normy uznaje się wystąpienie do 5 takich ruchów w ciągu godziny snu. Zjawisko to występuje u około 4-11% populacji ogólnej [70]. Jego znaczenie kliniczne jest wciąż przedmiotem kontrowersji, jednak przyjmuje się, że może ono świadczyć o zaburzeniach transmisji dopaminergicznej. Choć często pacjent nie uświadamia sobie występowania PLMS, choroba może powodować częste wybudzanie się, sen nieregenerujący i nadmierną senność w ciągu dnia [203].

RLS w znaczący sposób wpływa na pogorszenie jakości życia wywołując niejednokrotnie poważne zaburzenia psychospołeczne, w tym nasilone objawy depresyjne i lękowe. Pojawiające się wskutek RLS zaburzenia snu (szczególnie bezsenność z wydłużoną latencją snu) są główną przyczyną szukania pomocy medycznej [4, 218].

### **Zaburzenia chronobiologiczne**

Rytm biologiczne to okresowe natężenie procesów biologicznych i funkcji życiowych zależne od czynników związanych z porą roku, obrotem Ziemi dookoła swojej osi oraz od czynników wewnątrzustrojowych. Wiele funkcji fizjologicznych podlega rytmicznym zmianom. Najbardziej wyraźny w przyrodzie jest rytm okołodobowy, trwający 24 godziny. Jego głównym przejawem jest rytm snu i czuwania, którego istotą są cykliczne zmiany poziomu czuwania – obniżenie w nocy i podwyższenie w dzień. Aktywność tego „zegara biologicznego”, znajdującego się w tzw. jądrze nadskrzyżowaniowym przedniej części podwzgórza, ma charakter endogenny i jest genetycznie determinowana poprzez obecność genów zegarowych. Jego aktywność jest skoordynowana z wieloma obwodowymi okołodobowymi oscylatorami [6]. Jednakże pod wpływem czynników endo- i/lub egzogennych aktywność zegara może ulec zaburzeniu. Ta dysregulacja może prowadzić do poważnych konsekwencji medycznych i zwiększać ryzyko wielu chorób z nowotworowymi włącznie [86].

Często zaburzenia rytmu okołodobowego, polegające na problemach z zasypianiem, są konsekwencją zawodowej lub społecznej aktywności człowieka. Najważniejszą rolę odgrywa wpływ czynników egzogennych, jak w przypadku „jet lag” czy przy pracy zmianowej. „Jet lag” jest to zjawisko zaburzeń rytmu snu wynikające z szybkiej zmiany strefy czasowej. Gdy rytm biologiczny pacjenta dostrojony do jego pierwotnej strefy czasowej, nie zdąży się przestawić, na przykład podczas transatlantyckiej podróży samolotem, organizm w nowych warunkach wciąż funkcjonuje w „starym rytmie”. W wyniku tego występują nadmierna senność dzienna, wahania nastroju czy pogorszenie funkcji poznawczych [161]. Podobne konsekwencje niesie za sobą praca zmianowa. Pracownicy wykonujący swoje zadania poza standardowymi, dziennymi godzinami pracy są narażeni na rozwój bezsenności, nadmiernej senności dziennej, a także chorób układu sercowo-naczyniowego, nowotworów, depresji, otyłości, insulinooporności czy cukrzycy [25, 198].

Wśród zaburzeń chronobiologicznych o naturze endogennej można wymienić: zespół opóźnionej fazy snu (zasypianie i budzenie się kilka godzin później, niż jest to przyjęte w danej kulturze), zespół przyspieszonej fazy snu (zasypianie i budzenie się kilka godzin szybciej, niż typowo w danej populacji) oraz swobodnie płynący rytm okołodobowy [178].

#### **1.1.3.3 Wpływ zaburzeń snu na zdrowie i funkcjonowanie człowieka**

Dawniej powszechnie uważano, że jedyną konsekwencją skrócenia snu nocnego były senność w ciągu dnia oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Obecnie jednak mamy szereg dowodów na to, że zmniejszenie ilości snu może zwiększać podatność na różne choroby, a sam sen w przypadku wielu

schorzeń ma również niejednokrotnie ogromne znaczenie w powrocie do zdrowia. Jak ważny jest sen i jakie jest jego znaczenie dla życia człowieka, udowodniły badania Rechtschaffena i wsp. nad deprywacją snu u szczurów [167]. Jego badania pokazały, że całkowita deprywacja snu doprowadzała do śmierci wszystkie badane zwierzęta w ciągu 2-3 tygodni. Częściowa deprywacja poszczególnych faz snu (NREM lub REM) dawała zbliżone wyniki w podobnym lub nieznacznie dłuższym czasie [51, 107]. Wraz z wydłużaniem czasu deprywacji snu obserwowano pogłębiające się zmiany hipermetaboliczne, zwierzęta traciły na wadze mimo przyjmowania coraz większej ilości pokarmów. Obserwowano coraz liczniejsze zmiany skórne i nadżerki w przewodzie pokarmowym. Na podstawie późniejszych badań histopatologicznych stwierdzono, że szczury zmarły z powodu sepsy [167].

Najlepiej poznanym skutkiem deprywacji snu jest pogorszenie sprawności psychicznej wskutek upośledzenia uwagi i logicznego myślenia [123]. Obserwuje się upośledzenie wykrywania, analizowania i reakcji na bodźce. Wyniki testów funkcji poznawczych są tym gorsze, im dłużej trwa pozabawienie snu [217]. W dużym badaniu przekrojowym Léger i wsp. oceniali liczbę wypadków w ciągu roku poprzedzającego badanie związanych z zaburzeniami snu. Stwierdzili, że wśród ponad 5000 osób z zaburzeniami snu, w ciągu roku 21% osób zgłosiło co najmniej jeden wypadek w domu, 10% osób co najmniej jeden wypadek w pracy, 9% osób co najmniej jeden raz zasnęła za kierownicą i 4% osób było sprawcą co najmniej jednego wypadku samochodowego [114]. W innym badaniu stwierdzono, że w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przynajmniej jeden wypadek w pracy miało 8% osób cierpiących na bezsenność w przeciwieństwie do 1% osób bez stwierdzonej bezsenności [115].

Inną konsekwencją zaburzeń snu jest pogorszenie funkcji układu odpornościowego. Zaburzenia snu występujące w okresie szczepienia mogą zmniejszyć skuteczność szczepionek [110, 182]. Nawet częściowe pogorszenie snu u ludzi przez jedną noc zmniejsza aktywność komórek NK (*natural killer*). Aktywność ta wraca do poprzedniego stanu po uzupełnieniu niedoborów snu [81]. U osób cierpiących na zaburzenia snu stwierdzono także częstsze występowanie chorób autoimmunologicznych, w tym SLE [71]. Zaburzenia snu wiążą się również z wyższym stężeniem białka C-reaktywnego [130] i zwiększonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy uwzględnieniu również typowych czynników ryzyka [41, 119, 155]. U chorych z bezsennością występuje zwiększone ryzyko rozpoznania nadciśnienia tętniczego [206]. Częściej też u tych chorych obserwuje się niedostateczny spadek ciśnienia w godzinach nocnych (< 10%), który można „wyeliminować” lecząc zaburzenia snu [72, 109]. Ryzyko nagłego zatrzymania krążenia wzrasta o 45% u osób przewlekle śpiących poniżej 5 godzin na dobę [12].

Podczas deprywacji snu obserwuje się obniżenie poziomu leptyny i zwiększenie stężenia greliny, co prowadzi do zwiększenia apetytu i ryzyka otyłości [65, 183, 191]. Ponadto obserwuje się gorszą tolerancję glukozy, wyższe stężenie kortyzolu w godzinach wieczornych oraz niższe stężenie hormonu tyreotropowego [24, 181]. Vgontzas i wsp. w badaniu ponad 1700 osób stwierdzili, że ryzyko rozwoju cukrzycy u osób śpiących poniżej 5 godzin oraz 5-6 godzin jest odpowiednio 2,95 i 2,07 razy większe od osób śpiących ponad 6 godzin dziennie [207]. Udowodniono również, że leczenie zaburzeń snu u chorych z cukrzycą poprawia zarówno jakość snu jak i kontrolę glikemii [48].

Podsumowując zaburzenia snu, poprzez wpływ na wiele aspektów naszego zdrowia, wyraźnie wpływają na stan ogólny, chorobowość i śmiertelność, w szczególności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

## 1.2 TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

### 1.2.1 Definicja i częstość występowania

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*, SLE) jest przewlekłą chorobą autoimmunizacyjną, charakteryzującą się zajęciem wielu narządów i obecnością w surowicy autoprzeciwciał, przebiegającą z okresami remisji i zaostrzeń, prowadzącą do zwiększonej chorobowości oraz śmiertelności. SLE należy do chorób rzadkich. Szacuje się, że występowanie SLE w Europie waha się od 2,6 do 4,8 przypadków na 100 000 mieszkańców [118]. Dokładne dane na temat częstości występowania choroby w Polsce nie są dostępne. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia świadczeniami opieki zdrowotnej w ramach systemu NFZ w 2012 roku objętych było prawie 16 tysięcy pacjentów [161]. Obserwuje się tendencję do wzrostu częstości zachorowań na SLE w Europie. Na SLE chorują przede wszystkim kobiety (80-90%) w przedziale wiekowym 20-40 lat [34].

### 1.2.2 Patogeneza SLE

Patogeneza SLE pozostaje nadal niewyjaśniona. Uznaje się, że podstawową rolę odgrywają zaburzenia immunologiczne, jak również czynniki genetyczne, epigenetyczne, hormonalne oraz środowiskowe, w tym szczególnie: infekcje wirusowe, promieniowanie ultrafioletowe oraz czynniki chemiczne [186]. Wśród zaburzeń immunologicznych znaczącą rolę odgrywa aktywacja przez autoantygeny komórek wrodzonej odpowiedzi immunologicznej z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych. Cytokiny IL-1, IL-10, IL-17 czynnik martwicy nowotworu alfa (*tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) czy interferony odgrywają ważną rolę w rozwoju uszkodzenia narządów,

w szczególności nerek i centralnego układu nerwowego, które często są przyczyną śmierci pacjentów z SLE [199, 200]. Obserwuje się również zaburzony stosunek limfocytów T CD4 do CD8 oraz zmniejszenie aktywności limfocytów cytotoksycznych przy zwiększonej aktywności limfocytów T pomocniczych [171]. Ponadto IL-6, interferony, stymulator limfocytów B (BLyS), IL-10, IL-17 odgrywają ważną rolę w tworzeniu specyficznego „środowiska immunologicznego”, które promuje przeżywalność autoreaktywnych limfocytów B i syntezę patogennych autoprzeciwciał [84, 199, 200]. Obecnie uważa się, że podstawową rolę w patogenezie choroby odgrywają zaburzenia usuwania produktów apoptozy, co prowadzi do przedłużonej ekspozycji układu odpornościowego na autoantygeny i rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej [186].

Autoprzeciwciała wytwarzane w przebiegu choroby, poprzez aktywację układu dopełniacza lub opsonizację, wywołują efekt cytotoksyczny. Autoprzeciwciała mogą także tworzyć kompleksy immunologiczne odkładające się w tkankach i w ten sposób silnie stymulować procesy zapalne i niszczenie tkanek [84]. Wśród najczęściej wykrywanych w SLE przeciwciał przeciwdrozwych (*antinuclear antibodies*, ANA) wyróżnia się dwa specyficzne dla SLE przeciwciała, tj. przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (przeciw dsDNA) oraz przeciwciała anty-Sm [144]. Inne przeciwciała, w tym przeciw nukleosomom, przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego oraz anty-Ro i anty-La, są także spotykane różnych chorobach tkanki łącznej [84]. Przeciwciała przeciw dsDNA charakteryzują się wysoką swoistością (95-97%), ale mniejszą czułością (70%), natomiast ANA wykazują się 89-95% czułością, są zaś mało specyficzne [84, 144, 188].

### 1.2.3 Obraz kliniczny i kryteria rozpoznania

SLE jest chorobą przewlekłą o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym, przebiegającą z okresami remisji i zaostrzeń [84]. Zmienny przebieg choroby i często mało swoiste objawy, mogą powodować duże trudności diagnostyczne, opóźnienie rozpoznania choroby (nawet o 5-10 lat) oraz wdrożenia leczenia [62]. Rozpoznanie choroby opiera się na kryteriach klasyfikacyjnych, ustalonych przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne i zmodyfikowanych w 1997 roku [69]. Chorobę można rozpoznać, gdy spełnione są co najmniej 4 spośród 11 niżej wymienionych kryteriów (tabela 1). Nie rozpoznaje się SLE, jeżeli chory nie spełnia żadnego z kryteriów immunologicznych (kryteria 10. i 11.) [69]. Spełnienie jedynie 3 kryteriów pozwala na rozpoznanie zespołu toczniopodobnego.

W 2012 roku opublikowano uaktualnione kryteria klasyfikacyjne SLE. Zostały one przygotowane przez grupę The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) [158]. Jest ich łącznie 17, w tym 11 klinicznych oraz 6

immunologicznych. Do rozpoznania SLE wymagane jest spełnienie 4 kryteriów (co najmniej jedno kryterium kliniczne i jedno immunologiczne) lub potwierdzenie biopsją toczniowe kłębuszkowe zapalenie nerek przy obecności przeciwciał ANA lub przeciw dsDNA [158].

#### 1.2.4 Ocena aktywności tocznia rumieniowatego układowego

Do tej pory zostało opracowanych kilka skal aktywności SLE, m.in. BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group Scale*), ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measure*), SELENA-SLEDAI (*Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*), LAI (*Lupus Activity Index*) [57]. W ocenie poszczególnym objawom lub odchyleniom laboratoryjnym przypisuje się wartości punktowe. Istotnym elementem tej oceny jest również analiza objawów w określonym przedziale czasowym, zależnym od użytej skali. Uzyskana ocena pomaga w podjęciu decyzji o leczeniu i stopniu jego agresywności. Wspomaga również monitorowanie aktywności choroby w czasie.

#### 1.2.5 Rokowanie

Choroba w istotny sposób wpływa na przeżycie. Wraz z postępem w rozpoznawaniu i leczeniu SLE rokowanie w tej chorobie uległo znaczącej poprawie [2, 22, 118]. W dalszym ciągu jednak ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w grupie chorych na SLE jest ponad dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [15]. Najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na tocznia są choroby sercowo-naczyniowe, infekcje, nowotwory i ciężkie zmiany narządowe (zajęcie centralnego układu nerwowego, przewlekłe zapalenie nerek) [2, 117]. Ocenia się, że prawie 50% pacjentów z SLE doświadcza co najmniej jednego epizodu ciężkiej infekcji, a 30-60% z tego powodu umiera [134, 231]. Późna śmiertelność (po 10 latach trwania choroby) jest związana z komplikacjami wieloletniej choroby i leczenia immunosupresyjnego.

Bardzo ważnym zagadnieniem jest identyfikacja, profilaktyka i leczenie powikłań wieloletniego SLE, odpowiedzialnych za śmiertelność w tej chorobie. Zalicza się do nich powikłania miażdżycy (zawał serca, udar mózgu), występującej częściej już w młodszym wieku u chorych na SLE w porównaniu z populacją ogólną, a także infekcje oporne na leczenie i niewydolność nerek. Również terapia immunosupresyjna stosowana w leczeniu SLE (glikokortykoidy, leki cytotoksyczne) niosą ryzyko poważnych działań niepożądanych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, złamań osteoporotycznych, zwiększenia częstości nowotworów.



Tabela 1. Kryteria rozpoznania tocznia rumieniowatego układowego według ACR [69]  
 Table 1. American College of Rheumatology Criteria for Classification of SLE [69]

Kryteria	Opis / definicja
<b>1. rumień na twarzy</b>	stały rumień płaski lub lekko uniesiony, umiejscowiony na policzkach i grzbiecie nosa, nieprzekraczający bruzd nosowo-wargowych
<b>2. rumień krążkowy</b>	zmiany rumieniowate, lekko wzniesione z przylegającym rogowaceniem, łuszczeniem i zaczerwienieniem mieszków; w starszych zmianach może się pojawić zanikowe bliznowacenie
<b>3. nadwrażliwość na światło</b>	osutka w wyniku nietypowej reakcji na światło słoneczne, stwierdzana przez lekarza lub zgłaszana przez chorego
<b>4. owrzodzenia jamy ustnej</b>	owrzodzenia w jamie ustnej lub gardle, zwykle niebolesne, stwierdzane przez lekarza
<b>5. zapalenie stawów</b>	zajęcie $\geq 2$ stawów obwodowych, charakteryzujące się bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem
<b>6. zapalenie opłucnej lub osierdzia</b>	– zapalenie opłucnej: ból opłucnowy w wywiadzie lub tarcie opłucnowe stwierdzone przez lekarza, lub wysięk w jamie opłucnej, lub – zapalenie osierdzia: udokumentowane na podstawie zmian w EKG lub tarcia osierdziowego, lub wysięk w jamie osierdzia
<b>7. zmiany w nerkach</b>	– utrzymujący się białkomocz $>0,5$ g/d lub $>3+$ , jeśli nie przeprowadzono oceny ilościowej, lub – wałeczki w moczu – erytrocytowe, hemoglobinowe, ziarniste, nabłonkowe lub mieszane
<b>8. zmiany w układzie nerwowym</b>	– napady drgawek – bez innej przyczyny, takiej jak np. leki, zaburzenia metaboliczne czy elektrolitowe, lub – zaburzenia psychiczne – bez innej przyczyny, takiej jak np. leki, zaburzenia metaboliczne lub elektrolitowe
<b>9. zmiany hematologiczne</b>	– niedokrwistość hemolityczna lub – leukopenia $<4000/\mu\text{l}$ stwierdzana $\geq 2$ -krotnie lub – limfopenia $<1500/\mu\text{l}$ stwierdzana $\geq 2$ -krotnie lub – małopłytkowość $<100\ 000/\mu\text{l}$ bez przyjmowania leków mogących ją spowodować
<b>10. zmiany immunologiczne</b>	– przeciwciała przeciwko DNA – nieprawidłowe miano przeciwciał reagujących z dwuniciowym DNA lub – przeciwciała przeciwko Sm – obecność przeciwciał reagujących z antygenem jądrowym Sm, lub – obecność przeciwciał antyfosfolipidowych: przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM lub IgG, lub antykoagulantu toczniowego wykrytego metodą standardową, lub fałszywie dodatniego wyniku testu VDRL utrzymującego się przez $\geq 6$ miesięcy, potwierdzonego testem immobilizacji krętków
<b>11. przeciwciała przeciwjądrowe</b>	nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej lub inną odpowiednią metodą w dowolnym czasie, gdy chory nie przyjmował leków mogących wywołać ich wytwarzanie

### 1.3 ZWIĄZEK ZABURZEŃ SNU Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

#### 1.3.1 Częstość występowania zaburzeń snu u chorych na SLE

Jak dotychczas opublikowano niewiele prac oceniających zaburzenia snu u chorych na SLE, a prawie połowa z nich ukazała się w przeciągu ostatnich kilku lat [64, 97, 131, 150, 210]. Podkreślenia wymaga fakt, iż część z opublikowanych badań dotyczyła nielicznych grup chorych, liczących 15-34 osób [59, 64, 73, 131, 201]. Jednakże we wszystkich dostępnych pracach wykazano wyraźnie częstsze występowanie zaburzeń snu (56-81%) oraz gorszą jakość snu u chorych na SLE w porównaniu z osobami zdrowymi (załącznik 1).

#### 1.3.2 Patomechanizm zaburzeń snu w SLE

##### 1.3.2.1 Cytokiny a sen

Jak już wspomniano, cechą charakterystyczną dla SLE jest występowanie przeciwciał przeciw składnikom jądra komórkowego oraz liczne zaburzenia immunologiczne, m.in. zmiany w wydzielaniu cytokin. Cytokiny (TNF- $\alpha$ , interferony, interleukiny i ich rozpuszczalne receptory) są glikoproteinami wytwarzanymi jako część odpowiedzi ostrej fazy. Wpływają one różne funkcje biologiczne, w tym na: proliferację, różnicowanie, aktywację, sygnalizację i modulację odpowiedzi immunologicznej [1]. Ważną rolę w procesie zapalnym w SLE odgrywają: TNF- $\alpha$ , interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) oraz interleukiny, m.in. IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18. Profil cytokin może się różnić w zależności od obrazu choroby i zajęcia poszczególnych narządów, a aktywność choroby może korelować z poziomem IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  czy IL-18 [7, 35, 199].

Cytokiny biorą również udział w regulacji rytmu snu i czuwania [159, 192]. Mogą zarówno nasilać jak i hamować sen [96, 146]. Związek pomiędzy snem a cytokinami pierwszy raz został zbadany przez Palmblada i wsp. [153]. Stwierdzili oni, iż zmniejszenie ilości snu zwiększa zdolność leukocytów do produkcji interferonu. Obecnie lista cytokin, które mają wpływ na przebieg snu jest długa i obejmuje cytokiny uznawane za pro-somnogenne (promują sen NREM): IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, a także cytokiny uznawane za antysomnogenne (skracają sen NREM): IL-4, IL-10, IL-13, rozpuszczalny receptor dla TNF, rozpuszczalny receptor dla IL-1 [77, 147]. Spośród wymienionych cytokin szczególną rolę odgrywają IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2 i IL-6, które zalicza się do tzw. czynników snu (*sleep factors*), czyli do czynników ewidentnie związanych z procesem snu i czuwania [77, 103, 104, 205]. Na modelach zwierzęcych wykazano, że podawanie IL-1 dootrzewnowo powodowało wydłużenie fazy snu NREM podczas pierwszych godzin po iniekcji. Zmianom tym towarzyszył wzrost ampli-



tudy fal wolnych w EEG. Jednocześnie próby hamowania działania endogennej IL-1 za pomocą antagonistów receptora IL-1 lub przeciwciał anti-IL-1 redukowały sen spontaniczny [147]. Wiele danych wskazuje również na udział TNF w fizjologicznej regulacji fazy snu NREM [159]. Jego wydzielanie podlega rytmowi dobowemu [44]. Podanie myszom egzogennej TNF dootrzewnowo powoduje wydłużenie fazy snu NREM oraz wzrost amplitudy fal wolnych w zapisie EEG [95]. Również wzrost IL-2 obserwuje się podczas snu NREM, a jej podanie skutkuje wydłużeniem snu NREM oraz hamowaniem snu REM [220]. Z kolei wzmożone wydzielanie IL-6 obserwuje się w początkowej fazie fizjologicznego snu, ale w przeciwieństwie do TNF oraz IL-1, których stężenie wzrasta w fazie snu NREM, stężenie IL-6 zwiększa się w fazie REM [159]. Podanie człowiekowi egzogennej IL-6 dożylnie skraca czas snu REM i snu NREM w pierwszej połowie snu nocnego, zaś w drugiej połowie snu wydłuża czas snu REM i NREM [169, 180].

Potwierdzeniem wpływu zmian w wydzielaniu cytokin na przebieg snu u chorych na SLE mogą być zmiany obserwowane w EEG. W eksperymentalnym modelu SLE u myszy (NZB/NZW F1) wykazano, że wraz ze wzrostem aktywności choroby nasilają się zmiany architektury snu obserwowane w EEG – fragmentacja snu, liczne przejścia pomiędzy poszczególnymi fazami snu (*sleep-stage transitions*, SST) oraz liczne wybudzenia [152].

Z drugiej strony zaburzenia snu mogą mieć wpływ na stan zapalny i produkcję cytokin. Częściowa deprywacja snu u zdrowych osób powoduje zmniejszenie odsetka limfocytów NK oraz poziomu IL-2 [83, 208]. Natomiast podwyższeniu ulega poziom prozapalnych cytokin IL-6 i TNF- $\alpha$  następnego dnia rano po częściowej deprywacji snu [133, 134]. Na wyżej wspomnianym modelu zwierzęcym deprywacja snu u myszy (2 okresy 96-godzinne) była statystycznie istotnym czynnikiem szybszego początku SLE [151].

Podsumowując, relacje między zapaleniem, cytokinami i snem są bardzo złożone. Wysoce prawdopodobne jest, że zaburzenia snu w toczniu układowym w wielu przypadkach mogą się ściśle wiązać z samym patomechanizmem choroby podstawowej. Można również spodziewać się, że wraz ze wzrostem aktywności choroby i nasilaniem się zaburzeń immunologicznych zaburzenia snu również będą nasilały się.

### 1.3.3 Potencjalne czynniki wpływające na jakość snu u chorych na SLE

W dostępnych badaniach nie ma zgodności odnośnie czynników wpływających na zaburzenia snu u chorych na SLE (załącznik 2). W niektórych pracach podkreśla się rolę aktywności SLE [28, 64, 133]. Inni autorzy nie potwierdzają takiej zależności [73, 97, 210]. Część autorów stwierdziła korelację pomiędzy jakością snu a stopniem uszkodzenia narządów, mierzonym przy pomocy wskaźnika SLICC/ACR DI [32, 64]. Również i w tym przypadku wyniki badań nie są w pełni zgodne [28, 97, 150]. W większości badań wykazano, iż nasilenie dolegliwości bólowych wiązało

się z gorszą jakością snu. Zależność ta nie była jednak statystycznie istotna w modelach oceniających jednoczesny wpływ wielu czynników na jakość snu [32, 64, 195]. Część badaczy wykazała, iż stosowana terapia, głównie glikokortykosteroidy, nie wpływała istotnie na jakość snu [59, 64, 97, 133, 195, 201]. Inni badacze mieli odmienne zdanie [28, 201]. W jednym badaniu wykazano, iż u pacjentów z zaburzeniami snu, w porównaniu do chorych z dobrą jego jakością, znamienne częściej stosowane były azatiopryna i mykofenolan mofetylu [150].

Ważnym aspektem związanym z zaburzeniami snu u chorych na SLE może być wpływ zaburzeń psychicznych, w szczególności depresji i lęku, na jakość snu. Ocenia się, że większość przypadków zaburzeń snu w populacji ogólnej (40-92%) jest powiązana z zaburzeniami psychicznymi [54]. W przebiegu SLE częstość występowania epizodu depresyjnego jest bardzo wysoka i sięga nawet 75% [116, 149]. Do najczęstszych objawów depresji w SLE zalicza się zmęczenie (88-90%), drażliwość (82%), zaburzenia somatyzacyjne (76%) oraz właśnie zaburzenia snu (70%) [85, 223, 230]. Podkreśla się również znacznie częstsze występowanie myśli samobójczych u chorych na SLE (10-34%) niż w populacji ogólnej [61, 223, 230]. W większości badań oceniających jakość snu u chorych na SLE nasilenie objawów depresyjnych było powiązane z jakością snu [28, 32, 64, 97, 133, 150, 195, 210]. W jednym prospektywnym badaniu udowodniono również, iż rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia może poprawić jakość snu u tych chorych [97]. Natomiast, pomimo iż rozpowszechnienie zaburzeń lękowych u chorych na SLE jest również znaczne (do 80% chorych) [98, 125], ich wpływ na jakość snu był brany pod uwagę tylko w nielicznych badaniach [97, 133, 150, 195]. Palagini i wsp. nie wykazali korelacji lęku z jakością snu [150] w przeciwieństwie do innych autorów [97, 133, 195]. Natomiast z badań populacyjnych wynika, że zaburzenia lękowe nawet w 50-70% przypadków mogą poprzedzać wystąpienie zaburzeń snu [90, 142]. Stąd też zaburzenia lękowe powinno się również brać pod uwagę w ocenie jakości snu.

Niewiele jest danych dotyczących czynników zakłócających sen wśród pacjentów z SLE. W trzech badaniach szczegółowo analizowano zaburzenia snu nocnego [28, 64, 133], w dwóch badaniach na małych grupach chorych oceniano parasomnie [59, 88], a w czterech – zespół niespokojnych nóg [40, 66, 88, 177]. Zarówno w przypadku parasomni jak i zespołu niespokojnych nóg stwierdzono, iż występują one znacznie częściej u chorych na SLE niż u osób zdrowych.

Biorąc pod uwagę fakt, jak ważny jest sen w życiu człowieka, udział zaburzeń snu w patogenezie schorzeń somatycznych, ich współistnienie z zaburzeniami psychicznymi oraz niewielką liczbę badań przeprowadzonych do tej pory wśród chorych na SLE i niejednoznaczność płynących z nich wniosków, istotne wydawało się podjęcie tego tematu w niniejszej pracy. Do oceny jakości snu w prezentowanym badaniu wykorzystano skale i kwestionariusze, które były stosowane dotychczas w badaniach chorych cierpiących na choroby reumatyczne, w tym również na SLE. Zastosowanie tych testów umożliwiło porównanie wyników z uzyskanymi przez innych autorów.

## **2 CEL PRACY**

Celem pracy było:

1. Porównanie częstości występowania zaburzeń snu u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym a osobami zdrowymi.
2. Porównanie parametrów snu nocnego: zasypiania, całkowitego czasu snu, wydajności snu pomiędzy osobami chorymi na toczeń rumieniowaty układowy a osobami zdrowymi.
3. Ocena czynników warunkujących gorszą jakość snu u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

### **3 MATERIAŁ I METODY**

#### **3.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ**

Grupę badaną stanowiło 80 chorych z ustalonym przynajmniej od roku rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układowego, na podstawie kryteriów według ACR, którzy odbywali planową wizytę w Poradni Chorób Tkanki Łącznej lub byli w trakcie hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy, rekrutowani spośród studentów i pracowników Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego. Grupę kontrolną dobierano pod względem płci i wieku. Dokładna charakterystyka obu grup została ujęta w tabeli 2.

Badanie przeprowadzono w latach 2014-2015. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem płci, wieku, BMI oraz stanu cywilnego. Znamiennej statystycznie różnicę zaobserwowano jedynie w zakresie stopnia i lat edukacji.

Kryteria włączenia chorych na SLE do niniejszego badania obejmowały:

1. rozpoznanie choroby postawione przynajmniej rok wcześniej na podstawie kryteriów według ACR [69]
2. planowa wizyta w Poradni Chorób Tkanki Łącznej UCK lub planowa hospitalizacja w Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii UCK
3. wiek powyżej 18 lat
4. brak znaczących deficytów poznawczych, mogących mieć wpływ na wypełnienie kwestionariusza
5. podpisanie świadomej zgody pacjenta
6. stabilny stan chorego.

Kryterium wyłączenia stanowiło jedynie występowanie ciężkiego schorzenia internistycznego, które mogłoby być powodem zaburzeń snu, szczególnie niewyrównana niewydolność serca, płuc, nerek i wątroby.

Tabela 2. Dane socjo-demograficzne grupy badanej i kontrolnej  
 Table 2. Sociodemographic characteristics of the studied group and the control group

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n = 80	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n = 80	p
Płeć / <i>Gender</i> , n (%)			0,376
Kobiety / <i>Female</i>	70 (87,5)	66 (82,5)	
Mężczyźni / <i>Male</i>	10 (12,5)	14 (17,5)	
Wiek, lata / <i>Age, years</i>			0,077
Mediana / <i>Median</i> , (min.-max.)	40,5 (18-65)	35,5 (18-65)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> / <i>BMI, kg/ m<sup>2</sup></i>			0,071
Mediana / <i>Median</i> , (min.-max.)	24,9 (17,9-38,3)	23,2 (17,3-37,2)	
BMI prawidłowe / <i>Normal BMI</i> , n (%)	37 (46,3)	59 (61,3)	
Nadwaga / <i>Overweight</i> , n (%)	23 (28,7)	16 (20)	
Otyłość / <i>Obesity</i> , n (%)	20 (25)	15 (18,7)	
Stan cywilny/ <i>Marital status</i> , n (%)			0,151
Wolny / <i>Single</i>	15 (18,8)	22 (27,5)	
W związku / <i>In a relationship</i>	62 (77,5)	56 (70)	
Osoby rozwiedzione / <i>Divorced</i>	3 (3,7)	1 (1,25)	
Wdowy, wdowcy / <i>Widowed</i>	0 (0)	1 (1,25)	
Edukacja, lata / <i>Education, years</i>			<b>0,003</b>
Mediana / <i>Median</i> , (min.-max.)	12,5 (8-22)	16 (8-26)	
Wykształcenie, <i>Education</i> , n (%)			<b>&lt;0,001</b>
Podstawowe / <i>Primary school</i>	4 (5)	1 (1,3)	
Zawodowe / <i>Vocational school</i>	19 (23,7)	9 (11,2)	
Średnie ogólnokształcące <i>General secondary school</i>	20 (25)	7 (8,7)	
Średnie techniczne <i>Technical secondary school</i>	15 (18,8)	15 (18,8)	
Wyższe / <i>University</i>	22 (27,5)	48 (60)	

Plan oraz założenia niniejszego badania uzyskały zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/200/2015). Kwestionariusze były wypełniane w cichym, oddzielnym pomieszczeniu, w obecności autora pracy. Osoby uczestniczące w badaniu miały wystarczającą ilość czasu na wypełnienie testów i mogły swobodnie zadawać pytania dotyczące ich treści. Po wypełnieniu kwestionariuszy, u każdego chorego reumatolog ocenił aktywność choroby za pomocą skali SLENA-SLEDAI [157] oraz stopień uszkodzenia narządów i obecności powikłań za pomocą wskaźnika SLICC/ACR DI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*) [52].

Pierwotnie udział w badaniu zaproponowano 94 pacjentom z SLE. Osiem osób odmówiło uczestnictwa w badaniu ze względu na brak czasu lub chęci. Kolejne trzy osoby uważały, że nie mają problemu ze snem, nie widzą więc potrzeby uczestniczenia w badaniu. Dwie osoby zostały wyłączone z badania z powodu nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego, jedna osoba z powodu niewyrównanej nadczynności tarczycy. Ostatecznie do badania włączono 80 chorych. W tabelach 3 i 4 przedstawiono charakterystykę kliniczną osób chorych na SLE.

Mediana czasu trwania choroby wynosiła 7 lat. Wśród kryteriów SLE wg ACR najczęściej występowały: zapalenie stawów (87,5%), zmiany skórne (75%), oraz objawy hematologiczne (62,5%). Aktywność choroby oceniono jako niską (mediana 4 punkty), mediana wskaźnika uszkodzenia narządów w przebiegu SLE (SLICC/ACR DI) wynosiła 1 punkt. W terapii SLE 85% chorych przyjmowało glikokortykosteroidy, przy czym mediana dawki w przeliczeniu na prednizon wynosiła 10 mg.

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów z SLE  
*Table 3. Clinical characteristics of SLE patients*

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i>
Czas trwania choroby, lata / <i>SLE duration, years</i>	
Mediana / <i>Median</i> , (min.-max.)	7 (1-32)
Kryteria SLE wg ACR / <i>ACR criteria for SLE</i> , n (%)	
Zmiany skórne / <i>Malar rash</i>	60 (75)
Nadwrażliwość na światło / <i>Photosensitivity</i>	26 (32,5)
Obecność nadżerek w jamie ustnej / <i>Oral ulcers</i>	19 (23,8)
Zapalenie stawów / <i>Arthritis</i>	70 (87,5)
Zajęcie błon surowiczych / <i>Serositis</i>	25 (31,3)
Zajęcie nerek / <i>Renal disorder</i>	19 (23,8)
NPSLE* / <i>NPSLE*</i>	21 (26,3)
Objawy hematologiczne / <i>Hematologic disorder</i>	50 (62,5)
Zaburzenia immunologiczne / <i>Immunologic disorder</i>	55 (68,8)
Obecność p/ciał ANA / <i>Antinuclear antibody</i>	78 (97,5)
SELENA-SLEDAI, liczba punktów / <i>SELENA-SLEDAI, points</i>	
Mediana / <i>Median</i> , (min.-max.)	4 (0-20)
SLICC/ACR DI, liczba punktów / <i>SLICC/ACR DI, points</i>	
Mediana / <i>Median</i> , (min.-max.)	1 (0-4)
Przyjmowane leki / <i>Medicines taken</i> , n (%)	
Glikokortykosteroidy / <i>Glucocorticosteroids</i>	68 (85)
Leki antymalaryczne / <i>Antimalarial drugs</i>	35 (43,8)
Azatiopryna / <i>Azathioprine</i>	12 (15)
Cyklosporyna / <i>Cyclosporine</i>	4 (5)
Mykofenolan mofetilu / <i>Mycophenolate mofetil</i>	8 (10)
Cyklofosfamid / <i>Cyclophosphamide</i>	5 (6,3)
Methotrexat / <i>Methotrexate</i>	2 (2,5)
Glikokortykosteroidy / <i>Glucocorticosteroids</i> , mg**	
Mediana / <i>Median</i> , (min.-max.)	10 (2-35)
Glikokortykosteroidy >7,5mg/dobę, n (%)	
<i>Glucocorticosteroids &gt;7,5mg/day</i> , n (%)	51 (63,8%)

\*- neuropsychiatryczna postać tocznia rumieniowatego układowego / *neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*; \*\*- dzienna dawka glikokortykosteroidów w mg w przeliczeniu na prednizon / *mean daily glucocorticosteroids dose (based on a conversion into the same dose for prednisone)*

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna pacjentów chorych na SLE - inne choroby i leczenie  
 Table 4. Clinical characteristics of SLE patients – comorbidities and treatment

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)
<b>Przyjmowanie innych istotnych leków / <i>Other important medicines taken</i></b>	
Kardiologiczne / <i>Cardiological</i>	17 (21,3)
Nefrologiczne / <i>Nephrological</i>	5 (6,3)
Psychotropowe/ <i>Psychotropic</i>	12 (15)
Nasenne / <i>Hypnotics</i>	8 (10)
Inne / <i>Other</i>	3 (3,8)
<b>Choroby towarzyszące / <i>Comorbidities</i></b>	
Układu sercowo-naczyniowego / <i>Cardiovascular diseases</i>	27 (33,8)
Nadciśnienie tętnicze / <i>Hypertension</i>	26 (32,5)
Endokrynopatie / <i>Endocrinopathies</i>	17 (21,3)
Choroby nerek / <i>Kidney disease</i>	20 (25)
Choroby układu nerwowego i psychiczne / <i>Neurological and psychiatric diseases</i>	20 (25)
Depresja / <i>Depression</i>	12 (15)
Choroby autoimmunologiczne / <i>Autoimmunological diseases</i>	30 (37,5)
Zespół antyfosfolipidowy / <i>Antiphospholipid syndrome</i>	14 (17,5)
Zespół Sjögrena / <i>Sjögren's syndrome</i>	9 (11,3)

Wśród chorych na SLE ponad 20% osób przyjmowało leki kardiologiczne, głównie leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanału wapniowego lub inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę. 15% chorych przyjmowało leki psychotropowe, głównie przeciwdepresyjne. Co dziesiąta osoba stosowała leki nasenne, w tym 5 osób leki z grupy niebenzodiazepinowych agonistów receptora GABA oraz po jednej osobie: mianserynę, estazolam oraz trazodon. Wśród chorób towarzyszących najczęściej występowały: nadciśnienie tętnicze (prawie jednak trzecia chorych) oraz inne choroby autoimmunologiczne (najczęściej choroba Hashimoto i cukrzyca typu 1).



## 3.2 METODY

### 3.2.1 Autorski kwestionariusz zdrowia

Autorski kwestionariusz zdrowia składał się z kilkunastu pytań otwartych i zamkniętych, dotyczących wieku, płci, masy ciała, wzrostu, stanu cywilnego, poziomu edukacji, stosowania używek, aktywności fizycznej, przyjmowania leków, w tym leków nasennych oraz aktualnych chorób. Za miarę aktywności fizycznej przyjęto średnią liczbę dni w tygodniu, w których aktywność ruchowa (szybki spacer, biegi, pływanie, jeżdżenie na rowerze, itp.) trwała co najmniej 30 minut. Ostatnie pytanie dotyczyło ogólnego nasilenia dolegliwości bólowych, ocenianego przez osobę badaną na skali wizualno-analogowej (*Visual Analogue Scale, VAS*), w której 0 oznaczało brak bólu, 10 – maksymalne jego nasilenie. Pytania kwestionariusza dotyczyły okresu ostatnich czterech tygodni.

### 3.2.2 Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI*)

Kwestionariusz PSQI służy do oceny jakości snu w przeciągu ostatniego miesiąca. Ze względu na krótką i klinicznie użyteczną ocenę wielu zaburzeń snu, skala ta jest szeroko wykorzystywana zarówno w codziennej praktyce, jak również w badaniach klinicznych [26]. Składa się z dziewięciu pytań z podpunktami (łącznie 19 pozycji). Pierwsze cztery pytania dotyczą czasu kładzenia się spać, wstawania, oczekiwania na sen oraz średniego czasu snu, na które osoba badana odpowiada podając konkretne wartości (wyrażone w minutach lub godzinach). Pozostałe pytania dotyczą częstości występowania specyficznych problemów wpływających na sen, np. liczba przebudzeń w nocy z powodu trudności z oddychaniem, dolegliwości bólowych, kaszlu, chrapania, czy przebudzeń wynikających z nieodpowiedniej temperatury w sypialni. W tej części odpowiedzi opierają się na 4-stopniowej skali Likerta, odpowiadającej nasileniu danych dolegliwości: 0 – brak występowania danego problemu w ciągu ostatniego miesiąca; 1 – mniej niż raz w tygodniu; 2 – raz lub dwa razy w tygodniu; 3 – trzy lub więcej razy w tygodniu. Jedno z pytań dotyczy również ogólnej oceny jakości snu przez badanego – 0 – bardzo dobra; 1 – dobra; 2 – zła; 3 – bardzo zła. Następnie uzyskane wyniki ocenia się pod kątem siedmiu komponentów jakości snu: C1 - subiektywnej jakości snu - ocena jakościowa; C2 - zasypiania - ocena ilościowa, analiza czasu do zaśnięcia w minutach oraz liczby nocy, podczas których czas do zaśnięcia przedłużał się do ponad 30 minut; C3 - długości trwania snu - ocena ilościowa, rzeczywista długość snu w godzinach; C4 - wydajności snu - ocena ilościowa, stosunek rzeczywistej liczby godzin snu do czasu spędzonego w łóżku; C5 - zaburzenia snu - ocena ilościowa, występowanie specyficznych problemów wpływających na jakość snu, takich jak np. kaszel, ból, zimno; C6 -

częstości używania leków nasennych - ocena ilościowa, częstość używania leków; C7 - zaburzenia funkcjonowania podczas dnia - ocena ilościowa i jakościowa. Wynik przeliczony dla każdego komponentu mieści się w przedziale od 0 („brak trudności”) do 3 („ogromna trudność”). Łączny wynik dla wszystkich komponentów skali PSQI mieści się w przedziale od 0 do 21 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość snu. Wynik powyżej pięciu punktów oznacza obniżoną jakość snu i rozróżnia osoby „dobrze śpiące” od „źle śpiących” [145]. Wynik ten wskazuje także na ciężkie zaburzenia snu przynajmniej w dwóch komponentach lub średnie zaburzenia snu przynajmniej w trzech komponentach [132]. Kwestionariusz charakteryzuje się zadowalającymi właściwościami psychometrycznymi. Posiada wysoką rzetelność (współczynnik spójności wewnętrznej alfa Cronbacha 0,83) oraz dobrą kompatybilność z wynikami uzyskiwanymi w polisomnografii (PSQI) [13, 27, 179]. Kwestionariusz PSQI jest szeroko stosowany do przesiewowej oceny jakości snu, również u chorych na SLE [64, 133, 150].

W ramach niniejszej pracy analizując wyniki kwestionariusza PSQI dodatkowo wyliczono: latencję snu (*sleep onset latency*, SOL) – szacunkowy czas oczekiwania na sen (czas zasypiania), określany przez osoby badane; całkowity czas snu (*total sleep time*, TST) – szacunkowy czas snu podany przez osoby badane; czas spędzony w łóżku (*time in bed*, TIB) – szacunkowy czas od położenia się do łóżka (wyłączenia światła) do momentu ostatecznego wstania rano, podany przez osoby badane. Prawidłowe wartości latencji snu nie powinny przekraczać 30 minut. Wydajność snu (*sleep efficiency*, SE) obliczono w procentach, dzieląc całkowity czas snu (TST) w minutach przez czas spędzony w łóżku (TIB) w minutach razy 100% ( $SE = TST/TIB \times 100\%$ ). Prawidłowe wartości wskaźnika SE wynoszą powyżej 85%. Powyższe wartości wyliczane są najczęściej za pomocą obiektywnych metod oceny snu (polisomnografia). W behawioralnych metodach leczenia zaburzeń snu wylicza się te wartości w oparciu o dane uzyskane od chorego, przeważnie z dzienniczków snu.

### 3.2.3 Skala Nasilenia Bezsenności (*Insomnia Severity Index*, ISI)

Skala ISI służy do subiektywnej oceny zaburzeń snu w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Składa się z 7 pytań, po jednym z następujących kategorii: 1. trudności z zasypianiem, 2. trudności z utrzymaniem snu, 3. problemy z powodu budzenia się zbyt wcześnie, 4. Ocena satysfakcji z jakości snu, 5. wpływ zaburzeń snu na codzienne funkcjonowanie, 6. zauważanie problemów ze snem przez innych, 7. stopień zamartwiania się z powodu zaburzeń snu. Każde pytanie ma 5 możliwych odpowiedzi w skali Likerta (0 – „brak problemu”; 4 – „bardzo ciężki problem”) [16]. Wynik testu jest sumą odpowiedzi udzielonych na wszystkie pytania. W teście można uzyskać od 0 do 28 punktów. Wynik interpretuje się następująco: 0-7 punktów – nie stwierdza się klinicznie istotnych

zaburzeń snu; 8-14 punktów – bezsenność „podprogowa”; 15-21 punktów – klinicznie istotna bezsenność średniego stopnia; 22-28 punktów – ciężka bezsenność [16]. Przyjęcie punktu odcięcia na poziomie 14 punktów pozwala rozpoznać bezsenność przy 94% czułości i 94% swoistości [179]. Skala ma dobrą rzetelność - współczynnik spójności wewnętrznej alfa Cronbacha wynosi od 0,74 do 0,78 [16]. Skala została zwalidowana zarówno względem wybranych elementów z polisomnografii, jak również względem odpowiedzi uzyskiwanych z dzienników snu [179]. Właściwości psychometryczne skali były badane m.in. wśród osób z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi, w tym także u osób obciążonych chorobami reumatycznymi [150, 209].

### 3.2.4 Skala Senności Epworth (*Epworth Sleepiness Scale, ESS*)

Skala ESS służy do precyzyjnej oceny prawdopodobieństwa zapadnięcia przez pacjenta w sen podczas dziennych aktywności [89]. Skala składa się z 8 pytań dotyczących codziennych zdarzeń, takich jak oglądanie telewizji, spożywanie posiłków czy prowadzenie samochodu. Pacjent określa prawdopodobieństwo zaśnięcia w każdej z sytuacji za pomocą skali punktowej: od 0 – „bardzo małe prawdopodobieństwo zaśnięcia” do 3 – „bardzo duże prawdopodobieństwo zaśnięcia” [145]. Maksymalny wynik to 24 punkty. Liczba punktów od 0 do 9 odpowiada normie, 10-14 punktów oznacza nadmierną senność dzienną średniego stopnia, a powyżej 14 punktów wskazuje na bardzo znaczną senność dzienną. Wynik uzyskany w tej skali koreluje wysoko z subiektywnym poczuciem senności pacjenta, nieco słabiej natomiast z obiektywnymi metodami pomiaru senności, takimi jak test wielokrotnej latencji snu [29, 89].

### 3.2.5 Skala Nasilenia Objawów Zespołu Niespokojnych Nóg (*International Restless Legs Severity Scale, IRLS*)

Celem rozpoznania zespołu niespokojnych nóg stosowano podstawowe, uaktualnione w 2012 roku, kryteria sformułowane przez Międzynarodową Grupę Badawczą Zespołu Niespokojnych Nóg (*International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG*): 1. uczucie przymusu poruszania kończynami dolnymi, któremu towarzyszą inne nieprzyjemne doznania czuciowe w obrębie nóg, 2. występowanie lub nasilanie się objawów w okresie spoczynku. 3. występowanie lub nasilanie się objawów wieczorem i w nocy. 4. ustępowanie objawów pod wpływem ruchu. 5. występowania powyższych objawów nie można wytłumaczyć w sposób bardziej prawdopodobny innymi schorzeniami pacjenta, jak np. mialgia, zastój żylny, obrzęk nóg, zapalenie stawów, skurcze mięśni [5, 79]. Aby rozpoznać RLS muszą być spełnione wszystkie wyżej wymienione kryteria. Następnie oceniono stopień nasilenia objawów w ciągu ostatnich dwóch tygodni

za pomocą Skali Nasilenia Objawów Zespołu niespokojnych nóg (IRLS). Skala IRLS składa się z 10 pytań dotyczących objawów RLS [3]. Każde pytanie punktowane jest od 0 – „brak występowania lub nasilenia danego objawu” do 4 – „bardzo nasilony objaw”. Maksymalna liczba punktów, którą może uzyskać osoba badana to 40. Nasilenie objawów podlega kategoryzacji na: małe (1-10 punktów), średnie (11-20 punktów), ciężkie (21-30 punktów) oraz bardzo ciężkie (31-40 punktów) [213].

### 3.2.6 Skala Nasilenia Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale, FSS*)

Skala FSS, wprowadzona przez Lauren Krupp w 1989 r., służy do oceny wpływu zmęczenia na aktywność, motywację, pracę i życie rodzinne [105]. Zawiera 9 stwierdzeń punktowanych w skali Likerta od 1 do 7, na podstawie których określa się nasilenie objawów, np. „Łatwo się męczę”, „Zmęczenie wpływa na moją pracę, rodzinę oraz życie społeczne”, „Moja motywacja zmniejsza się, kiedy jestem zmęczony”. 1 punkt oznacza, iż badany w ogóle nie zgadza się z danym stwierdzeniem, 7 punktów odzwierciedla całkowitą zgodę. Maksymalna liczba punktów wynosi 63. Wyższy wynik w skali oznacza bardziej nasilone zmęczenie. W analizie skali FSS nie stosuje się punktu granicznego oznaczającego normę, jednakże w badaniach przyjmuje się, że wynik 36 punktów i powyżej wskazuje na istotne klinicznie zmęczenie [174]. Skala jest powszechnie stosowana w ocenie zmęczenia, również wśród chorych na SLE [105, 138, 165, 195].

### 3.2.7 Inwentarz Depresji Becka (*Beck Depression Inventory, BDI*)

BDI jest narzędziem standaryzowanym, umożliwiającym ocenę nasilenia objawów depresyjnych w ciągu ostatniego miesiąca [17]. Jest testem powszechnie stosowanym w badaniach epidemiologicznych, jako test przesiewowy w populacji ogólnej oraz w grupach pacjentów z wieloma schorzeniami, także u chorych na SLE [111, 131, 150, 210]. Skala posiada wysoką skuteczność w różnicowaniu osób zdrowych od pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [154]. Składa się z 21 pytań, a każde pytanie zawiera 4 warianty odpowiedzi, określające nasilenie objawu od 0 – brak objawu, do 3 – znaczne jego nasilenie. Osoba badana wypełnia kwestionariusz samodzielnie. Objawy oceniane przez BDI można podzielić na trzy grupy: poznawcze, emocjonalne i somatyczne. Wynik oblicza się poprzez zsumowanie wszystkich odpowiedzi. Wyniki interpretuje się następująco: 0-11 – bez depresji, 12-26 – łagodna depresja, 27-49 – umiarkowanie ciężka depresja, 50-63 – bardzo ciężka depresja [154].

### **3.2.8 Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (*State-Trait Anxiety Inventory*, STAI)**

Polski Inwentarz Stanu i Cechy Lęku jest adaptacją amerykańskiego testu State Trait Anxiety Inventory opracowanego przez Spielberga i wsp. [184]. Autorami polskiej adaptacji testu są J. Strelau, T. Tysarczyk i K. Wrześniewski [221]. Kwestionariusz STAI składa się z dwóch niezależnych części, z których każda zawiera po 20 stwierdzeń. Za pomocą pierwszej części STAI X1 bada się poziom lęku traktowanego jako aktualny stan emocjonalny, czyli lęk-stan. Ta część kwestionariusza jest narzędziem o wysokiej czułości. Pozwala śledzić dynamikę lęku nawet w niewielkich odstępach czasowych. Część druga, STAI X2, dotyczy lęku rozumianego jako względnie stała cecha osobowości (lęk-cecha). Osoba badana ustosunkowuje się do każdego stwierdzenia, wybierając jedną z czterech możliwości. Poziom lęku wyrażony jest liczbą punktów uzyskanych poprzez sumowanie otrzymanych ocen z poszczególnych odpowiedzi. Wartości punktowe dla każdej części kwestionariusza mogą wahać się od 20 do 80 punktów. Dla testu STAI nie ustalono jednoznacznego punktu odcięcia dla rozpoznania zaburzeń lękowych. Jednakże za wartość graniczną, pozwalającą uznać objawy lękowe za klinicznie istotne przyjmuje się wynik 40 punktów [91]. Wyższe wartości punktowe oznaczają wyższy poziom lęku. Skala ta była wielokrotnie stosowana w ocenie lęku u pacjentów z chorobami reumatycznymi (reumatoidalne zapalenie stawów, SLE, fibromialgia) [91, 210].

### **3.2.9 Inwentarz Higieny Snu i Występowania Parasomni (IHSP)**

Inwentarz Higieny Snu i Występowania Parasomni jest ustrukturalizowanym formularzem wywiadu, służącym do oceny informacji na temat objawów, mogących zaburzać sen pacjenta. Inwentarz stanowi jedną z części Wielowymiarowego Systemu Oceny Zaburzeń Snu, opracowanego i zweryfikowanego w Katedrze Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Gdańsku [14]. Składa się z 35 pytań i obejmuje następujące sfery: 1. Higienę snu, 2. przebieg zasypiania, 3. objawy występujące podczas snu nocnego oraz 4. przebieg budzenia się i poziom czuwania dziennego. Na każde pytanie odpowiada się twierdząco lub przecząco. W niniejszej pracy wyniki inwentarza IHSP przedstawiono w postaci odsetka pozytywnych odpowiedzi.

### **3.2.10 Ocena aktywności toczenia rumieniowatego układu oraz powikłań narządowych w przebiegu choroby**

Skala SELENA-SLEDAI uwzględnia podstawowe, najczęstsze i najbardziej charakterystyczne dla SLE objawy kliniczne i hematologiczne, a także aktywność immunologiczną. Skala obejmuje również kilka objawów nerkowych,

w tym leukocyturię, erytrocyturię, białkomocz oraz obecność osadu w badaniu moczu. Ocena dotyczy ostatnich 10 dni poprzedzających datę badania [156]. Wyszczególnionym 24 objawom przyporządkowuje się punkty 8, 4, 2 lub 1 – w zależności od ciężkości zmian. Najwyższą punktacją – 8 punktów – przypisuje się objawom neurologicznym i zapaleniu naczyń. Chory może otrzymać od 0 do 105 punktów [20]. Skala jest używana zarówno w celach klinicznych, jak i naukowych. Na podstawie punktacji uzyskanej w skali SELENA-SLEDAI można umownie sklasyfikować aktywność SLE na poziomie niskim (< 6 punktów), umiarkowanym (7-12 punktów) lub wysokim (> 12 punktów) [31]. Wzrost o co najmniej 3 punkty w tej skali oznacza zaostrzenie („rzut”) tocznia, natomiast poprawę rozpoznać można przy spadku punktacji o co najmniej 3 punkty. Przetrwiała aktywność choroby to wzrost lub spadek punktacji o mniej niż 3 punkty. Remisję choroby stwierdza się, gdy liczba punktów wynosi 0 [53].

Wskaźnik uszkodzenia narządów układowego tocznia rumieniowatego (SLICC/ACR DI) stanowi międzynarodowy konsensus dotyczący trwałych zmian narządowych w SLE [156]. Odzwierciedla skumulowany stopień uszkodzenia narządów wynikający z samej choroby, stosowanego leczenia i związanych z nim powikłań, a także współistniejących chorób. Brane są pod uwagę te uszkodzenia, które wystąpiły po rozpoznaniu choroby, występują od co najmniej od 6 miesięcy i są nieodwracalne. Suma punktów mieści się w przedziale od 0 (brak uszkodzeń) do 47 [52, 108]. Wysoka wartość wskaźnika trwałych uszkodzeń na wczesnych etapach choroby stanowi zły czynnik prognostyczny i wiąże się ze wzrostem śmiertelności [140, 156].

### 3.2.11 Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietu Statistica 12 (StatSoft®, Tulsa OK). Normalność rozkładu zmiennych ilościowych weryfikowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka i testu Kołmogorova-Smirnova. Ze względu na to, iż zmienne ilościowe w zdecydowanej większości nie miały rozkładu normalnego, charakterystyki statystyczne tych zmiennych przedstawiono w postaci mediany oraz wartości minimalnej i maksymalnej. Do porównań międzygrupowych wykorzystano zaś test U Manna-Whitneya. Charakterystyki statystyczne zmiennych jakościowych przedstawiono w postaci rozkładów liczbowych i procentowych. Do porównań międzygrupowych rozkładów tych zmiennych użyto testu chi kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera. Siłę i kierunek związku pomiędzy parami zmiennych ilościowych oceniano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Analizę regresji przedstawiono za pomocą regresji wielorakiej. Wartość statystyki  $p \leq 0,05$  przyjęto za istotność statystyczną. Zmienne istotne statystycznie, przedstawione w tabelach i na rycinach, wyłuszczone.



### 3.3 OGRANICZENIA BADANIA

Pomimo podjęcia wszelkich starań, aby jakość obecnego badania była jak najlepsza, badanie posiada pewne ograniczenia:

1. Pacjenci uczestniczący w badaniu w większości charakteryzowali się dość niską aktywnością choroby. Włączenie do badania większej liczby chorych z wysoką aktywnością choroby być może pozwoliłoby dokładniej ocenić wpływ aktywności na zaburzenia snu.
2. Badanie oceniało zaburzenia snu w jednym punkcie czasowym. Biorąc pod uwagę istotny wpływ aktywności choroby oraz zaburzeń depresyjno-lękowych na jakość snu, wskazane byłoby również wykonanie ponownej oceny u tych chorych po uzyskaniu remisji choroby lub też po interwencji psychiatrycznej u wymagających jej chorych.
3. W celu pełniejszej charakterystyki zaburzeń snu i warunkujących je czynników wśród chorych na SLE, badaniem objęto także grupę kontrolną, którą stanowiły osoby zdrowe. Jak wykazano w badaniu, dolegliwości bólowe są istotnym czynnikiem wpływającym na jakość snu. Wskazane byłoby porównanie ocenianej grupy chorych z innymi pacjentami, u których występują przewlekłe dolegliwości bólowe związane zarówno z zapalnymi (np. reumatoidalne zapalenie stawów) jak i niezapalnymi (choroba zwyrodnieniowa stawów) chorobami reumatologicznymi.
4. Badanie oceniało subiektywną jakość snu, bez porównania wyników z metodami obiektywnej oceny snu (MSLT, PSG). Wskazane byłoby w przyszłości badanie oparte o subiektywne i obiektywne metody oceny snu.
5. Pomimo dość licznej grupy osób chorych na SLE większość zmiennych nie podlegała rozkładowi normalnemu, stąd analiza statystyczna opierała się na testach nieparametrycznych. Być może zwiększenie populacji badanych chorych pozwoliłoby na ocenę statystyczną w oparciu o testy parametryczne.

## 4 WYNIKI

### 4.1 PORÓWNANIE GRUPY BADANEJ I KONTROLNEJ

Pierwszy etap analizy wyników uzyskanych w ramach niniejszej pracy polegał na porównaniu grupy chorych na SLE i grupy kontrolnej w zakresie ocenianych parametrów oceny jakości snu. Szczegółowe rezultaty analizy porównawczej zaprezentowano w kolejnych podrozdziałach.

#### 4.1.1 Porównanie wyników grupy badanej i kontrolnej w zakresie Kwestionariusza Jakości Snu Pittsburgh (PSQI)

Porównując grupę osób chorych na SLE z grupą kontrolną pod kątem wyników kwestionariusza PSQI otrzymano szereg statystycznie istotnych różnic (tabela 5).

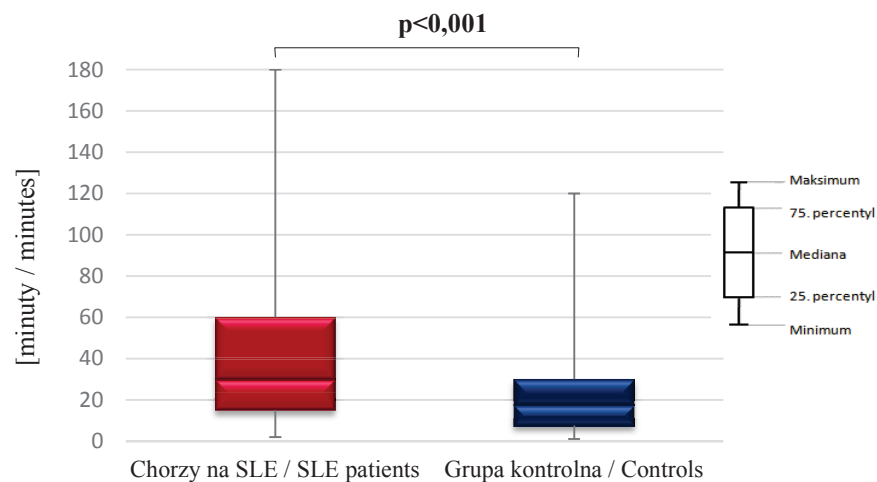
Tabela 5. Porównanie poszczególnych komponentów kwestionariusza PSQI w grupie chorych na SLE oraz w grupie kontrolnej

*Table 5. A comparison of PSQI components between SLE patients and the control group*

	Mediana / Median, (min.-max.)		p
	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i>	Grupa kontrolna <i>Controls</i>	
Latencja snu (minuty) <i>Sleep latency (minutes)</i>	30 (2-180)	17,5 (1-120)	<b>&lt;0,001</b>
Całkowity czas snu (godziny) <i>Total sleep time (hours)</i>	7 (4-12)	7 (5-11)	0,836
Czas spędzony w łóżku (godziny) <i>Time in bed (hours)</i>	8,5 (6,5-13)	7,5 (5-11,5)	<b>&lt;0,001</b>
[C1] Subiektywna jakość snu <i>Subjective sleep quality</i>	1 (0-3)	1 (0-3)	<b>&lt;0,001</b>
[C2] Latencja snu / <i>Sleep latency</i>	2 (0-3)	1 (0-3)	<b>&lt;0,001</b>
[C3] Długość trwania snu <i>Sleep duration</i>	0 (0-3)	0 (0-2)	0,182
[C4] Wydajność snu / <i>Sleep efficiency</i>	1 (0-3)	0 (0-2)	<b>&lt;0,001</b>
[C5] Zaburzenia snu / <i>Sleep disturbance</i>	1 (0-3)	1 (0-2)	<b>&lt;0,001</b>
[C6] Używanie leków nasennych <i>Use of sleep medication</i>	0 (0-3)	0 (0-1)	<b>0,032</b>
[C7] Zaburzenia funkcjonowania w ciągu dnia / <i>Daytime dysfunction</i>	1 (0-3)	1 (0-3)	<b>0,001</b>
Suma punktów PSQI / <i>Global PSQI score</i>	8 (1-19)	4 (0-12)	<b>&lt;0,001</b>



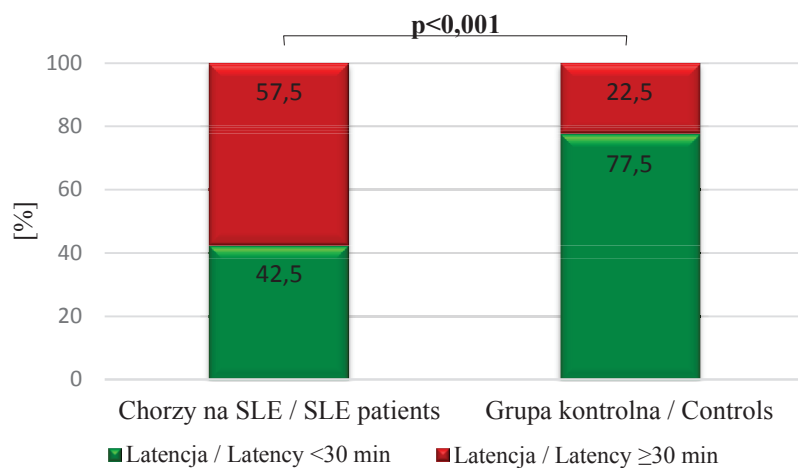
Z powyższej tabeli wynika, że chorzy na SLE zgłaszali istotnie częściej i znacząco większą liczbę problemów ze snem w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Obie grupy różniły się znacząco pod względem latencji snu, czasu spędzonego w łóżku, a także pod względem prawie wszystkich komponentów kwestionariusza PSQI (C1 do C7). Na rycinach 1-6 szczegółowo przedstawiono poszczególne elementy kwestionariusza PSQI.



Rycina 1. Porównanie latencji snu w grupie badanej i kontrolnej

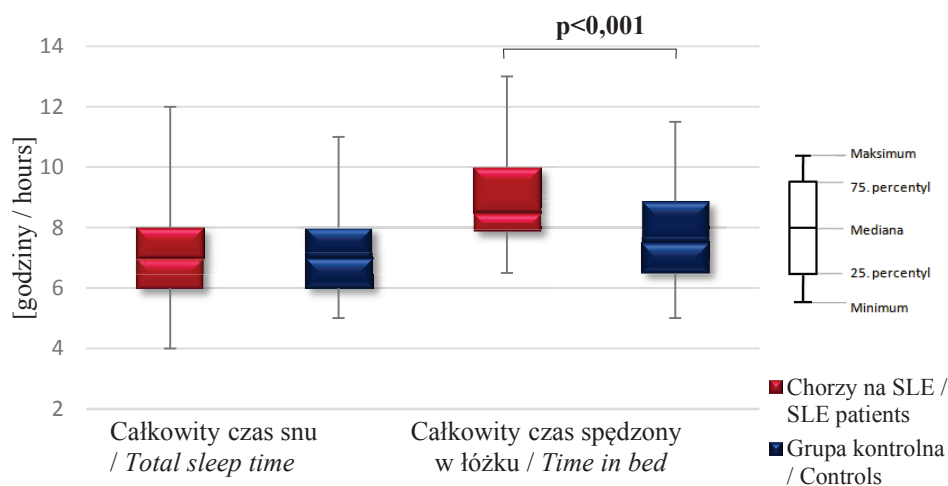
*Figure 1. A comparison of sleep latency between the studied group and the control group*

Pacjenci z grupy badanej w porównaniu do grupy osób zdrowych mieli istotnie dłuższy czas zasypiania (rycina 1). Jak pokazują wyniki z ryciny 2 ponad dwukrotnie więcej chorych na SLE deklarowało nieprawidłową latencję snu.



Rycina 2. Porównanie częstości występowania prawidłowej (<30 minut) i nieprawidłowej ( $\geq 30$  minut) latencji snu w grupie badanej i kontrolnej

Figure 2. A comparison of the prevalence of normal (<30 minutes) and abnormal ( $\geq 30$  minutes) sleep latency between the studied group and the control group

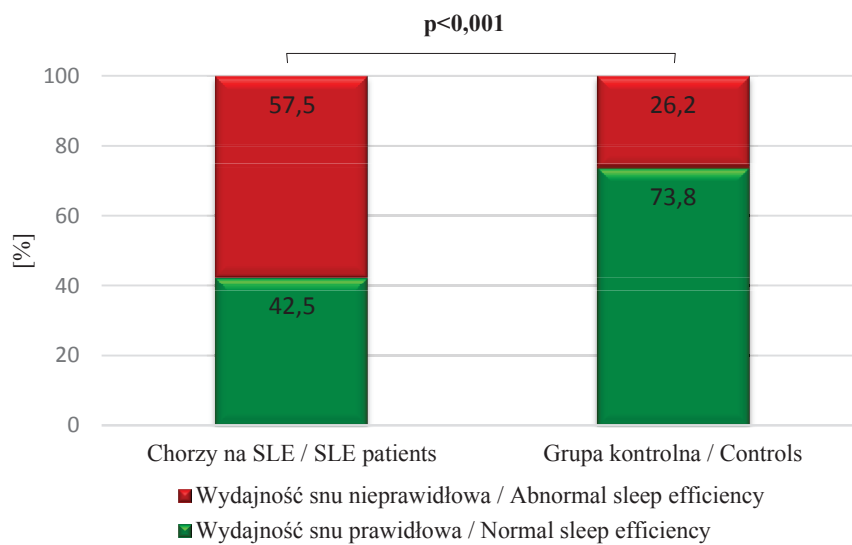


Rycina 3. Porównanie całkowitego czasu snu i czasu spędzonego w łóżku w grupie badanej i kontrolnej

Figure 3. A comparison of total sleep time and time in bed between the studied group and the control group

Całkowity czas snu obu grup był zbliżony (mediana 7 godzin), jednak pacjenci z SLE znacząco więcej czasu spędzali w łóżku (rycina 3). Było to powodem statystycznie istotnej różnicy w wydajności snu w obu grupach. Mediana wydajności snu w grupie chorych na SLE była gorsza i wynosiła 82,8% (36,4-100) vs 93,1% (73,3-100) w grupie kontrolnej ( $p<0,001$ ).

Na rycinie 4 przedstawiono porównanie częstości występowania prawidłowej ( $\geq 85\%$ ) i nieprawidłowej ( $<85\%$ ) wydajności snu w grupie badanej i kontrolnej.

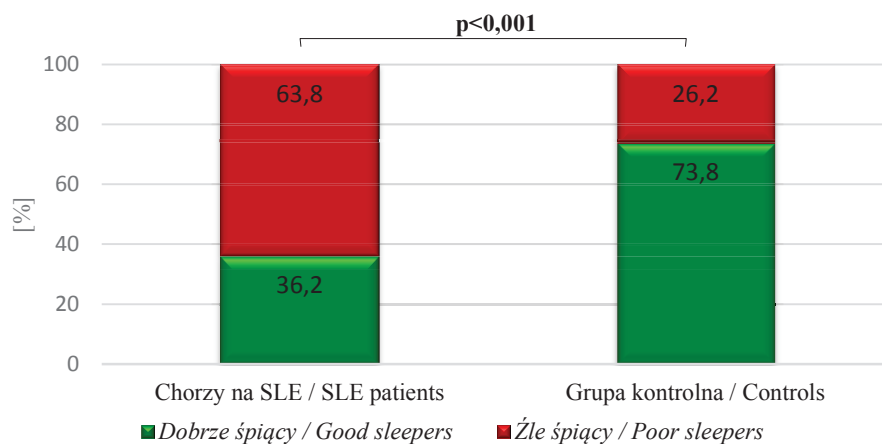


Rycina 4. Częstość prawidłowej i nieprawidłowej wydajności snu w grupie badanej i kontrolnej

Figure 4. Prevalence of normal and abnormal sleep efficiency in the studied group and the control group

W grupie osób chorych na SLE nieprawidłowa wydajność snu dotyczyła 57,5% i była znacząco częstsza niż w grupie kontrolnej (26,2%).

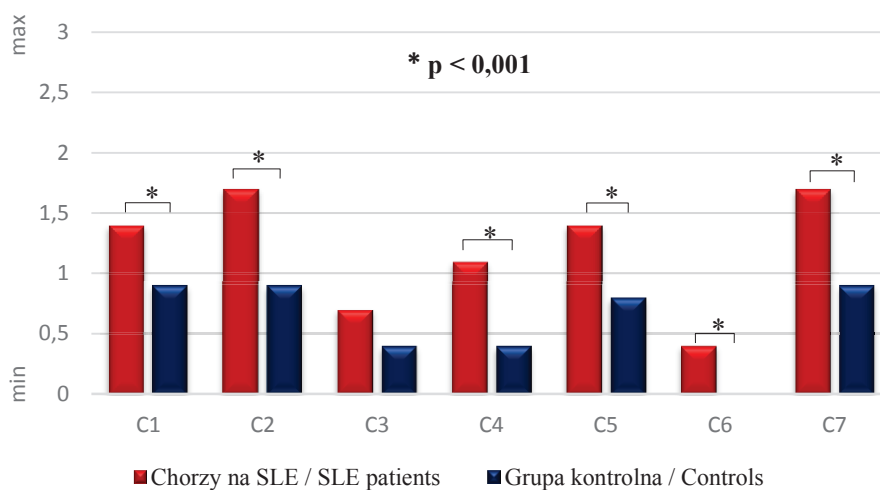
Całkowity wynik kwestionariusza PSQI u chorych z grupy badanej był znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej, co świadczy o gorszej jakości snu w grupie chorych na SLE (tabela 5). Zgodnie z zaleceniami autorów kwestionariusza, w zależności od wyniku w teście PSQI, osoby uczestniczące w badaniu podzielono na *dobrze śpiące* (wynik poniżej 6 punktów) oraz *źle śpiące* (6 punktów i więcej) [26]. Wyniki przedstawiono na rycinie 5. Statystycznie istotnie więcej osób z grupy badanej deklarowało złą jakość snu. Odsetek osób źle śpiących z grupy badanej i kontrolnej wynosił odpowiednio 63,8% i 26,2% ( $p<0,001$ ).



Rycina 5. Odsetek osób dobrze i źle śpiących w zależności od wyniku kwestionariusza PSQI w grupie badanej i kontrolnej

*Figure 5. The percentage of good and poor sleepers according to PSQI results in the studied group and the control group*

Na rycinie 6 przedstawiono średnie wartości otrzymane w siedmiu komponentach kwestionariusza PSQI.



Rycina 6. Porównanie średnich wartości komponentów kwestionariusza PSQI

*Figure 6. A comparison of the mean scores of PSQI components*

Analizując poszczególne komponenty kwestionariusza PSQI otrzymano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą osób chorych na SLE a grupą kontrolną we wszystkich komponentach skali poza komponentem C3, opisującym długość trwania snu. Dodatkowo w tabeli 6 przedstawiono zdarzenia zaburzające sen oceniane w komponentcie C5 kwestionariusza PSQI.

Tabela 6. Zdarzenia zaburzające sen, których częstość występowania badani określali jako „przynajmniej raz w tygodniu”

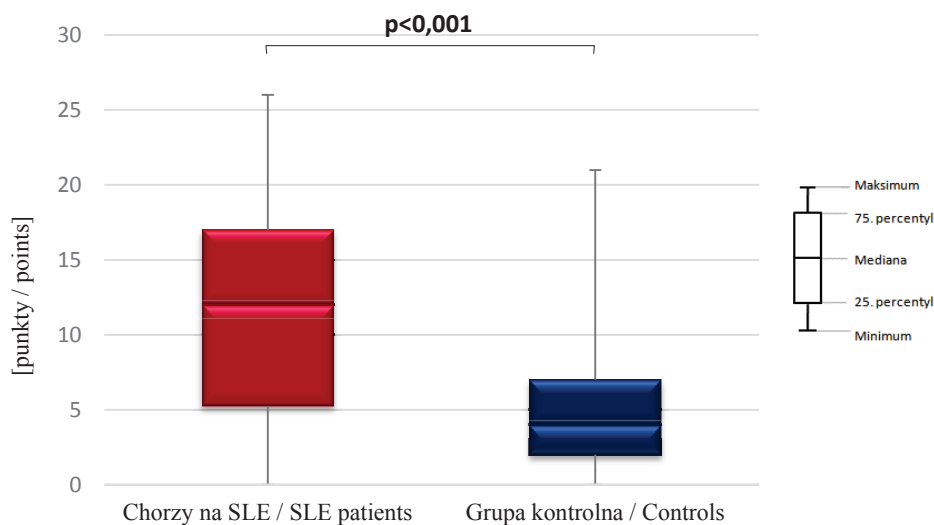
Table 6. Sleep-disturbing factors indicated by the participants as occurring “at least once a week”

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n (%)	p
Budzenie się w środku nocy lub nad ranem <i>Waking up in the middle of the night or in the small hours</i>	67 (83,8)	41 (51,3)	<b>&lt;0,001</b>
Wstawanie w nocy w celu pójścia do toalety <i>Getting up at night to go to the toilet</i>	67 (83,8)	37 (46,3)	<b>&lt;0,001</b>
Problemy z oddychaniem / <i>Breathing problems</i>	22 (27,5)	3 (3,8)	<b>&lt;0,001</b>
Kaszel lub głośne chrapanie / <i>Cough or loud snoring</i>	22 (27,5)	5 (6,3)	<b>0,003</b>
Odczuwanie nadmiernego zimna <i>Feeling excessively cold</i>	26 (32,5)	18 (22,5)	0,157
Odczuwanie nadmiernego ciepła <i>Feeling excessively warm</i>	40 (50)	16 (20)	<b>0,001</b>
Złe sny / <i>Bad dreams</i>	26 (33)	17 (21,3)	0,109
Dolegliwości bólowe / <i>Pain</i>	43 (54)	22 (27,5)	<b>0,001</b>
Inne problemy / <i>Other problems</i>	11 (14)	9 (11,3)	0,633

Jak wynika z tabeli 6, wśród zdarzeń zakłócających sen pacjenci z grupy badanej znacznie częściej zgłaszali wszystkie analizowane problemy z wyjątkiem odczuwania nadmiernego zimna, koszmarów nocnych i innych bliżej nieokreślonych problemów.

#### 4.1.2 Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Skali Nasilenia Bezsenności (ISI)

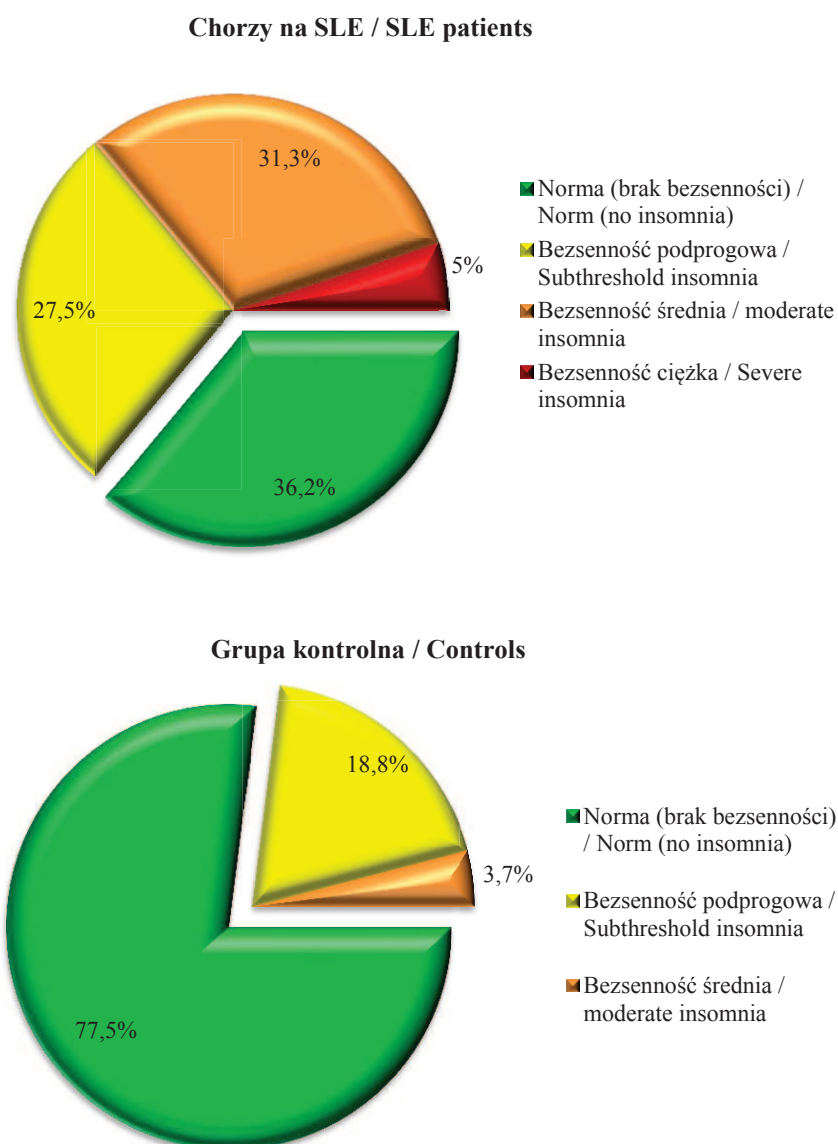
W prezentowanym badaniu do oceny bezsenności zastosowano skalę ISI. Na rycinie 7 przedstawiono wyniki uzyskane w tej skali przez osoby z obu badanych grup.



Rycina 7. Wyniki w Skali Nasilenia Bezsenności w grupie badanej i kontrolnej  
*Figure 7. Results of Insomnia Severity Index in the studied group and the control group*

Wyniki skali ISI w obu grupach różniły się istotnie statystycznie. Wśród chorych na SLE zaobserwowano bardziej nasilone objawy bezsenności (mediana 12 (0-26)) w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana 4 (0-21));  $p < 0,001$ .

Na rycinie 8 przedstawiono podział osób w zależności od wyniku skali ISI.

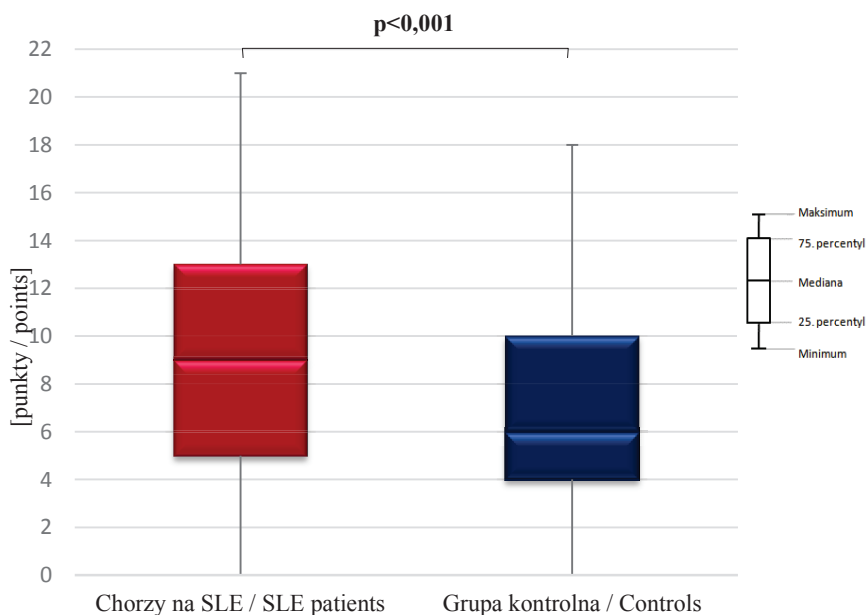


Rycina 8. Podział osób w zależności od wyniku skali ISI  
Figure 8. Participants according to ISI results

U 36,2% chorych na SLE oraz u 77,5% osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono bezsenności (suma punktów w skali ISI poniżej 8). U 27,5% chorych na SLE oraz 18,8% zdrowych osób stwierdzono bezsenność podprogową, którą jeszcze nie kwalifikuje się jako istotny problem medyczny [16]. Natomiast bezsenność istotną klinicznie (suma punktów skali ISI  $\geq 15$ ) rozpoznano u 29 (36,2%) osób chorych na SLE i tylko u 3 (3,7%) osób z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ).

#### 4.1.3 Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Skali Nasilenia Senności Epworth (ESS)

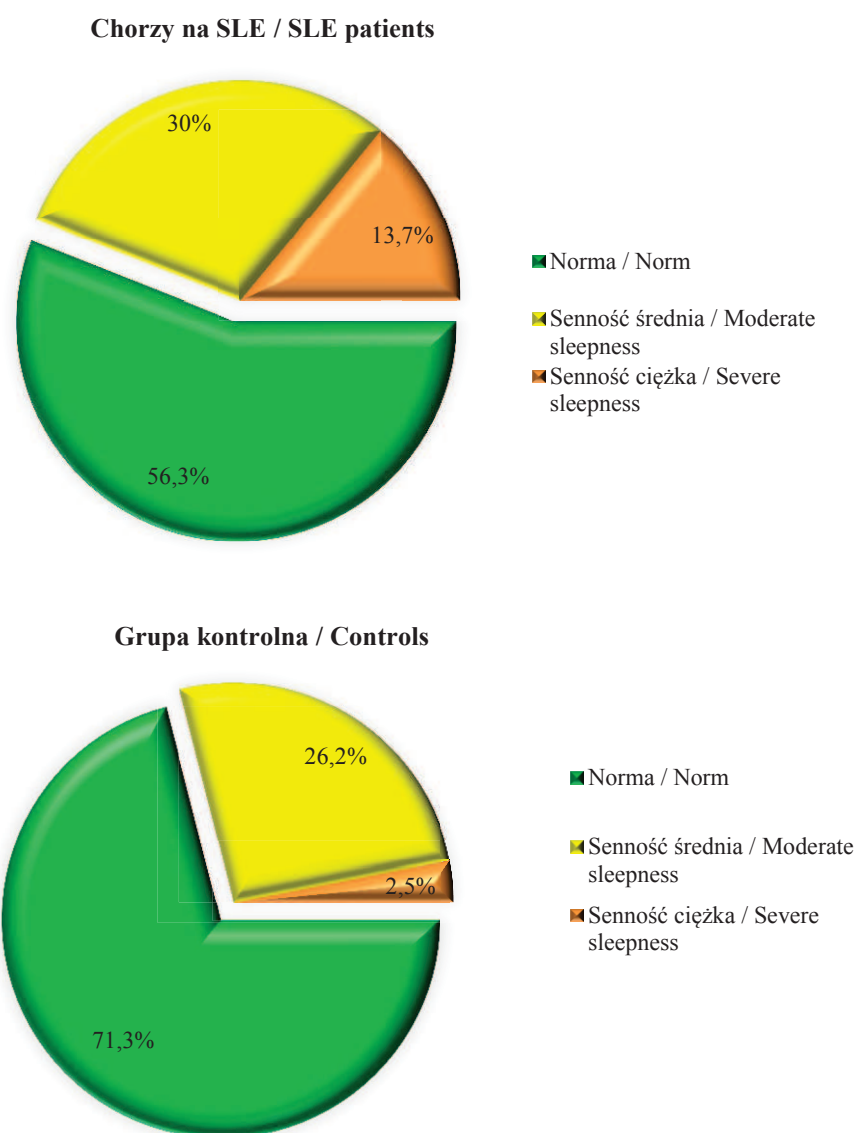
Nasilenie senności w ciągu dnia oceniono za pomocą skali ESS. Na rycinie 9 przedstawiono wyniki tej skali w obu grupach. Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy obiema grupami. W grupie osób chorych na SLE wynik w skali ESS był wyższy niż w grupie osób zdrowych (mediana 9 (0-21) vs 6 (0-18) punktów);  $p < 0,001$ .



Rycina 9. Punkty skali Senności Epworth w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej  
*Figure 9. Results of Epworth Sleepiness Scale in the studied group and the control group*



Na rycinie 10 przedstawiono szczegółowy rozkład otrzymanych wyników z podziałem osób w zależności od wyniku skali ESS.

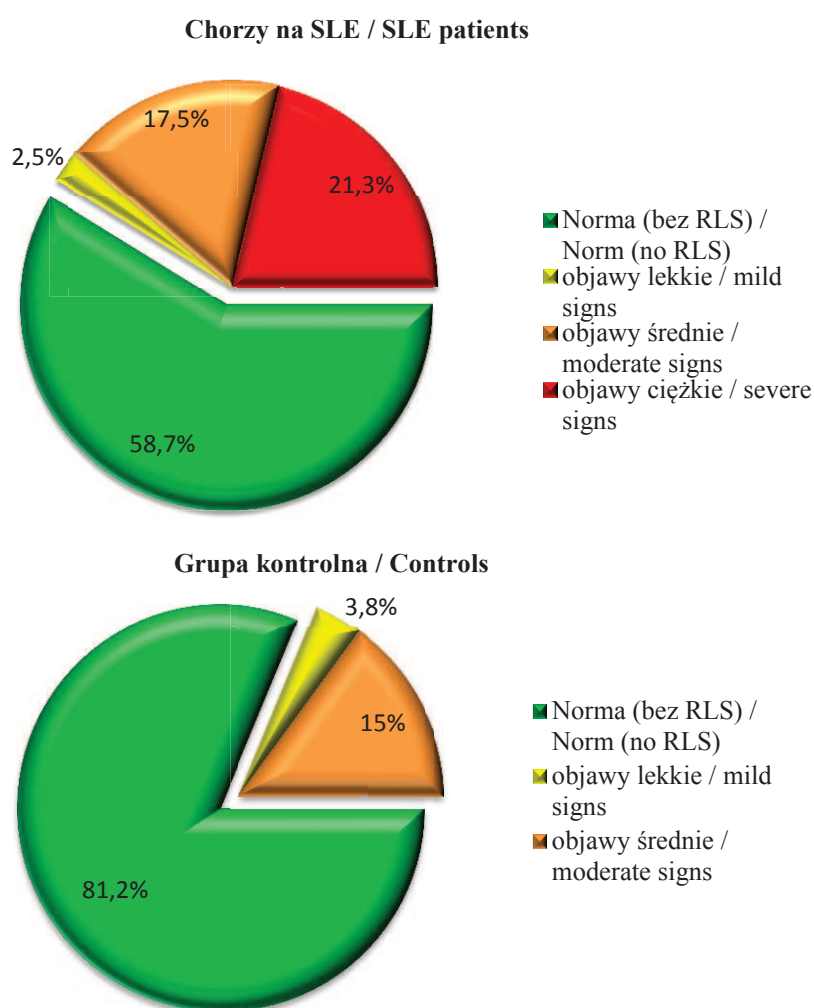


Rycina 10. Podział osób w zależności od wyniku skali ESS  
*Figure 10. Participants according to ESS scale results*

W grupie badanej 43,7% osób miało wynik odbiegający od normy w porównaniu do 28,7% z grupy kontrolnej ( $p=0,049$ ).

#### 4.1.4 Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie rozpoznania i nasilenia objawów zespołu niespokojnych nóg

Zespół niespokojnych nóg (RLS) rozpoznano u chorych spełniających wszystkie podstawowe kryteria sformułowane przez IRLSSG [5]. Na rycinie 11 przedstawiono występowanie i nasilenie objawów RLS w grupie chorych na SLE oraz w grupie kontrolnej.



Rycina 11. Podział osób w zależności od występowania i nasilenia objawów zespołu niespokojnych nóg

*Figure 11. Participants according to the prevalence and severity of the restless legs syndrome*

RLS stwierdzono u 33 (41,3%) chorych na SLE oraz u 15 (18,8%) osób z grupy kontrolnej ( $p=0,002$ ). Stopień nasilenia dolegliwości RLS, oceniony za pomocą Skali Nasilenia Objawów Zespołu Niespokojnych Nóg (IRLS), w grupie chorych na SLE był znamienne wyższy (mediana 20,5 (0-31)) niż w grupie kontrolnej (mediana 12 (9-17) punktów);  $p<0,001$ . U ponad połowy chorych na SLE, u których rozpoznano RLS, nasilenie objawów było ciężkie lub bardzo ciężkie. W grupie kontrolnej nasilenie dolegliwości było albo lekkie albo średnie.

#### 4.1.5 Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Inwentarza Higieny Snu i Występowania Parasomni (IHSP)

Do szczegółowej oceny zaburzeń snu zastosowano Inwentarz Higieny Snu i Występowania Parasomni. Liczbę i odsetek pozytywnych odpowiedzi na poszczególne pytania, przedstawiono w tabelach 7-10.

##### 4.1.5.1 Częstość zachowań związanych z higieną snu

Obie badane grupy przestrzegały zasad higieny snu w znacznym stopniu (tabela 7).

Tabela 7. Stosowanie zasad higieny snu w grupie badanej i kontrolnej  
Table 7. Sleep hygiene compliance in the studied group and in the control group

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n (%)	P
1. Staram się kłaść spać i wstawać codziennie o tej samej porze / <i>I try to go to bed and get up at the same time every day</i>	62 (77,5)	57 (71,3)	0,365
2. Staram się kłaść spać wtedy, gdy czuję senność / <i>I try to go to bed when I feel sleepy</i>	52 (65)	49 (61,3)	0,623
3. W domu sypiam w odpowiednich warunkach (np. cicho, ciemno, chłodno) / <i>At home I sleep in the appropriate conditions (e.g. quiet, dark, cool)</i>	72 (90)	78 (98)	0,05
4. W domu sypiam na wygodnym pościeliu / <i>At home I sleep in a comfortable bed</i>	75 (93,8)	73 (91,3)	0,548
5. Przed snem unikam nadmiernych wysiłków fizycznych i psychicznych / <i>I avoid excessive physical and mental efforts before bedtime</i>	61 (76,3)	46 (57,5)	<b>0,012</b>

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n (%)	P
6. Pijam kawę lub mocną herbatę przed snem <i>I drink coffee or strong tea before bedtime</i>	11 (13,8)	8 (10)	0,464
7. Palę przed snem papierosy / <i>I smoke cigarettes before bedtime</i>	8 (10)	12 (15)	0,339
8. Pijam przed snem alkohol / <i>I drink alcohol before bedtime</i>	0 (0)	13 (16,3)	<b>&lt;0,001</b>

Osoby chore na SLE znamiennie częściej unikały nadmiernych wysiłków fizycznych i psychicznych przed snem oraz nie przyjmowały alkoholu przed snem.

#### 4.1.5.2 Częstość zachowań i objawów towarzyszących zasypianiu

W tabeli 8 przedstawiono odpowiedzi na pytania dotyczące zasypiania.

Tabela 8. Częstość pozytywnych odpowiedzi dotycząca objawów i zachowań towarzyszących zasypianiu

Table 8. The prevalence of positive answers concerning symptoms and behaviors accompanying sleep

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n (%)	P
9. Jeżeli nie mogę zasnąć, wstaję, zajmuję się czymś i kładę się, gdy poczuje zmęczenie <i>If I cannot fall sleep, I get up, do something and go to bed when I feel tired</i>	22 (27,5)	23 (28,8)	0,860
10. Mam przykre odczucia w nogach, ciągle muszę poruszać nogami, co utrudnia mi zasypianie / <i>I have a unpleasant feeling in my legs, I have to move them, which makes it difficult for me to fall asleep</i>	33 (41,3)	9 (11,3)	<b>&lt;0,001</b>
11. Miewam niekontrolowane ruchy głowy lub kończyn podczas snu lub zasypiania <i>I have uncontrollable movements of my head or limbs during sleep or when I fall asleep</i>	20 (25)	22 (27,5)	0,719

Wśród chorych na SLE zaobserwowano znamiennie częściej występowanie dolegliwości związanych z zespołem niespokojnych nóg, co było zgodne

z częstym rozpoznaniem tego zespołu w grupie chorych na SLE. W pozostałych pytaniach inwentarza z tego zakresu nie występowały statystycznie istotne różnice.

#### 4.1.5.3 Częstość objawów zaburzających sen nocny

W tabeli 9 przedstawiono częstość występowania objawów zaburzających sen nocny oraz objawów parasomni.

Tabela 9. Częstość występowania objawów zaburzających sen oraz parasomni  
Table 9. The prevalence of sleep-disturbing symptoms and parasomnias

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n (%)	p
12. Staram się sypiać dostatecznie długo by rano być wypoczętym / I try to sleep long enough to be refreshed in the morning	65 (81,3)	58 (72,5)	0,189
13. Często budzę się w nocy / I often wake up at night	43 (53,8)	9 (11,3)	<b>&lt;0,001</b>
14. Mam w czasie snu uczucie, że nie mogę poruszać kończynami / When I sleep I feel that I cannot move my limbs	16 (20)	3 (3,75)	<b>0,015</b>
15. Budzę się w nocy gdyż muszę coś zjeść by dalej zasnąć / I wake up at night because I have to eat to continue to sleep	6 (7,5)	1 (1,3)	0,053
16. Czasami budzę się w nocy nagle z krzykiem / Sometimes I suddenly wake up at night screaming	11 (13,8)	2 (2,5)	<b>0,009</b>
17. Mam w czasie snu uczucie braku oddechu, duszenia się / I feel short of breath or choking during sleep	12 (15)	1 (1,3)	<b>0,002</b>
18. Mam bóle głowy związane ze snem / I have headaches related to sleep	12 (15)	7 (8,8)	0,222
19. Okresowo podczas snu zgrzytam zębami lub silnie je zaciskam / Periodically during sleep I grind my teeth or clench them strongly	21 (26,3)	15 (18,8)	0,256

	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n (%)	p
20. Zachowuję się gwałtownie lub agresywnie podczas snu / <i>I behave violently or aggressively during sleep</i>	1 (1,3)	0	0,316
21. Mówiono mi, że wstaje w czasie snu, czego potem nie pamiętam / <i>I was told that I stood up during sleep, which I cannot remember</i>	2 (2,5)	0	0,155
22. Zdarza się, że we śnie obficie się pocę <i>Sometimes I sweat profusely during sleep</i>	44 (55)	22 (27,5)	<b>&lt;0,001</b>
23. Zdarza mi się w czasie snu nadmierne ślinienie <i>Sometimes I drool excessively during sleep</i>	11 (13,8)	9 (11,3)	0,633
24. Często miewam koszmarne sny / <i>I often have nightmares</i>	18 (22,5)	10 (12,5)	0,096
25. Często mówię przez sen / <i>I often talk in my sleep</i>	14 (17,5)	1 (1,3)	<b>&lt;0,001</b>
26. Sen zaburzają mi dolegliwości fizyczne (ból) / <i>My sleep is disturbed by physical symptoms (pain)</i>	40 (50)	15 (18,8)	<b>&lt;0,001</b>

Pacjenci z SLE m.in. znamiennie częściej budzili się w nocy, częściej budzili się w nocy nagle z krzykiem, a także częściej mówili w nocy przez sen. Również w grupie chorych na SLE sen był zaburzony znamiennie częściej przez odczuwane dolegliwości bólowe oraz przez obfite pocenie się.

50% chorych na SLE zgłaszało występowanie przynajmniej jednej parasomni (pozytywne odpowiedzi na pytania: 14, 16, 19, 20, 21, 24, 25), a 27,5% doświadczało dwóch lub więcej. W grupie kontrolnej odsetki te wynosiły odpowiednio 30% i 5%.

#### 4.1.5.4 Częstość objawów występujących w fazie budzenia i w stanie czuwania

W tabeli 10 przedstawiono objawy występujące w fazie budzenia i w stanie czuwania w obu grupach osób.

Tabela 10. Objawy występujące w fazie budzenia i w stanie czuwania  
Table 10. The symptoms present in the waking up stage and in the awake stage

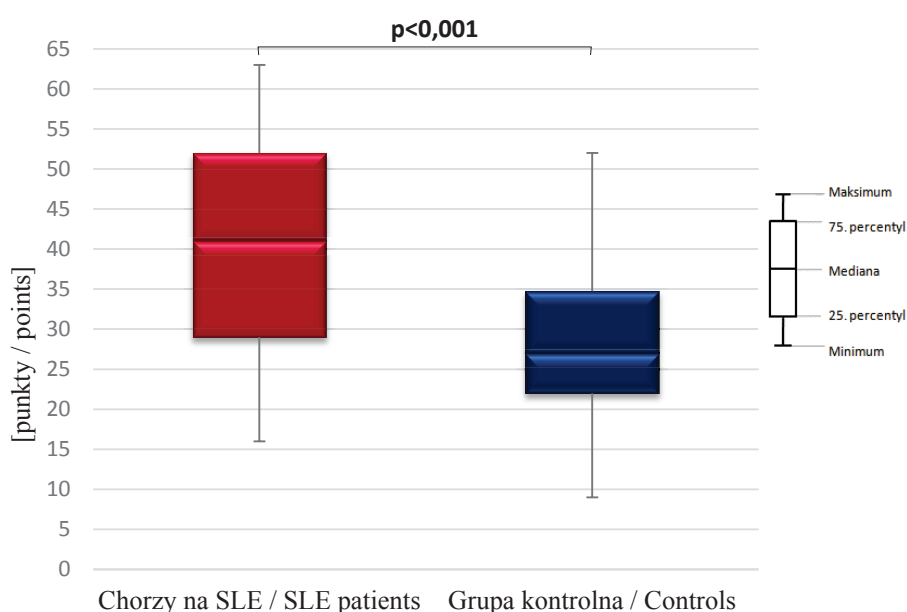
	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i> n (%)	Grupa kontrolna <i>Controls</i> n (%)	p
27. Po nagłym przebudzeniu bywam zdezorientowany, zamroczony, agresywny <i>After waking up suddenly, I am sometimes disoriented, confused, aggressive</i>	14 (17,5)	6 (7,5)	0,056
28. Po rannym wstaniu z łóżka pierwsze pół godziny czuje się wypoczęty / <i>After getting up in the morning I feel refreshed for the first half an hour</i>	35 (43,8)	37 (46,3)	0,751
29. Po rannym przebudzeniu mam chęć na jedzenie / <i>After getting up in the morning I feel like eating</i>	39 (48,8)	34 (42,5)	0,427
30. Mam silne uczucie zmęczenia w ciągu dnia / <i>I am strongly tired during the day</i>	47 (58,8)	19 (23,8)	<b>&lt;0,001</b>
31. Jeżeli źle śpiam w nocy to odsypiam to w ciągu dnia / <i>If I sleep poorly at night, I then sleep during the day</i>	43 (53,8)	23 (28,8)	<b>0,001</b>
32. Zdarza mi się nagle, niezależnie od woli, niekontrolowane zasypianie w ciągu dnia <i>Sometimes I fall asleep uncontrollably during the day, even if I do not want it</i>	22 (27,5)	9 (11,3)	<b>0,009</b>
33. Zdarzają mi się w ciągu dnia nagłe utraty napięcia mięśniowego przy wzruszeniach (powodujące na przykład wypadnięcie szklanki z dłoni, upadek) / <i>During the day I sometimes lose muscle tension (due to which I may drop a glass or fall down) when I feel moved</i>	21 (26,3)	2 (2,5)	<b>0,006</b>

Pacjenci chorzy na SLE znamiennej częściej zgłaszali silne uczucie zmęczenia w ciągu dnia. Osoby z grupy badanej częściej także zgłaszały drzemki

w ciągu dnia. Znamienne częściej również w tej grupie obserwowano niekontrolowane zasypianie w ciągu dnia oraz nagłe utraty napięcia mięśni przy wzruszeniach.

#### 4.1.6 Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Skali Nasilenia Zmęczenia (FSS)

Na rycinie 12 przedstawiono wyniki skali FSS w grupie chorych na SLE oraz grupie kontrolnej.



Rycina 12. Porównanie punktów skali FSS w grupie badanej i kontrolnej

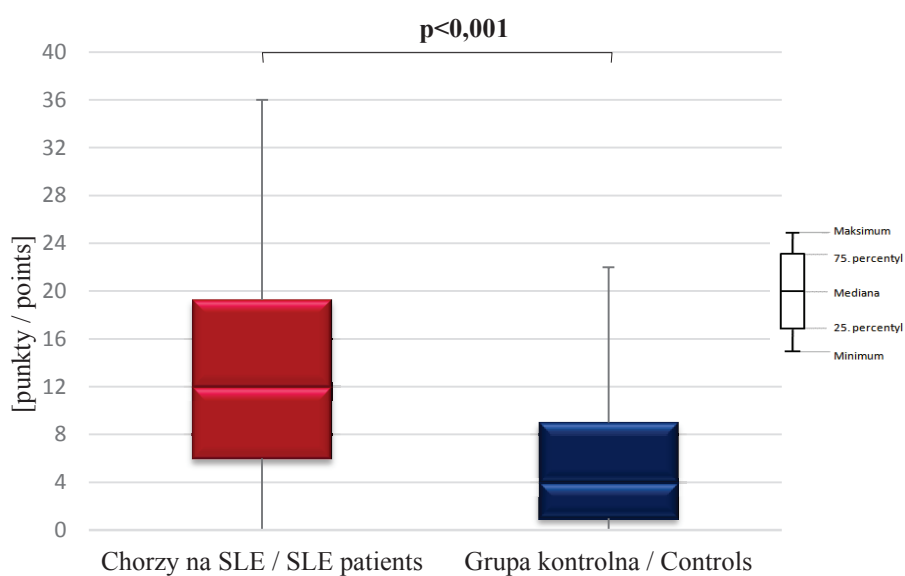
*Figure 12. A comparison of FSS scores between the studied group and the control group*

W grupie osób chorych na SLE uzyskano wyższy wynik w skali FSS (mediana 41 (16-63) punktów) niż w grupie kontrolnej (mediana 27 (9-52) punktów);  $p < 0,001$ . Zmęczenie istotnie klinicznie (suma punktów  $\geq 36$ ) stwierdzono również w większym odsetku grupy badanej niż w grupie kontrolnej, u odpowiednio: 47 osób (58,8%) z grupy badanej i 18 osób (22,5%) z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ).

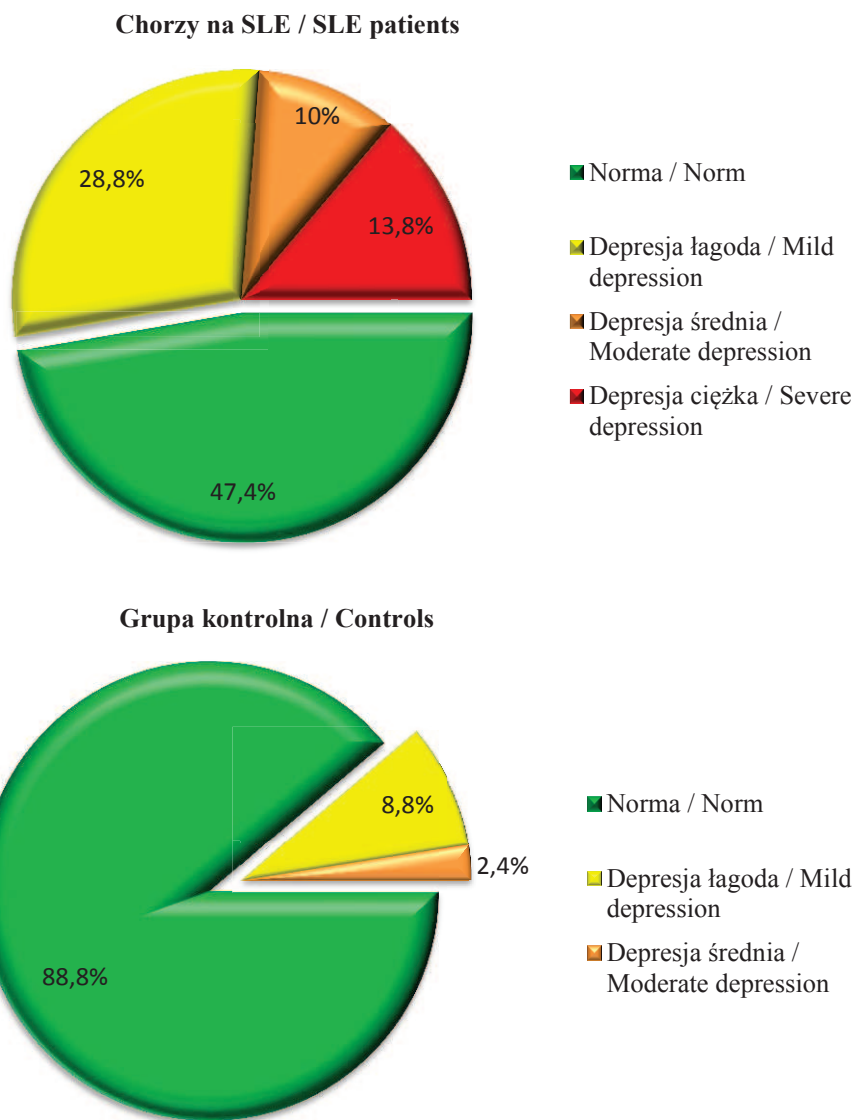


#### 4.1.7 Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Inwentarza Depresji Becka (BDI)

Do oceny zaburzeń depresyjnych użyto Inwentarza Depresji Becka. Wyniki BDI przedstawiono na rycinach 13 i 14 oraz w tabeli 11.



Rycina 13. Porównanie wyników Inwentarza Depresji Becka w grupie badanej i kontrolnej  
*Figure 13. A comparison of Beck Depression Inventory scores in the studied group and the control group*

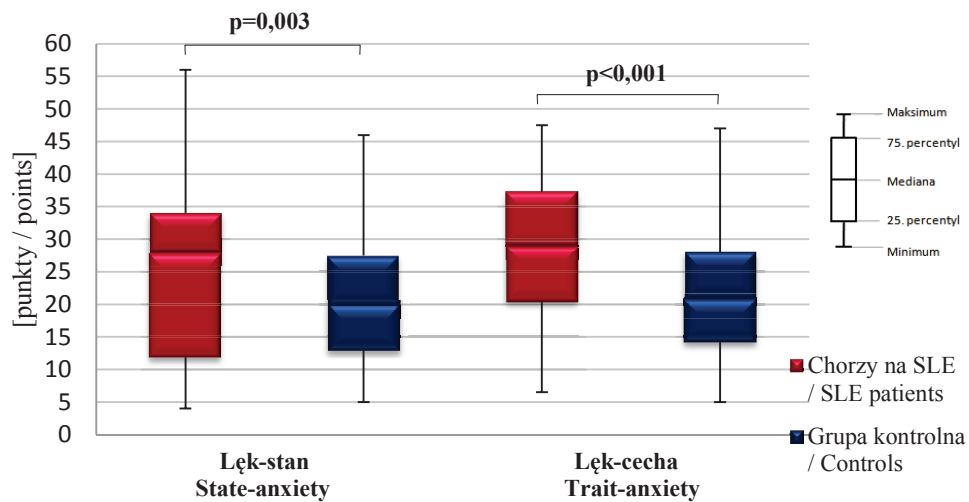


Rycina 14. Rozkład osób w zależności od wyniku Inwentarza Depresji Becka  
*Figure 14. Participants according to Beck Depression Inventory results*

Zaburzenia depresyjne stwierdzono znamienne częściej w populacji osób chorych na SLE. Zaburzenia te występowały u 42 (52,6%) osób z grupy badanej oraz u 9 (11,2%) osób z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Mediana punktów Inwentarza Depresji Becka wynosiła 12 (0-36) punktów dla chorych na SLE i 4 (0-22) punktów w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ).

#### 4.1.8 Porównanie wyników grupy pacjentów z SLE i grupy kontrolnej w zakresie Inwentarza Stanu i Cechy Lęku (STAI)

W ramach niniejszej pracy dokonano także oceny nasilenia lęku. W tym celu zastosowano Inwentarz Stanu i Cechy Lęku. Wyniki przedstawiono na rycinie 15 i tabeli 11.

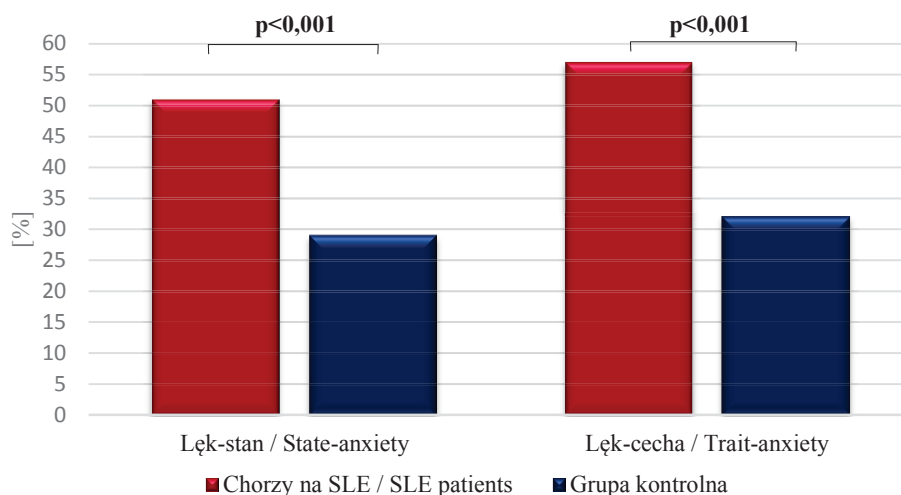


Rycina 15. Porównanie wyników Inwentarza Stanu i Cechy Lęku w grupie badanej i kontrolnej

*Figure 15. A comparison of the State-Trait Anxiety Inventory results in the studied group and the control group*

Wśród chorych na SLE nasilenie lęku-stanu (ocena lęku w chwili badania) i lęku-cechy (ocena lęku rozumianego jako względnie stała cecha osobowości) było znacząco wyższe niż w grupie osób zdrowych.

Na rycinie 16 przedstawiono porównanie rozpowszechnienia lęku istotnego klinicznie (wynik powyżej 40 punktów) w porównywanych grupach [91].



Rycina 16. Odsetek osób z lękiem istotnym klinicznie w grupie badanej i kontrolnej  
*Figure 16. The share of patients with clinically significant anxiety in the studied group and the control group*

U znamienne wyższego odsetka osób z grupy badanej stwierdzono lęk istotny klinicznie. Różnice stwierdzono zarówno w odniesieniu do lęku-stanu emocjonalnego, jak również w odniesieniu do lęku rozumianego jako cecha osobowości.

W tabeli 11 przedstawiono zbiorczo wyniki dotyczące oceny stanu emocjonalnego w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 11. Wyniki skal nasilenia depresji i lęku u chorych na SLE oraz osoby z grupy kontrolnej

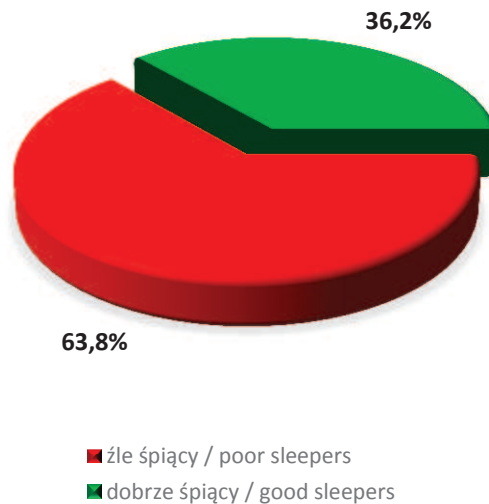
*Table 11. Depression and anxiety severity in SLE patients and controls*

	Mediana / Median, (min.-max.)		p
	Chorzy na SLE <i>SLE patients</i>	Grupa kontrolna <i>Controls</i>	
Depresja / <i>Depression</i>	12 (0-36)	4 (0-22)	<b>&lt;0,001</b>
Lęk-stan / <i>State-anxiety</i>	44 (20-72)	35 (20-61)	<b>0,003</b>
Lęk-cecha / <i>Trait-anxiety</i>	45,5 (23-64)	38 (22-64)	<b>&lt;0,001</b>

Jak już wcześniej opisano nasilenie objawów depresji i lęku było znacząco wyższe w grupie chorych na SLE w porównaniu do grupy osób zdrowych. Biorąc pod uwagę jak ważną rolę w rozwoju zaburzeń snu odgrywa stan psychiczny [54] należy się spodziewać, iż zarówno nasilenie objawów depresji jak i lęku będzie istotnie wpływać na jakość snu u chorych na SLE.

#### 4.2 PORÓWNANIE CHORYCH NA SLE DOBRZE I ŹLE ŚPIĄCYCH POD WZGLĘDEM CZYNNIKÓW SOCJODEMOGRAFICZNYCH, KLINICZNYCH I PSYCHOLOGICZNYCH.

Celem wyodrębnienia czynników mogących mieć wpływ na jakość snu pacjentów z SLE, na podstawie wyników kwestionariusza PSQI zgodnie z kryteriami ustalonymi przez autorów testu, badane osoby z SLE podzielono na dwie kategorie „dobre śpiących” i „źle śpiących”. Do pierwszej grupy zakwalifikowano osoby, których sumaryczny wynik w skali PSQI był niższy niż 6 punktów, zaś grupę „źle śpiących” stanowiły osoby, które uzyskały wynik wyższy niż graniczne 6 punktów. Wyniki przedstawiono na rycinie 17.



Rycina 17. Podział pacjentów z SLE na *dobrze śpiących* i *źle śpiących* w zależności od wyniku kwestionariusza PSQI

Figure 17. The share of good and poor sleepers according to PSQI score among SLE patients

Większość osób chorych na SLE zakwalifikowana została do grupy *źle śpiących* – 63,8% (51 osób). Grupa *dobrze śpiących* liczyła 29 osób, co stanowiło 36,2% chorych na SLE.

Pierwszy etap analizy porównawczej pacjentów *dobrze i źle śpiących* polegał na porównaniu podgrup pod kątem czynników demograficznych i socjalnych (tabela 12).

Tabela 12. Porównanie czynników demograficznych i socjalnych u chorych na SLE w zależności od jakości snu

Table 12. A comparison of demographic and social factors between good and poor sleepers with SLE

	Dobrze śpiący <i>Good sleepers</i>	Źle śpiący <i>Poor sleepers</i>	p
Wiek, lata / <i>Age, years</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	41 (23-65)	40 (18-65)	0,904
Płeć (kobiety) / <i>Gender (Female), n (%)</i>	25 (86,2%)	45 (88,2%)	0,792
Liczba lat edukacji / <i>Education, years</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	12 (8-20)	13 (8-22)	0,449
Status zawodowy, n (%) <i>Employment status, n (%)</i>			0,186
Aktywny zawodowo / <i>Employed</i>	17 (58,6)	26 (51,0)	
Renta / <i>Disability pension</i>	10 (34,5)	18 (35,3)	
Emerytura / <i>Retired</i>	0 (0)	6 (11,8)	
Inne / <i>Other</i>	2 (6,9)	1 (1,9)	
Stan cywilny / <i>Marital status, n (%)</i>			0,403
Wolny / <i>Single</i>	6 (20,7)	9 (17,7)	
W związku / <i>In a relationship</i>	23 (79,3)	39 (76,5)	
Rozwiedzeni, wdowy, wdowcy <i>Divorced, widowed</i>	0 (0)	3 (5,8)	
Aktywność fizyczna / <i>Physical activity</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	3 (0-7)	2 (0-7)	<b>0,049</b>
BMI / <i>BMI</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	25,4 (18,4-38,3)	24,6 (17,9-32,3)	0,499

Obie podgrupy różniły się jedynie pod względem aktywności fizycznej. Osoby dobrze śpiące znacząco częściej były aktywne fizycznie.

Następnie dokonano porównania podgrup chorych na SLE pod względem czynników klinicznych i psychologicznych. Wyniki zaprezentowano w tabeli 13.

Tabela 13. Porównanie czynników klinicznych i psychologicznych u chorych na SLE w zależności od jakości snu.

*Table 13. A comparison of clinical and psychological factors between good and poor sleepers with SLE*

	Mediana / Median, (min.-max.)		p
	<i>Dobrze śpiący</i> <i>Good sleepers</i>	<i>Źle śpiący</i> <i>Poor sleepers</i>	
Wiek w chwili rozpoznania SLE <i>Age at diagnosis</i>	29 (14-54)	30 (14-58)	0,802
Czas trwania SLE, lata <i>SLE duration, years</i>	6 (1-28)	7 (1-32)	0,222
SELENA-SLEDAI / <i>SELENA-SLEDAI</i>	2 (0-10)	6 (0-17)	<b>&lt;0,001</b>
SLICC/ACR DI / <i>SLICC/ACR DI</i>	0 (0-4)	1 (0-4)	0,077
Nasilenie bólu / <i>Pain severity</i>	3 (0-6)	4 (0-9)	<b>0,012</b>
Dawka GKS* / <i>Steroid dose*</i>	10 (0-35)	10 (0-35)	0,820
NPSLE, n (%) / <i>NPSLE, n (%)</i>	7 (24,1%)	14 (27,5%)	0,769
Depresja / <i>Depression</i>	6 (0-28)	16 (0-36)	<b>&lt;0,001</b>
Lęk-stan / <i>State-anxiety</i>	28 (20-66)	46 (23-72)	<b>&lt;0,001</b>
Lęk-cecha / <i>Trait-anxiety</i>	41 (23-62)	50 (25-64)	<b>&lt;0,001</b>

\* - dzienna dawka glikokortykosteroidów w mg w przeliczeniu na prednizon / *mean daily glucocorticosteroids dose (based on a conversion into the same dose for prednisone)*

Osoby *źle śpiące* charakteryzowały się znamienne wyższym wskaźnikiem aktywności SLE, większym nasileniem dolegliwości bólowych oraz większym nasileniem depresji i lęku. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic odnośnie wieku, czasu trwania SLE, wskaźnika uszkodzenia narządów SLICC/ACR DI, średniej dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów czy występowania neuropsychiatrycznej postaci SLE (NPSLE).

W tabeli 14 przedstawiono różnice w terapii *dobrze* i *źle śpiących* pacjentów z SLE.

Tabela 14. Liczba i odsetek chorych na SLE otrzymujących poszczególne leki stosowane w terapii SLE

*Table 14. The number and percentage of SLE patients taking SLE treatment medicines*

Lek / Drug	<i>Dobrze śpiący</i> <i>Good sleepers</i> n (%)	<i>Źle śpiący</i> <i>Poor sleepers</i> n (%)	p
Glikokortykosteroidy / <i>Glucocorticosteroids</i>	26 (89,7)	42 (82,4)	0,379
Leki antymalaryczne / <i>Antimalarial drugs</i>	16 (55,2)	19 (37,3)	0,120
Azatiopryna / <i>Azathioprine</i>	1 (3,5)	11 (21,6)	<b>0,029</b>
Cyklosporyna / <i>Cyclosporine</i>	2 (6,9)	2 (3,9)	0,557
Mykofenolan mofetilu <i>Mycophenolate mofetil</i>	3 (10,3)	5 (9,8)	0,938
Cyklofosfamid / <i>Cyclophosphamide</i>	2 (6,9)	3 (5,9)	0,857
Metotrexat / <i>Methotrexate</i>	1 (3,5)	1 (1,9)	0,682

Różnicę istotną statystycznie zanotowano jedynie w odniesieniu do azatiopryny. Pacjenci *źle śpiący* przyjmowali ją statystycznie częściej (21,6% vs 3,5%).

W tabeli 15 przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których w badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieprawidłowy poziom składowych dopełniacza oraz obecność przeciwciał przeciw dsDNA w nieprawidłowym mianie. Powyższe wyniki te były wykorzystane do oceny aktywności choroby za pomocą skali SELENA-SLEDAI. U części pacjentów (51 z 80 osób) podczas hospitalizacji wykonano dodatkowo profil jądrowy Immunoblot. W tabeli 15 zamieszczono również liczbę i odsetek osób, u których stwierdzono w profilu Immunoblot przeciwciała przeciwjądrowe.



Tabela 15. Zaburzenia immunologiczne stwierdzone u chorych na SLE  
 Table 15. Immunological disturbances in SLE patients

	<i>Dobrze śpiący</i> <i>Good sleepers</i> n (%)	<i>Źle śpiący</i> <i>Poor sleepers</i> n (%)	P
Składowe dopełniacza i poziom p/ciał przeciw dsDNA / <i>Complements and anti-dsDNA levels</i>	n=29	n=51	
Obniżona składowa C3 dopełniacza <i>Low level of C3 complement</i>	9 (31,0)	19 (37,3)	0,575
Obniżona składowa C4 dopełniacza <i>Low level of C4 complement</i>	5 (17,2)	17 (33,3)	0,121
Poziom p/ciał przeciw dsDNA powyżej normy <i>Increased anti-dsDNA level</i>	10 (34,5)	21 (41,2)	0,555
P/ciała w profilu Immunoblot <i>Specific antibodies in Immunoblot</i>	n=16	n=35	
Przeciw dsDNA / <i>Anti-dsDNA</i>	5 (31,3)	16 (45,7)	0,330
Przeciw Sm / <i>Anti-Sm</i>	2 (12,5)	2 (5,7)	0,403
Przeciw nukleosomom / <i>Anti-nucleosome</i>	4 (25)	16 (45,7)	0,160
Przeciw histonom / <i>Anti-histone</i>	4 (25)	16 (45,7)	0,160
Przeciwciała SSA, SSB / <i>Anti-SSA, Anti-SSB</i>	8 (50)	15 (42,9)	0,634
Przeciw rybosomalnemu białku P <i>Anti-ribosomal P</i>	3 (18,8)	2 (5,9)	0,157

Pomimo znamiennej różnicy aktywności choroby pomiędzy podgrupami *dobrze* i *źle śpiących* chorych na SLE, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w tych podgrupach w zakresie nieprawidłowych wyników immunologicznych, zarówno w odniesieniu do poziomu dopełniacza, poziomu przeciwciała przeciw dsDNA jak również w zakresie obecności specyficznych podtypów przeciwciał przeciwjądrowych.

Kolejny etap analizy porównawczej dotyczył czynników związanych ze snem. Wśród nich znalazły się zmienne oceniane za pomocą testów ESS, FSS, ISI, a także parasomnie oraz występowanie i nasilenie zespołu niespokojnych nóg. Wyniki prezentuje tabela 16.

Tabela 16. Porównanie czynników bezpośrednio związanych ze snem u chorych na SLE w zależności od jakości snu

Table 16. A comparison of factors directly related to sleep in SLE patients according to sleep quality

	<i>Dobrze śpiący</i> <i>Good sleepers</i>	<i>Źle śpiący</i> <i>Poor sleepers</i>	p
Senność dzienna / <i>Daily sleepiness, (ESS)</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	9 (0-17)	9 (0-21)	0,347
Zmęczenie / <i>Fatigue, (FSS)</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	33 (19-63)	46 (16-63)	<b>0,027</b>
Bezsenność / <i>Insomnia (ISI)</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	5 (0-13)	16 (0-26)	<b>&lt;0,001</b>
Zespół niespokojnych nóg, n (%) <i>Restless legs syndrome, n (%)</i>	8 (27,6)	26 (50,9)	<b>0,019</b>
Nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg (IRLS) / <i>Restless legs syndrome severity</i> Mediana / <i>Median, (min.-max.)</i>	13,5 (0-25)	21,5 (12-31)	<b>0,023</b>
Parasomnie* / <i>Parasomnias</i> *, n (%)	8 (27,6)	34 (66,7)	<b>0,006</b>

\* - obecność przynajmniej jednej parasomni / *at least one form of parasomnia*

U osób chorych na SLE *źle śpiących* stwierdzono wyższy średni wynik w zakresie skal oceniających zmęczenie i bezsenność. Znamienne częściej w tej podgrupie stwierdzano również zespół niespokojnych nóg oraz parasomnie. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic w zakresie nasilenia senności dziennej.

#### 4.3 KORELACJA CZYNNIKÓW DEMOGRAFICZNYCH, KLINICZNYCH I PSYCHOLOGICZNYCH Z JAKOŚCIĄ SNU U CHORYCH NA SLE

W tabeli 17 przedstawiono korelację czynników socjo-demograficznych, klinicznych i psychologicznych z jakością snu ocenianą z zastosowaniem kwestionariusza PSQI u chorych na SLE.

Tabela 17. Współczynniki korelacji Spearmana ( $r_s$ ) pomiędzy jakością snu ocenianą kwestionariuszem PSQI a zmiennymi socjo-demograficznymi, klinicznymi i psychologicznymi  
*Table 17. Spearman's correlation coefficients ( $r_s$ ) between PSQI sleep quality and socio-demographic, clinical and psychological variables*

Zmienna / Variable	Jakość snu (PSQI) Sleep quality (PSQI)	
	$r_s$	p
Wiek / Age	0,119	0,289
BMI / BMI	-0,031	0,784
Liczba lat edukacji / Years of education	-0,012	0,912
Czas trwania choroby / SLE duration	0,289	<b>0,009</b>
Wiek w chwili rozpoznania SLE / Age at diagnosis	0,005	0,967
Aktywność fizyczna / Physical activity	0,286	<b>0,009</b>
SELENA-SLEDAI / SELENA-SLEDAI	0,488	<b>&lt;0,001</b>
SLICC/ACR DI / SLICC/ACR	0,301	<b>0,007</b>
Nasilenie bólu / Pain severity	0,417	<b>&lt;0,001</b>
Dawka GKS* / Steroid dose	0,049	0,694
Depresja / Depression	0,514	<b>&lt;0,001</b>
Lęk-stan / State-anxiety	0,369	<b>&lt;0,001</b>
Lęk-cecha / Trait-anxiety	0,354	<b>0,001</b>
Senność dzienna / Daily sleepiness	-0,066	0,559
Zmęczenie / Fatigue	0,347	<b>0,002</b>

\* - dzienna dawka glikokortykosteroidów w mg w przeliczeniu na prednizon / mean daily glucocorticosteroids dose (based on a conversion into the same dose for prednisone)

Stwierdzono statystycznie istotną dodatnią korelację pomiędzy jakością snu a długością trwania choroby, nasileniem aktywności choroby, uszkodzeniem narządów w przebiegu SLE, nasileniem dolegliwości bólowych, nasileniem depresji, lęku oraz zmęczenia.

W tabeli 18 przedstawiono korelację czynników demograficznych, klinicznych i psychologicznych z latencją snu, całkowitym czasem trwania snu oraz wydajnością snu.

Tabela 18. Współczynniki korelacji Spearmana ( $r_s$ ) latencji snu, całkowitego czasu snu i wydajności snu ze zmiennymi demograficznymi, klinicznymi i psychologicznymi  
 Table 18. Spearman's correlation coefficients ( $r_s$ ) between sleep latency, total sleep time, sleep efficiency and demographic, clinical and psychological variables

Zmienna / Variable	Latencja snu <i>Sleep latency</i>		Całkowity czas snu <i>Total sleep time</i>		Wydajność snu <i>Sleep efficiency</i>	
	$r_s$	p	$r_s$	p	$r_s$	p
Wiek / <i>Age</i>	0,018	0,873	-0,323	<b>0,003</b>	-0,347	<b>0,002</b>
BMI / <i>BMI</i>	-0,154	0,171	-0,199	0,077	-0,147	0,194
Liczba lat edukacji <i>Years of education</i>	-0,051	0,654	0,090	0,427	0,218	0,052
Czas trwania choroby <i>SLE duration</i>	-0,029	0,797	-0,496	<b>&lt;0,001</b>	-0,479	<b>&lt;0,001</b>
Wiek w chwili rozpoznania SLE / <i>Age at diagnosis</i>	0,025	0,825	-0,115	0,309	-0,140	0,215
Aktywność fizyczna <i>Physical activity</i>	-0,113	0,320	0,416	<b>&lt;0,001</b>	0,434	<b>&lt;0,001</b>
SELENA-SLEDAI <i>SELENA-SLEDAI</i>	0,265	<b>0,017</b>	-0,252	<b>0,024</b>	-0,281	<b>0,011</b>
SLICC/ACR DI <i>SLICC/ACR DI</i>	0,212	0,059	-0,360	<b>0,001</b>	-0,321	<b>0,004</b>
Nasilenie bólu / <i>Pain severity</i>	0,201	0,074	-0,397	<b>&lt;0,001</b>	-0,481	<b>&lt;0,001</b>
Dawka GKS* / <i>Steroid dose*</i>	0,090	0,467	0,109	0,377	0,157	0,202
Depresja / <i>Depression</i>	0,226	<b>0,044</b>	-0,375	<b>0,001</b>	-0,352	<b>0,001</b>
Lęk-stan / <i>State-anxiety</i>	0,260	<b>0,020</b>	-0,226	<b>0,044</b>	-0,253	<b>0,023</b>
Lęk-cecha / <i>Trait-anxiety</i>	0,236	<b>0,035</b>	-0,252	<b>0,024</b>	-0,227	<b>0,043</b>
Zmęczenie / <i>Fatigue</i>	0,116	0,306	-0,276	<b>0,013</b>	-0,246	<b>0,028</b>

\* - dzienna dawka glikokortykosteroidów w mg w przeliczeniu na prednizon / *mean daily glucocorticosteroids dose (based on a conversion into the same dose for prednisone)*

Stwierdzono statystycznie istotną korelację pomiędzy latencją snu a aktywnością choroby – im wyższa była aktywność choroby tym dłuższy był czas oczekiwania na sen. Stwierdzono także istotną dodatnią korelację latencji snu z nasileniem objawów depresji i lęku. Wykazano także korelację całkowitego czasu snu i wydajności snu z aktywnością ruchową chorych. Im większa była aktywność ruchowa chorych, tym dłuższy był czas snu i lepsza (wyższa) wydajność snu. Poza tym stwierdzono statystycznie istotne ujemne korelacje całkowitego czasu snu i wydajności snu z wiekiem i czasem trwania choroby, a także ze zmiennymi klinicznymi (aktywnością choroby, wskaźnikiem uszkodzenia narządów SLICC/ARC DI, nasileniem bólu), i psychologicznymi (depresją, lękiem).

#### 4.4 KORELACJA CZYNNIKÓW DEMOGRAFICZNYCH, KLINICZNYCH I PSYCHOLOGICZNYCH ZE SKALĄ SENNOŚCI ESS I SKALĄ NASILENIA ZMĘCZENIA FSS

Wykazano słabą, ale statystycznie istotną korelację ( $r_s=0,26$ ;  $p=0,020$ ) między nasileniem senności w ciągu dnia, mierzonym Skalą Senności Epworth (ESS), a zmęczeniem mierzonym Skalą Nasilenia Zmęczenia (FSS). W tabeli poniżej przedstawiono korelację pomiędzy ESS i FSS a zmiennymi demograficznymi, klinicznymi i psychosocjalnymi.

Tabela 19. Współczynniki korelacji Spearmana ( $r_s$ ) pomiędzy nasileniem senności dziennej i zmęczeniem, a zmiennymi demograficznymi, klinicznymi i psychosocjalnymi  
*Table 19. Spearman's correlation coefficients ( $r_s$ ) between daytime sleepiness severity and fatigue and demographic, clinical and psychological variables*

Zmienna / Variable	Skala Senności Epworth Epworth Sleepiness Scale (ESS)		Skala Nasilenia Zmęczenia Fatigue Severity Scale (FSS)	
	$r_s$	p	$r_s$	p
Wiek / Age	-0,067	0,557	0,267	<b>0,017</b>
BMI / BMI	-0,026	0,816	0,193	0,086
Liczba lat edukacji / Years of education	0,282	<b>0,011</b>	0,066	0,559
Długość trwania choroby / SLE duration	-0,107	0,345	0,209	0,063
Wiek w chwili rozpoznania SLE Age at diagnosis	0,003	0,979	0,237	<b>0,034</b>
Aktywność fizyczna / Physical activity	-0,034	0,764	-0,272	<b>0,014</b>
SELENA-SLEDAI / SELENA-SLEDAI	0,151	0,182	0,144	0,204
SLICC/ACR DI / SLICC/ACR DI	0,030	0,788	0,206	0,067
Nasilenie bólu / Pain severity	0,111	0,325	0,289	<b>0,009</b>
Dawka GKS* / Steroid dose*	-0,054	0,662	-0,054	0,967
Depresja / Depression	0,260	<b>0,009</b>	0,587	<b>&lt;0,001</b>
Lęk – stan / State-anxiety	0,258	<b>0,021</b>	0,564	<b>&lt;0,001</b>
Lęk – cecha / Trait-anxiety	0,344	<b>0,002</b>	0,586	<b>&lt;0,001</b>
Jakość snu (PSQI) / Sleep quality	-0,066	0,559	0,347	<b>0,002</b>

\* - dzienna dawka glikokortykosteroidów w mg w przeliczeniu na prednizon / mean daily glucocorticosteroids dose (based on a conversion into the same dose for prednisone)

Stwierdzono słabą dodatnią korelację pomiędzy sennością dzienną a długością edukacji, nasileniem lęku i depresji. Wykazano liczne zależności nasilenia zmęczenia z ocenianymi zmiennymi, w tym m.in. korelację pomiędzy zmęczeniem a wiekiem chorych, aktywnością fizyczną, bólem, depresją, lękiem, jakością snu, nasileniem bezsenności i nasileniem zespołu niespokojnych nóg.

#### **4.5 MODELE REGRESJI WIELORAKIEJ CZYNNIKÓW WPLYWAJĄCYCH NA JAKOŚĆ SNU**

W analizie regresji wielorakiej zbadano jednoczesny wpływ wielu czynników na jakość snu chorych na SLE. W tym celu w oparciu o zmienne istotne statystycznie w korelacji jednoczynnikowej zbudowano następujące modele: 1 - model aktywności fizycznej, 2 - model kliniczny, 3 – model psychologiczny oraz 4 – model całościowy. Wszystkie modele oceniano po uwzględnieniu zmiennych socjo-demograficznych, takich jak: wiek, edukacja i BMI, które również mogły mieć wpływ na jakość snu. Wyniki przedstawiono w tabeli 20.

W pierwszym modelu (aktywności fizycznej) wykazano statystycznie istotny wpływ ćwiczeń fizycznych na jakość snu. Im więcej czasu w ciągu tygodnia chorzy spędzali w ruchu, tym lepsza była jakość ich snu. W drugim modelu (klinicznym) wykorzystano zmienne klinicznie istotne we wcześniejszych przeprowadzonych analizach. W tym modelu stwierdzono statystycznie istotny wpływ aktywności choroby ( $\beta=0,276$ ;  $p=0,013$ ) oraz dolegliwości bólowych ( $\beta=0,501$ ,  $p=0,011$ ). W modelu klinicznym czas trwania choroby, stopień uszkodzenia narządów czy dawka przyjmowanych glikokortykosteroidów nie miały istotnego wpływu na jakość snu. W modelu trzecim, psychologicznym, oceniono wpływ depresji i lęku. Jedynie depresja była niezależnym czynnikiem wpływającym na jakość snu ( $\beta=0,239$ ,  $p=0,002$ ).

W całościowym modelu uwzględniającym wszystkie wymienione wyżej czynniki, jedynie aktywność choroby była czynnikiem niezależnie determinującym złą jakość snu ( $\beta=0,213$ ,  $p=0,043$ ). Natomiast na granicy znamienności były zaburzenia depresyjne ( $\beta=0,135$ ,  $p=0,066$ ). Stworzony całościowy model regresji wyjaśnia w około 44% przyczyny złej jakości snu (współczynnik determinacji  $R^2 = 0,436$ ). Do najistotniejszych przyczyn złej jakości snu u chorych na SLE zaliczyć więc można aktywność tocznia, nasilenie dolegliwości bólowych, nasilenie objawów depresyjnych oraz małą aktywność fizyczną.

Tabela 20. Modele regresji wielorakiej czynników wpływających na jakość snu u chorych na SLE

Table 20. Multiple regression models for sleep quality determinants in SLE patients

Zmienne Variables	Model 1 Aktywności fizycznej <i>Model 1</i> <i>Physical activity</i>		Model 2 Kliniczny <i>Model 2</i> <i>Clinical</i>		Model 3 Psycholo- giczny <i>Model 3</i> <i>Psychological</i>		Model 4 Całościowy <i>Model 4</i> <i>Comprehen- sive</i>	
	$\beta^*$	p	$\beta^*$	p	$\beta^*$	p	$\beta^*$	p
	Wiek / <i>Age</i>	-0,03	0,940	0,042	0,319	0,006	0,875	0,002
Liczba lat edukacji <i>Years of education</i>	0,013	0,933	-0,039	0,792	-0,055	0,696	-0,084	0,546
BMI / <i>BMI</i>			-0,116	0,283			-0,137	0,181
Czas trwania SLE <i>SLE duration</i>			0,049	0,493			0,047	0,488
Aktywność fizyczna <i>Physical activity</i>	-0,618	<b>0,027</b>					-0,301	0,216
SELENA-SLEDAI <i>SELENA-SLEDAI</i>			0,276	<b>0,013</b>			0,213	<b>0,043</b>
SLICC/ACR DI <i>SLICC/ACR DI</i>			0,404	0,362			0,373	0,384
Nasilenie bólu <i>Pain severity</i>			0,501	<b>0,011</b>			0,291	0,131
Dawka GKS** <i>Steroid dose</i>			-0,372	0,761			-0,431	0,709
Depresja <i>Depression</i>					0,239	<b>0,002</b>	0,135	0,066
Lęk – stan <i>State-anxiety</i>					0,069	0,244	0,037	0,508
Lęk – cecha <i>Trait-anxiety</i>					-0,080	0,312	-0,009	0,909
R <sup>2</sup> ***		0,077		0,339		0,264		0,436

\* - współczynnik regresji beta / *regression coefficient*  $\beta$  \*\* - dzienna dawka glikokortykosteroidów w mg w przeliczeniu na prednizon / *mean daily glucocorticosteroids dose (based on a conversion into the same dose for prednisone)*; \*\*\*- współczynnik determinacji / *coefficient of determination*

## 5 OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

W niniejszym badaniu dokonano szczegółowej oceny wielu aspektów subiektywnej jakości snu u chorych na SLE w oparciu o Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh, a także skale nasilenia bezsenności, zespołu niespokojnych nóg, zmęczenia, senności dziennej, depresji i lęku. W analizie zaburzeń snu wzięto również pod uwagę dane socjo-demograficzne oraz przede wszystkim wpływ samej choroby, w tym m.in. aktywności SLE, długości trwania choroby, stopnia uszkodzenia narządów, obserwowanych zaburzeń immunologicznych i stosowanego leczenia.

### 5.1 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZABURZEŃ SNU

Wyniki uzyskane w prezentowanym badaniu jakości snu u pacjentów chorych na SLE wyraźnie wskazują na istotność problemu zaburzeń snu w tej grupie chorych. Na podstawie wyników kwestionariusza PSQI stwierdzono, iż prawie dwie trzecie (64%) chorych na SLE deklarowało złą jakość snu, w porównaniu do 26,2% osób z grupy kontrolnej niniejszego badania oraz do 12,5-32% osób z populacji ogólnej [120, 233]. Podobnie wysoki odsetek (56-81%) chorych na SLE ze złą jakością snu stwierdzali również inni autorzy (Załącznik 1) [28, 32, 64, 97, 150, 195]. Równie często złą jakość snu ocenianą za pomocą kwestionariusza PSQI obserwowano w innych chorobach reumatycznych, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów (61-62%) [121, 194], spondyloartropatiach (69%) [33] i twardzinie układowej (68,8%) [172].

W badaniu niniejszym bezsenność na podstawie Skali Nasilenia Bezsenności stwierdzono u ponad jednej trzeciej badanych chorych (36% vs 4% grupy kontrolnej), podobnie jak w badaniu Palaginiego i wsp. [150]. Autorzy ci przyjęli jednak niższy punkt odcięcia w skali ISI dla diagnozy bezsenności (8 punktów), przy którym można rozpoznać bezsenność z czułością 94,7% i swoistością 47,4% [173]. W prezentowanej pracy przyjęto za punkt odcięcia 14 punktów, co pozwala rozpoznać bezsenność z czułością 94% i swoistością 94% [179]. Nie wliczono więc tzw. bezsenności podprogowej, czyli wyniku w skali ISI pomiędzy 8-14 punktów [16]. Przyjęcie w niniejszej pracy 8 punktowego progu odcięcia pozwoliłoby na rozpoznanie bezsenności u ponad 63% pacjentów z SLE. Godnym podkreślenia jest fakt, iż pomimo stwierdzenia złej jakości snu u dwóch trzecich chorych oraz rozpoznania bezsenności u ponad jednej trzeciej chorych, leki nasenne przyjmowała jedynie co dziesiąta osoba.

Zespół niespokojnych nóg rozpoznano u 41% chorych na SLE (vs 18% osób z grupy kontrolnej). Podobne wyniki (37-41%) w mniejszych populacjach chorych na SLE zaobserwowali inni autorzy [44, 66, 177]. Objawy wskazujące na parasomnie stwierdzono znamienne częściej wśród chorych na SLE niż w grupie kontrolnej. Występowanie przynajmniej jednej parasomni zgłaszała połowa



chorych na SLE, a dwóch lub więcej parasomni – ponad jedna czwarta chorych. W grupie kontrolnej odsetki te wyniosły odpowiednio 30% i 5%. Również w podgrupie chorych na SLE ze złą jakością snu parasomnie występowały znacznie częściej w porównaniu do pacjentów z dobrą jakością snu.

## 5.2 PORÓWNANIE PARAMETRÓW SNU NOCNEGO

Na podstawie wyników kwestionariusza PSQI stwierdzono statystycznie istotne wydłużenie latencji snu w stosunku do grupy kontrolnej. U ponad połowy pacjentów z SLE stwierdzono wydłużony czas oczekiwania na sen (ponad 30 minut), a mediana czasu zasypiania w tej grupie wynosiła 30 minut w porównaniu do 17,5 minut w grupie kontrolnej. Wyniki powyższe są zgodne z uzyskanymi przez Greenwood i wsp. i Mirbagher i wsp. W obu badaniach czas oczekiwania na sen wynosił odpowiednio 35 i 36 minut [56, 133]. Natomiast w badaniu Gudbjörnssona i wsp., w porównaniu do prezentowanego badania, latencja snu była znacznie krótsza (ok. 21 minut) i nie różniła się statystycznie od grupy kontrolnej (zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci) [59]. W prezentowanym badaniu, podobnie jak w badaniu Mirbagher i wsp., latencja snu wykazywała znamiennej korelację z aktywnością SLE, nasileniem objawów depresyjnych oraz lęku. Całkowity czas snu był podobny do zaobserwowanego w grupie kontrolnej (mediana 7 godzin), jednak całkowity czas spędzony w łóżku był dłuższy, a przez to wydajność snu niższa niż w grupie kontrolnej (rycina 3). Zła wydajność snu wynikała z dłuższych latencji snu i czasu czuwania wtrąconego. Całkowity czas snu (mediana 420 minut) był krótszy niż stwierdzony przez McKinley'a i wsp. (443 minuty) [129] oraz Gudbjörnssona i wsp. (432 minuty) [59] oraz nieco dłuższy niż uzyskany u Greenwooda i wsp. (395 minut) [56] i w badaniach opartych na metodach obiektywnych, np. polisomnografii (381 minut) [73]. Zarówno dłuższy całkowity czas snu jak i lepsza wydajność snu, związane były z większą aktywnością fizyczną chorych. Stwierdzono także, iż gorsza wydajność snu i krótszy czas jego trwania występował u pacjentów starszych, z dłuższym czasem trwania choroby, wyższą jej aktywnością oraz znaczącym uszkodzeniem narządów, a także bardziej nasilonym bólem, objawami depresyjnymi i lękowymi.

Osoby chore na SLE znacznie częściej zgłaszały problemy z utrzymaniem ciągłości snu. Wśród powodów zaburzających sen nocny najczęściej wymieniano problemy z zaśnięciem, budzenie się w nocy lub nad ranem, wstawanie w nocy w celu pójścia do toalety oraz dolegliwości bólowe (tabela 6). Z tego powodu chorzy na SLE również statystycznie częściej stosowali leki nasenne oraz zgłaszali zaburzenia funkcjonowania podczas dnia. Również w badaniu Palaginiego i wsp. chorzy z SLE prawie 3-krotnie częściej zgłaszali kłopoty z utrzymaniem snu w porównaniu do grupy kontrolnej (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym) [150]. Podobne wnioski wysnuli też inni autorzy [56]. W badaniach

opartych na badaniu polisomnograficznym stwierdzono dodatkowo, że u pacjentów z SLE znamienne dłuższy jest czas snu płytkiego, wyższa jest liczba wybudzeń śródseńnych oraz krótszy sen wolnofalowy [73, 201].

### 5.3 OCENA HIGIENY SNU I WYSTĘPOWANIA PARASOMNI

Kolejny etap niniejszego badania polegał na ocenie higieny snu, nieprawidłowości w przebiegu snu i częstości występowania parasomni w badanej grupie chorych na SLE. Higienę snu definiuje się jako zbiór behawioralnych i środowiskowych zaleceń przeznaczonych do promowania zdrowego snu [67]. Wielu autorów podkreśla rolę higieny snu zarówno jako naturalne wspomaganie prawidłowego snu, jak i metody zapobiegania i leczenia bezsenności [58, 135]. Jednakże, pomimo ich prostoty, nie zawsze udaje się zaleceń tych przestrzegać. Dotyczy to szczególnie kobiet (praca, prowadzenie domu, opieka nad dziećmi) oraz osób w młodym wieku (nieregularny tryb życia), a SLE rozwija się najczęściej właśnie wśród młodych kobiet [37, 49, 211]. W obecnym badaniu zalecenia higieny snu były jednak przestrzegane zarówno przez osoby chore na SLE, jak i grupę kontrolną w dość dobrym stopniu, przy czym pacjenci z SLE przestrzegali zasad higieny snu nieznamienne częściej (tabela 7). Chorzy na SLE statystycznie częściej przestrzegali unikania nadmiernych wysiłków fizycznych przed snem. Było to najpewniej konsekwencją częściej odczuwanych dolegliwości bólowych. Prawie 14% osób z SLE pijało mocną kawę lub herbatę przed snem, a 10% paliło papierosy. Zarówno kofeina jak i nikotyna nasilają wzbudzenie i bezsenność poprzez aktywację neuronów cholinergicznym podstawnej części przodomózgowia [23]. Picie kawy nawet do 6 godzin przed snem może powodować zaburzenia snu [38]. Stosowanie nikotyny tuż przed snem jest związane z wydłużaniem latencji snu, fragmentacją snu, supresją snu REM oraz snu wolnofalowego [87]. Warto podkreślić fakt, że żadna osoba z grupy badanej nie używała alkoholu przed snem, w przeciwieństwie do 16% osób z grupy kontrolnej. Przyjmowanie alkoholu tuż przed snem wiąże się ze skróceniem latencji snu i ze zwiększeniem snu wolnofalowego w pierwszej części nocy. Jednakże później sen staje się wyraźnie płytszy, z wieloma wybudzeniami, z wydłużeniem fazy 1 NREM. Powoduje to wyraźne pogorszenie wydajności snu [80]. Stąd też jednoznacznie rekomenduje się unikania spożywania alkoholu przed snem. Warto jednakże podkreślić, że pomimo dość dobrego przestrzegania zasad higieny snu przez obie grupy, jakość snu pacjentów z SLE była wyraźnie gorsza niż osób zdrowych.

W prezentowanej pracy stwierdzono szereg istotnych nieprawidłowości w przebiegu snu oraz w częstości występowania parasomni (tabela 9). Zgłaszane przez 20% chorych uczucie niemocy poruszania kończynami w czasie snu należy wiązać z porażeniem sennym (*sleep paralysis*) – parasomni snu REM, polegającej na krótkotrwałym wrażeniu u obudzonej osoby porażenia jednej lub

kilku kończyn [163]. W populacji ogólnej częstość tego typu parasomni ocenia się na 1% do 10% [99], zatem odsetek zaobserwowany w badanej grupie chorych jest znacznie wyższy. Pacjent jest całkowicie przytomny, ale nie może wykonać żadnego ruchu [163]. Epizodowi porażennemu zazwyczaj towarzyszy lęk, przyspieszenie tętna, pocenie się i rozszerzenie źrenic. Wśród czynników ryzyka wymienia się również stres, który może być związany z objawami lękowymi częściej obserwowanymi u chorych na SLE [43, 54, 125].

Jedna piąta chorych na SLE zgłaszała koszmarne sny, czyli zmorę nocną (zwaną też koszmarem sennym, *nightmares*). Wskutek przerażających snów osoba budzi się z lękiem, jest w pełni świadoma i może szczegółowo opisać treść przeżytych marzeń sennych. Zanotowany odsetek tej parasomni snu REM był wyraźnie wyższy niż obserwowany w populacji generalnej (5-8%) [43]. Jak wynika z badań, występowanie koszmarów jest ściśle związane z psychopatologią i odwrotnie skorelowane z poczuciem dobrostanu [43, 160].

Nagle budzenie się w nocy z krzykiem, statystycznie częściej zgłaszane przez pacjentów z SLE niż przez osoby z grupy kontrolnej (14% vs 3%), może być związane z lękiem nocnym (*sleep terror*) – parasomnią snu NREM. Parasomnia ta polega na incydentach nagłego, znacznego pobudzenia, krzyku i płaczu, połączonych z objawami autonomicznymi (rozszerzenie źrenic, przyspieszenie tętna i oddechu, pocenie się) [43]. Zdarzenie trwa od 30 sekund do 5 minut, a rano pokryte jest całkowitą niepamięcią [10]. Występowanie powyższych parasomni (porażenia przysennego, koszmarów sennych i lęku nocnego) może być związane m.in. z depresją i lękiem – zaburzeniami znacznie częściej obserwowanymi u chorych na SLE niż w populacji ogólnej [94], częściej także obserwowanymi w badanej grupie chorych w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych.

Uczucie braku oddechu i duszenia się, zgłaszane statystycznie częściej przez chorych na SLE niż przez osoby zdrowe, można wiązać z zaburzeniami oddychania podczas snu (*sleep-disordered breathing*). W badaniach polisomnograficznych u pacjentów z SLE zaburzenia oddychania stwierdzono u połowy badanych (7 z 14), a u jednej czwartej rozpoznano obturacyjny bezdech senny [73, 201].

Ponadto w prezentowanej pracy 15% chorych na SLE zgłaszało bóle głowy związane ze snem. Bóle głowy, występujące przewlekłe i w godzinach rannych mogą również być związane z obturacyjnym bezdechem sennym [45, 164]. Występują także u chorych cierpiących na bezsenność oraz, podobnie jak w prezentowanym badaniu, u osób z wydłużoną latencją snu, wybudzających się w nocy i z niską wydajnością snu [19]. Ponadto bóle głowy występują dwukrotnie częściej także u chorych cierpiących z powodu koszmarów sennych czy bruksizmu [63].

Znamiennie częściej chorzy na SLE zgłaszali występowanie w nocy objawów wegetatywnych takich, jak uczucie braku tchu, kołatanie serca, nadmiernego pocenia się czy bólów głowy. Powyższe objawy mogą wynikać z aktywacji układu autonomicznego lub towarzyszyć niektórym parasomniom (lęk nocny,

porażenie senne, bruksizm). Mogą też być z wiązane z zaburzeniami oddychania podczas snu.

Mówienie przez sen (*sleep talking*), zgłaszane przez ponad 17% chorych, stanowi dość powszechne zjawisko w przebiegu normalnego snu. Nie stanowi jednakże problemu klinicznego i jest uważane za wariant normy [162].

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono jedynie dwie prace analizujące czynniki zakłócające sen nocny (w tym parasomnie) u chorych na SLE. W grupie 15 pacjentów z SLE, Jakitowicz i wsp. stwierdzili występowanie przynajmniej jednej parasomni u 13 chorych (prawie 87%) [88]. Autorzy drugiej pracy badali jakość snu w grupie 30 chorych na SLE. U 9 osób z wysoką aktywnością SLE znamienne częściej w nocy wstępowały kołatanie serca, zaburzenia oddychania oraz paraliż przysenny [59].

W prezentowanym badaniu uzyskano zaskakująco wysoki odsetek pacjentów, którzy udzielili pozytywnych odpowiedzi na pytania dotyczące narkolepsji i katapleksji – ponad 25% (tabela 10). Obecnie uważa się, że narkolepsja ma podłoże autoimmunologiczne. Występowanie jednej choroby autoimmunologicznej jest związane z częstszym występowaniem innych chorób autoimmunologicznych u danego pacjenta lub osób z nim spokrewnionych. Jednak u osób chorych na narkolepsję oraz u członków ich rodzin nie stwierdzano większej zapadalności na SLE [232]. W literaturze spotkać można jedynie pojedyncze doniesienia na temat narkolepsji w tej grupie chorych [112, 127, 148]. Jedna z hipotez dotyczących przyczyn narkolepsji u tych chorych głosi, iż są zaburzenia immunologiczne związane z subpopulacjami limfocytów T CD 4 i limfocytów B [30].

#### 5.4 OCENA CZYNNIKÓW WPLYWAJĄCYCH NA JAKOŚĆ SNU

W celu szczegółowej analizy zaburzeń snu, pacjentów z SLE podzielono na dwie podgrupy w zależności od wyniku kwestionariusza PSQI. Chorych z wynikiem poniżej 6 punktów przydzielono do grupy osób *dobrze śpiących*. Wynik 6 punktów i więcej wskazywał na zaburzenia snu i kwalifikował pacjentów do grupy osób *źle śpiących*. Następnie dokonano porównania wyodrębnionych podgrup pacjentów pod kątem czynników socjo-demograficznych, klinicznych i psychologicznych.

Porównanie pacjentów *dobrze* i *źle śpiących* pod względem czynników socjo-demograficznych nie ujawniło istotnych różnic (tabela 12). Mediana wieku obu podgrup była bardzo zbliżona (41 vs 40 lat). Obie podgrupy nie różniły się znamienne pod względem płci, stanu cywilnego, aktywności zawodowej czy lat edukacji. Podobne wyniki uzyskano także w innych badaniach, w których również nie wykazano istotnego wpływu tych czynników na jakość snu u chorych na SLE [28, 64, 97, 150]. Jedynie Mirbagher i wsp. stwierdzili, iż pacjenci z gorszą jakością snu byli starsi i mieli wyższy wskaźnik masy ciała [133].

W prezentowanym badaniu chorzy na SLE z gorszą jakością snu mieli wskaźnik BMI wyższy niż osoby z dobrą jakością snu, jednakże różnica ta nie była statystycznie istotna.

W niniejszym badaniu wykazano wyraźny pozytywny wpływ aktywności fizycznej na jakość snu. Wyższa aktywność fizyczna wiązała się z lepszą jakością snu. Większą aktywność fizyczną obserwowano znamienne częściej w podgrupie chorych na SLE *dobrze śpiących*. Podobny wynik u chorych na SLE stwierdzili też inni autorzy [32]. Wyniki te są zgodne także z badaniami przeprowadzonymi w populacji ogólnej. W metaanalizie 66 prac dotyczących wpływu wysiłku fizycznego na jakość snu potwierdzono, że regularne ćwiczenia fizyczne mają korzystny wpływ na całkowity czas snu, wydajność snu, skrócenie latencji snu oraz na ogólną jakość snu [100]. W metaanalizie wykazano również zależność pomiędzy ćwiczeniami fizycznymi a wszystkimi komponentami kwestionariusza PSQI, oprócz komponentu dotyczącego stosowania leków nasennych [100]. W innych badaniach stwierdzono również korzystny wpływ aktywności fizycznej na długość snu wolnofalowego zarówno u osób młodych, jak i w wieku podeszłym [93, 137]. Nawet nieregularna aktywność fizyczna, którą ze względu na dolegliwości bólowe stawów częściej obserwuje się u chorych na SLE, korzystnie wpływa na jakość snu zarówno pod względem skrócenia latencji snu i czasu czuwania śródnocnego, jak również pod względem skrócenia długości snu płytkiego, wydłużenia snu wolnofalowego oraz wydłużenia całkowitego czasu snu [136, 219].

W prezentowanej pracy podjęto także próbę oceny związków jakości snu z wybranymi czynnikami klinicznymi (tabela 13). Wykazano, iż aktywność choroby oceniona skalą SELENA-SLEDAI ma wyraźny negatywny wpływ na jakość snu. Chorzy na SLE z podgrupy *źle śpiących* mieli znamienne wyższą aktywność choroby w stosunku do podgrupy *dobrze śpiących*. W całej grupie chorych wyższa aktywność choroby związana była z wyższym nasileniem zaburzeń snu. Dodatkowo w analizie regresji wielorakiej aktywność choroby była statystycznie istotną niezależną determinantą gorszej jakości snu, zarówno w modelu klinicznym, jak również w modelu całościowym przy uwzględnieniu wszystkich istotnych zmiennych (tabela 20). Obserwacje te są zbieżne z wynikami większości autorów badających zaburzenia snu w SLE [28, 59, 64, 131, 201]. W jednym z badań z wykorzystaniem oceny polisomnograficznej aktywność choroby była związana ze zmniejszeniem wydajności snu i ilości snu wolnofalowego, fragmentacją snu, a także ze zwiększeniem liczby wybudzeń i intruzji alfa [201]. Mirbagher i wsp. wykazali również, podobnie jak prezentowane badanie, że aktywność choroby może wpływać na wydłużenie latencji snu [133]. Niektórzy badacze uzyskali jednak nieco odmienne wyniki [32, 73, 97]. W badaniu Kasitanona i wsp. nie wykazano zależności pomiędzy aktywnością choroby a jakością snu w SLE [97]. Można to jednak wiązać z niską aktywnością choroby oraz małym natężeniem dolegliwości bólowych chorych na SLE w cytowanym badaniu [97]. Iaboni i wsp., pomimo iż stwierdzili wiele polisom-



nograficznych zmian w przebiegu snu u chorych na SLE, również nie znaleźli korelacji jakości snu z aktywnością choroby. Jednak zarówno grupa badana jak i kontrolna w tym badaniu były mało liczne [73]. Należy więc przypuszczać, iż aktywność choroby podstawowej może odgrywać ważną rolę w generowaniu zaburzeń snu u chorych na SLE. W badaniach bazujących na eksperymentalnych modelach zwierzęcych wykazano, iż wraz ze wzrostem aktywności choroby nasilały się zaburzenia architektury snu [152]. Jednak pomimo silnego związku aktywności choroby z jakością snu nie wykazano w prezentowanym badaniu, aby zaburzenia immunologiczne (niski poziom składników C3 i C4 dopełniacza, obecność specyficznych przeciwciał przeciwdądrowych) były częstsze w grupie osób *źle śpiących* (tabela 15). Podobne wyniki odnośnie obecności specyficznych przeciwciał uzyskali niektórzy autorzy [97]. Zła jakość snu nie wydaje się być związana z zaburzeniami immunologicznymi ocenianymi w obecnym badaniu. Istotną rolę mogą natomiast odgrywać cytokiny wydzielane podczas zaostrzenia choroby, które jak wiadomo odgrywają również ważną rolę w regulacji snu, a niektóre z nich (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) zaliczane są do tzw. czynników snu [77, 103, 104, 205]. Ze względu na przyjętą metodologię badania, nie oceniano tych zmiennych w prezentowanej pracy. Dodatkowo istotną rolę mogą odgrywać występujące przy zaostrzeniu choroby objawy, takie jak np. bóle stawów, głowy, zaburzenia oddychania, potliwość, kołatanie serca [64, 59]. W obecnym badaniu stwierdzono również znamienne częstsze ich występowanie w grupie chorych na SLE (tabela 9). Wpływ na jakość snu mogą mieć również inne czynniki związane z aktywnością choroby takie, jak stosowanie leków immunosupresyjnych (w tym większych dawek glikokortykosteroidów) czy nasilająca się w zaostrzeniach SLE niesprawność, a przez to ograniczona aktywność fizyczna. W niektórych badaniach wykazano także częstsze występowanie objawów depresyjnych w czasie zaostrzenia choroby [92, 193, 214]. Wydaje się, że wszystkie wyżej wymienione czynniki, bezpośrednio lub pośrednio związane z aktywnością choroby, mogą nasilać zaburzenia snu.

W prezentowanym badaniu stwierdzono korelację pomiędzy stopniem uszkodzenia narządów a jakością snu. Gorszą jakość snu wykazywali chorzy z wyższym wskaźnikiem uszkodzenia narządowego. Jednakże wskaźnik ten nie różnicował sposób istotny podgrup *dobrze* i *źle śpiących* pacjentów z SLE (tabela 13). Nie okazał się on istotny także w analizie regresji. Podobne wyniki uzyskali niektórzy autorzy [32]. Jednak wyniki innych autorów są niejednoznaczne. Hanan i wsp. na małej grupie chorych wykazali, iż wskaźnik uszkodzenia narządów (średnia 0,97) był istotną zmienną determinującą jakość snu zarówno w korelacji dwuwymiarowej jak i w modelach regresji wielorakiej [64]. W badaniach Kasitanona i wsp. oraz Mirbagher i wsp. nie wykazano istotnego wpływu wskaźnika SLICC/ACR DI na jakość snu, być może dlatego, że średnia jego wartość była niska (odpowiednio 0,25 i 0,49) [97, 133]. Natomiast w badaniu Chandrasekhary i wsp., pomimo podobnego do prezentowanego badania poziomu wskaźnika uszkodzenia narządów, również nie wykazano znaczącej jego

korelacji z zaburzeniami snu [28]. Jednak zarówno nasilenie choroby jak i nasilenie zaburzeń snu u tych pacjentów uczestniczących we wspomnianym badaniu były mniejsze, grupa badana była znacznie młodsza, a średni czas trwania choroby znacznie krótszy niż w obecnym badaniu.

W niniejszym badaniu wykazano znamiennej korelację pomiędzy czasem trwania choroby a jakością snu (tabela 17). Im dłużej choroba trwała tym pacjenci deklarowali bardziej nasilone zaburzenia snu, szczególnie krótszy całkowity czas snu i gorszą wydajność snu. Podgrupy chorych *dobrze* i *źle śpiących* nie różniły się jednak istotnie w zależności od czasu trwania choroby. Nie stwierdzono również istotnego wpływu czasu trwania choroby na jakość snu w modelu klinicznym i całościowym regresji. Najpewniej czas trwania choroby wpływa jedynie pośrednio na jakość snu. Uszkodzenia narządowe wskutek trwania choroby oraz stosowanego leczenia z biegiem czasu nasilają się. Progresa zmian narządowych wiązać się może m.in. z wyższą częstością objawów depresji. W badaniu natomiast wykazano, że zarówno wskaźnik uszkodzenia narządów w przebiegu SLE jak i depresja, mają wyraźny wpływ na jakość snu.

W prezentowanym badaniu stwierdzono istotny wpływ dolegliwości bólowych na jakość snu chorych na SLE. Pacjenci z grupy badanej mieli bardziej nasilone dolegliwości bólowe niż osoby zdrowe. Dolegliwości bólowe były również bardziej nasilone w podgrupie *źle śpiących* w porównaniu do *dobrze śpiących* chorych na SLE. Wykazano korelację pomiędzy nasileniem dolegliwości bólowych a zaburzeniami snu mierzonymi za pomocą kwestionariusza PSQI. Również w kilku innych badaniach u chorych na SLE potwierdzono zależność między dolegliwościami bólowymi a jakością snu [28, 32, 64, 97, 133, 195, 210]. Godnym podkreślenia jest fakt, iż zależność między bólem, zarówno ostrym jak i przewlekłym a zaburzeniami snu może być dwukierunkowa [1]. Z jednej strony ból powoduje trudności w zaśnięciu, utrzymaniu snu, powoduje fragmentację snu czy poczucie braku regeneracji. Z drugiej strony deprywacja snu, szczególnie snu wolnofalowego, powoduje zwiększenie zgłaszanych dolegliwości bólowych [82, 113]. Problemy ze snem zwiększają ryzyko wystąpienia w przyszłości przewlekłego bólu, a dobry sen zwiększa szansę ustąpienia przewlekłego bólu z biegiem czasu [42]. U osób chorych na SLE powyższa dwukierunkowa zależność może być dodatkowo modulowana poprzez współwystępujące czynniki takie, jak zaburzenia psychiczne (lęk, depresja), zmęczenie, aktywność układu immunologicznego czy zaburzenia ogólnoustrojowe [149, 196].

Po przeanalizowaniu wpływu leczenia SLE na jakość snu, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w podgrupach *dobrze* i *źle śpiących* chorych w przyjmowaniu glikokortykosteroidów, hydroksychlorochiny, cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu czy metrotrexatu (tabela 14). Chorzy z obu podgrup przyjmowali podobną dobową dawkę glikokortykosteroidów w przeliczeniu na prednizon. Znamienne różnica dotyczyła jedynie stosowania azatiopryny. Wśród pacjentów z prawidłowym wynikiem kwestionariusza PSQI jedynie jedna osoba (3,5%) przyjmowała azatioprynę, w porównaniu do 11 pa-

cjentów (22%) z nieprawidłowym wynikiem. Podobny wynik zaobserwowali Palagini i wsp. W cytowanym badaniu ani jeden z 28 pacjentów z dobrą jakością snu nie przyjmował azatiopryny, w przeciwieństwie do 7 z 53 (13%) chorych ze złą jakością snu [150]. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac dotyczących wpływu azatiopryny na jakość snu u chorych na SLE. Jedynie w badaniu dotyczącym chorych na miastenię stosowanie azatiopryny wyraźnie zwiększało zaburzenia snu nocnego, a dokładniej – zaburzenia oddychania w czasie snu. Mechanizm generowania tych zaburzeń przez azatioprynę nie jest znany [224]. Wyniki prezentowanego badania odnośnie wpływu terapii są zgodne z większością prac innych autorów, z tym że oceniano głównie przyjmowanie jedynie glikokortykosteroidów [59, 73, 97, 131, 133, 150, 195]. Związek zaburzeń snu z dawką przyjmowanych glikokortykosteroidów u chorych na SLE stwierdzono tylko w jednym badaniu [32].

W prezentowanym badaniu dokonano także oceny wybranych czynników psychologicznych mogących mieć wpływ na zaburzenia snu. Na podstawie Inwentarza Depresji Becka depresję stwierdzono u ponad 50% chorych, przy czym u połowy tych osób zaobserwowano co najmniej średnie nasilenie objawów depresyjnych (rycina 14). Stwierdzono również większe nasilenie objawów depresyjnych w grupie chorych na SLE w porównaniu do osób zdrowych oraz w podgrupie chorych na SLE *źle śpiących* w stosunku do *dobrze śpiących*. Warty podkreślenia jest fakt, iż pomimo stwierdzenia objawów depresyjnych u co drugiej osoby chorej na SLE, jedynie 15% pacjentów przyjmowało leki przeciwd depresyjne. W analizie regresji wielorakiej zaburzenia depresyjne były statystycznie istotne w modelu psychologicznym, oceniającym wpływ depresji i lęku, przy uwzględnieniu czynników demograficznych. Jednak w modelu całościowym (wszystkie istotne czynniki) nie stwierdzono już statystycznej istotności. Podobne wnioski wysnuli również inni autorzy. W badaniach z zastosowaniem różnych testów przesiewowych, depresję stwierdzano u 30 do 75% chorych [28, 64, 116, 150]. W większości badań z udziałem pacjentów z SLE wykazano związek depresji ze złą jakością snu [28, 32, 64, 97, 131, 133, 150, 195]. Uważa się, że powiązanie depresji z zaburzeniami snu u osób z SLE może mieć związek ze zmniejszoną aktywnością serotonergiczną. Serotonina zaś odgrywa ważną rolę w regulacji rytmu snu-czuwania [1]. Polimorfizm genu transportera serotoniny zmniejszający jej zwrotny wychwyt, jest związany ze wzrostem ryzyka rozwoju bezsenności i depresji, w odpowiedzi na stres [106]. Natomiast nieprawidłowe funkcjonowanie receptorów dla serotoniny i 5-hydroksytryptaminy (5-HT) może brać udział w patogenezie przewlekłych chorób zapalnych, takich jak twardzina układowa, reumatoidalne zapalenie stawów czy właśnie SLE [1]. Wydaje się, że poszukiwanie mechanizmu współwystępowania zaburzeń snu i depresji w SLE stanowić powinno przedmiot przyszłych badań.

W badaniu niniejszym stwierdzono wyższe nasilenie objawów lękowych u chorych na SLE w porównaniu do grupy osób zdrowych oraz w podgrupie chorych na SLE *źle śpiących* w porównaniu do chorych z dobrą jakością snu



(rycina 15 i 16; tabela 13). Bardziej nasilone zaburzenia snu związane były z podwyższonym poziomem zarówno lęku-stanu jak i lęku-cechy (tabela 17). Jednakże w analizie regresji wielorakiej nie uwidoczniło znaczącego udziału lęku. W modelu psychologicznym regresji znaczący wpływ miała jedynie depresja, w modelu całościowym – tylko aktywność choroby. Wyniki innych autorów nie są jednoznaczne. Podobne wyniki do prezentowanej dysertacji stwierdziła większość autorów badających zagadnienia dotyczące lęku i jakości snu [97, 133, 195]. Natomiast Palagini i wsp. nie potwierdzili takiej zależności [150]. Wydaje się, iż zależność zaburzeń lękowych i jakości snu jest złożona. W wielu badaniach stwierdzono korelację pomiędzy nasileniem objawów lęku a aktywnością SLE, statusem socjoekonomicznym, jakością życia i depresją [98, 193, 226]. Jak wykazano wyżej, aktywność choroby i depresja są jednymi z najważniejszych czynników wpływających na jakość snu, co potwierdzają również inni autorzy [28, 133]. Badania dotyczące zaburzeń lękowych i ich wpływu na jakość snu w SLE są jednak wciąż nieliczne.

Kolejnym problemem poruszonym w obecnej pracy było określenie zależności między nasileniem senności i zmęczenia a jakością snu wśród chorych na SLE. Senność w ciągu dnia była znamiennej bardziej nasiloną u chorych na SLE niż w grupie osób zdrowych. Częściej też w tej grupie stwierdzano patologiczne nasilenie senności (rycina 10). Pomimo tego nie wykazano związku nasilenia senności dziennej z jakością snu osób chorych na SLE, a podgrupy *dobrze* i *źle śpiących* pacjentów nie różniły się poziomem senności. Podobny wynik uzyskali Mesquita i wsp. [131]. Patologiczna nadmierna senność, stwierdzona w tym badaniu u 30% chorych, nie była związana ani z jakością snu ocenianą kwestionariuszem PSQI, ani z aktywnością choroby [131]. W prezentowanym badaniu również nie wykazano korelacji nasilenia senności dziennej z aktywnością choroby, stopniem uszkodzenia narządów, nasileniem dolegliwości bólowych czy z dawką przyjmowanych glikokortykosteroidów. Wykazano natomiast związek senności z nasileniem depresji, lęku oraz zmęczenia (tabela 19).

Analiza wyników dotyczących nasilenia zmęczenia, ocenianego za pomocą skali FSS, pozwala stwierdzić, iż było ono znacznie wyższe w grupie chorych na SLE niż w grupie osób zdrowych (rycina 12). Co więcej, zmęczenie istotnie klinicznie stwierdzono u ponad połowy chorych na SLE w przeciwieństwie do 23% osób zdrowych. Zmęczenie było również znamiennej bardziej nasiloną w podgrupie chorych *źle śpiących* i wiązało się z gorszą jakością snu. Godnym uwagi wydaje się fakt, iż w badaniu niniejszym stwierdzono korelację pomiędzy złą jakością snu a nasileniem zmęczenia, natomiast nie wykazano związku z sennością dzienną (tabela 19). Należy mieć na uwadze, iż pojęcia „nadmierna senność dzienna” i „zmęczenie” mogą być różnie rozumiane przez osoby badane, a niekiedy uważane za tożsame. Być może wyraźne zdefiniowanie tych pojęć wykluczyłoby wątpliwości. Oba stany powodują obniżenie aktywności dziennej, pogorszenie koncentracji, pamięci czy wywołują obniżenie nastroju [131]. Być może część osób łączy powszechnie występujące u chorych na SLE permanent-

ne zmęczenie, będące głównym problemem funkcjonowania dziennego, z uczuciem nadmiernej senności. Patogeneza zmęczenia w SLE jest wieloczynnikowa, a jednym z ważnych elementów sprawczych mogą być zaburzenia snu. W badaniu Tencha i wsp. wśród 120 chorych na SLE ponad 80% zgłaszało zmęczenie istotne klinicznie, natomiast 60% - zaburzenia snu. Autorzy wykazali korelację pomiędzy zmęczeniem a niską jakością snu [195]. Ponadto inni autorzy wykazali, iż pierwotne zaburzenia snu występowały częściej u chorych na SLE odczuwających zmęczenie, ale nie nadmierną senność dzienną, ocenianą zarówno skalą ESS jak i za pomocą testu wielokrotnej latencji snu [73]. Uważa się, że związek zaburzeń snu nocnego i zmęczenia w ciągu dnia może wynikać z zaburzonego rytmu wydzielania IL-6 i TNF- $\alpha$  [1]. Wówczas u osób z zaburzeniami snu w porównaniu do osób zdrowych poziom IL-6 jest wyższy w ciągu nocy, a poziom TNF- $\alpha$  wyższy w ciągu dnia. Nie jest jasne jednak, czy zaburzenia wydzielania IL-6 i TNF- $\alpha$ , obserwowane u chorych na SLE, odpowiadają za częstsze zaburzenia snu i nasilone zmęczenie dzienne u tych chorych [1].

Jednym z głównych celów niniejszej pracy była próba zdefiniowania czynników, które warunkowałyby zaburzenia snu u pacjentów z SLE (tabela 20). W przeprowadzonej analizie regresji wielorakiej stwierdzono, iż najbardziej istotnymi, niezależnymi determinantami jakości snu były: aktywność fizyczna, nasilenie dolegliwości bólowych i aktywności SLE (w modelu klinicznym) oraz nasilenie objawów depresyjnych (w modelu psychologicznym). W całościowym modelu regresji, z wykorzystaniem wszystkich istotnych zmiennych, jedynie nasilenie aktywności choroby znamienne było związane z jakością snu. Stworzony całościowy model, wykorzystujący najważniejsze analizowane zmienne, wyjaśnia w około 44% przyczyny złej jakości snu. Podobne modele były tworzone również przez innych autorów. Zbliżone wyniki uzyskali Chandrasekhara i wsp. oraz Hanan i wsp., przy czym w drugim przypadku w pełnym modelu oprócz aktywności SLE znamienne był również udział wskaźnika SLICC ARC/DI [28, 64]. W innych badaniach wykazano natomiast, iż najważniejszą determinantą jakości snu była depresja [32, 97]. W badaniu Palaginięgo i wsp. z zastosowaniem regresji logistycznej, depresja zwiększała ryzyko wystąpienia zaburzeń snu ponad 4-krotnie. Natomiast w badaniach Viny i wsp. żadna zmienna nie była statystycznie istotna [210]. Jednak pełny model w tym badaniu wyjaśniał jedynie 28% zmienności jakości snu.

Podsumowując, zła jakość snu wśród pacjentów chorych na SLE jest zjawiskiem powszechnym. W tej grupie chorych stwierdzono zarówno wydłużenie czasu oczekiwania na sen jak i wydłużenie czasu spędzonego w łóżku. Dodatkowo pacjenci zgłaszali częste wybudzenia w nocy m.in. wskutek dolegliwości bólowych czy problemów z oddychaniem. Wiązało się to również z pogorszeniem wydajności snu. Chorzy na SLE znacznie częściej zgłaszali objawy związane z bezsennością i zespołem niespokojnych nóg. Znaczącym problemem były również parasomnie, których liczba i częstość znacznie przewyższała występo-

---

wanie tych zaburzeń w populacji ogólnej. Za gorszą jakość snu u chorych na SLE odpowiadała przede wszystkim aktywność choroby, w tym szczególnie dolegliwości bólowe. Natomiast stwierdzane zaburzenia immunologiczne (poziom składników dopełniacza, obecność specyficznych przeciwciał przeciwjądrowych) nie miały tak istotnego wpływu. Wśród innych istotnych czynników determinujących złą jakość snu należy wymienić zaburzenia psychiczne - depresję i lęk - znacznie częściej stwierdzane u chorych na SLE niż w populacji ogólnej. Być może skuteczniejsze wykrywanie zaburzeń snu i zaburzeń psychicznych w tej grupie chorych poprzez przesiewowe badania testowe pozwoliłoby na wczesne włączenie odpowiedniego leczenia, a przez to na poprawę jakości snu. Ze względu na nieliczne prace dotyczące zaburzeń snu w tej grupie chorych wskazane są dalsze badania w celu lepszego zrozumienia charakterystyki i patogenyzy tych zaburzeń.

## 6 WNIOSKI

1. Chorzy na toczeń rumieniowaty układowy częściej zgłaszali zaburzenia snu w porównaniu do grupy kontrolnej. U prawie dwóch trzecich chorych stwierdzono złą jakość snu. Bezsenność, parasomnie oraz zespół niespokojnych nóg występowały częściej u chorych na toczeń rumieniowaty układowy niż w grupie osób zdrowych.
2. U chorych na toczeń rumieniowaty układowy stwierdzono m.in. wydłużenie latencji snu, wydłużenie czasu spędzanego w łóżku oraz pogorszenie wydajności snu, w porównaniu do osób zdrowych. Całkowity czas snu był podobny w obu grupach.
3. U chorych na toczeń rumieniowaty układowy występowały liczne objawy zakłócające sen nocny, w tym szczególnie częste budzenie się w nocy, dolegliwości bólowe oraz zaburzenia oddychania podczas snu.
4. Czynniki związane z złą jakością snu były: nasilenie aktywności tocznia, dolegliwości bólowe, mała aktywność fizyczna oraz objawy depresyjne i lękowe.

---

**7 PIŚMIENICTWO**

1. Abad V.C., Sarinas P.S., Guilleminault C.: Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev.* 2008, 12, 3, 211-228. doi:10.1016/j.smrv.2007.09.001.
2. Abu-Shakra M., Novack V.: Mortality and multiple causes of death in systemic lupus erythematosus – role of the death certificate. *J Rheumatol.* 2012, 39, 3, 458-460.
3. Allen R., Oertel W., Walters A., Benes H., Schollmayer E., Grieger F., Moran K., Kohlen R.: Relation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale with the Clinical Global Impression severity scale, the restless legs syndrome 6-item questionnaire, and the restless legs syndrome-quality of life questionnaire. *Sleep Med.* 2013, 14, 12, 1375-1380. doi:10.1016/j.sleep.2013.09.008.
4. Allen R.P., Bharmal M., Calloway M.: Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord.* 2011, 26, 1, 114-120.
5. Allen R.P., Picchietti D.L., Garcia-Borreguero D., Ondo W.G., Walters A.S., Winkelman J.W., Zucconi M., Ferri R., Trenkwalder C., Lee H.B.; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014, 15, 8, 860-873. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025.
6. Arellanes-Licea E., Caldelas I., De Ita-Pérez D., Díaz-Muñoz M.: The circadian timing system: a recent addition in the physiological mechanisms underlying pathological and aging processes. *Aging Dis.* 2014, 5, 6, 406-418. doi:10.14336/AD.2014.0500406.
7. Arend W.P., Gabay C.: Cytokines in the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004, 30, 1, 41-67.
8. Aserinsky E., Kleitman N.: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science.* 1953, 118, 3062, 273-274.
9. Aurora R.N., Kristo D.A., Bista S.R., Rowley J.A., Zak R.S., Casey K.R., Lamm C.I., Tracy S.L., Rosenberg R.S.; American Academy of Sleep Medicine.: The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep.* 2012, 35, 8, 1039-1062.
10. Avidan A.Y., Kaplish N.: The parasomnias: epidemiology, clinical features, and diagnostic approach. *Clin Chest Med.* 2010, 31, 2, 353-370. doi: 10.1016/j.ccm.2010.02.015.
11. Avidan A.Y., Zee P.C.: *Podręcznik medycyny snu.* Warszawa : Medipage, 2007. ISBN 978-83-89769-50-3

12. Ayas N.T., White D.P., Manson J.E., Stampfer M.J., Speizer F.E., Malhotra A., Hu F.B.: A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2003, 163, 2, 205-209.
13. Backhaus J., Junghanns K., Broocks A., Riemann D., Hohagen F.: Test-retest reliability and validity of the pittsburgh sleep quality index in primary insomnia. *J Psychosom Res*, 2002, 53, 3, 737-740.
14. Badzio-Jagiello H., Nowicki Z., Jakitowicz J., Majkowicz M.: Kwestionariusz zaburzeń snu u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi - ocena psychometryczna. W: Nowicki Z., Szelenberger W. (red.): Zaburzenia snu. Diagnostyka i leczenie - wybrane zagadnienia. Kraków : Biblioteka Psychiatrii Polskiej, 1999. ISBN: 83-86826-30-4.
15. Barrett O., Abramovich E., Dreihier J., Novack V., Abu-Shakra M.: Mortality due to sepsis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2014, 16, 10, 634-635.
16. Bastien C.H., Vallieres A., Morin C.M.: Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001, 2, 4, 297-307.
17. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961,4, 561-571.
18. Benington J.H., Heller H.C.: Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol.* 1995, 45, 4, 347-360.
19. Boardman H.F., Thomas E., Millson D.S., Croft P.R.: Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache.* 2005, 45, 6, 657-669.
20. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B., Caron D., Chang C.H.: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992, 35, 6, 630-640.
21. Borbély A.A.: A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982, 1, 3, 195-204.
22. Borchers A.T., Keen C.L., Shoenfeld Y., Gershwin M.E.: Surviving the butterfly and the wolf: Mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004, 3, 6, 423-453.
23. Boutrel B., and Koob G.F.: What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep.* 2004;27:1181-1194.
24. Briancçon-Marjollet A., Weiszenstein M., Henri M., Thomas A., Godin-Ribuot D., Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr.* 2015, 7, 25. doi:10.1186/s13098-015-0018-3.
25. Brum M.C., Filho F.F., Schnorr C.C., Bottega G.B., Rodrigues T.C.: Shift work and its association with metabolic disorders. *Diabetol Metab Syndr.* 2015, 7, 45. doi:10.1186/s13098-015-0041-4.

26. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk TH Berman S.R., Kupfer D.J.: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989, 28, 2, 193-213.
27. Carpenter J.S., Andrykowski M.A.: Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *J Psychosom Res.* 1998, 45, 1, 5-13.
28. Chandrasekhara P.K., Jayachandran N.V., Rajasekhar L., Thomas J., Nar-simulu G.: The prevalence and associations of sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2009, 19, 4, 407-415. doi: 10.1007/s10165-009-0185-x.
29. Chervin R.D., Aldrich M.S., Pickett R., Guilleminault C.: Comparison of the results of the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test. *J Psychosom Res.* 1997, 42, 2, 145-155.
30. Coelho F.M., Pradella-Hallinan M., Alves G.R., Bittencourt L.R., Pedrazzoli Neto M., Moreira F., Tufik S.: A study of T CD4, CD8 and B lymphocytes in narcoleptic patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007, 65, 2B, 423-427.
31. Cook R.J., Gladman D.D., Pericak D., Urowitz M.B.: Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol.* 2000, 27, 8, 1892-1895.
32. Costa D.D., Bernatsky S., Dritsa M., Clarke A.E., Dasgupta K., Keshani A., Pineau C.: Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005, 53, 2, 272-278.
33. Da Costa D., Zummer M., Fitzcharles M.A.: Determinants of sleep problems in patients with spondyloarthritis. *Musculoskeletal Care.* 2009, 7, 3, 143-161. doi:10.1002/msc.155.
34. Danchenko N., Satia J.A., Anthony M.S.: Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006, 15, 5, 308-318.
35. Dean S.D., Tyrell-Price J., Crawley E., Isenberg D.A.: Cytokines and systematic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000, 59, 4, 243-251.
36. Dement W., Kleitman N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957, 9, 4, 673-690.
37. Doi Y., Minowa M.: Gender differences in excessive daytime sleepiness among Japanese workers. *Soc Sci Med.* 2003, 56, 4, 883-894.
38. Drake C., Roehrs T., Shambroom J., Roth T.: Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *J Clin Sleep Med.* 2013, 9, 11, 1195-1200. doi:10.5664/jcsm.3170.
39. Dusek P., Jankovic J., Le W.: Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2012, 46, 1, 1-18. doi:10.1016/j.nbd.2011.12.054.
40. Falup-Pecurariu C., Duca L., Moarcas M.: High prevalence of restless legs syndrome in systemic lupus erythematosus. *Sleep Medicine* 2013, 14, supl 1, e118 doi:10.1016/j.sleep.2013.11.263



41. Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Liao D., Shaffer M.L., Vela-Bueno A., Basta M., Bixler E.O.: Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012, 60, 4, 929-935. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268.
42. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T.: The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013, 14, 12, 1539-1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007.
43. Fleetham J.A., Fleming J.A.: Parasomnias. *CMAJ* 2014, 186, 8, E273-280. doi:10.1503/cmaj.120808.
44. Floyd R.A., Krueger J.M.: Diurnal variation of TNF $\alpha$  in the rat brain. *Neuroreport*. 1997, 8, 4, 915-918.
45. Freedom T.: Headaches and sleep disorders. *Dis Mon*. 2015, 61, 6, 240-248. doi:10.1016/j.disamonth.2015.03.008.
46. Fuller P.M., Gooley J.J., Saper C.B.: Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006, 21, 6, 482-493.
47. Gallopin T., Luppi P.H., Cauli B., Urade Y., Rossier J., Hayaishi O., Lambolez B., Fort P.: The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience*. 2005, 134, 4, 1377-1390.
48. Garfinkel D., Zorin M., Wainstein J., Matas Z., Laudon M., Zisapel N.: Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011, 4, 307-317. doi:10.2147/DMSO.S23904.
49. Gellis L.A., Park A., Stotsky M.T., Taylor D.J.: Associations between sleep hygiene and insomnia severity in college students: cross-sectional and prospective analyses. *Behav Ther*. 2014, 45, 6, 806-816. doi: 10.1016/j.beth.2014.05.002.
50. George C.F.: Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007, 176, 10, 954-956.
51. Gilliland M.A., Bergmann B.M., Rechtschaffen A.: Sleep deprivation in the rat: VIII. High EEG amplitude sleep deprivation. *Sleep*. 1989, 12, 1, 53-59.
52. Gladman D., Ginzer E., Goldsmith C., Fortin P., Liang M., Urowitz M., Bacon P., Bombardieri S., Hanly J., Hay E., Isenberg D., Jones J., Kalunian K., Maddison P., Nived O., Petri M., Richter M., Sanchez-Guerrero J., Snaith M., Sturfelt G., Symmons D., Zoma A.: The development and the initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index for SLE. *Arthritis Rheum*. 1996, 39, 3, 363-369.
53. Gladman D.D., Urowitz M.B., Kagal A., Hallett D.: Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000, 27, 2, 377-379.



54. Glidewell R.N., McPherson Botts E., Orr W.C.: Insomnia and Anxiety: Diagnostic and management Implications of Complex Interactions. *Sleep Med Clin*. 2015, 10, 1, 93-99. doi:10.1016/j.jsmc.2014.11.008.
55. Goulart L.I., Delgado Rodrigues R.N., Prieto Peres M.F.: Restless legs syndrome and pain disorders: what's in common? *Curr Pain Headache Rep*. 2014, 18, 11, 461. doi:10.1007/s11916-014-0461-0.
56. Greenwood K.M., Lederman L., Lindner H.D.: Self-reported sleep in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008, 27, 9, 1147-1151. doi:10.1007/s10067-008-0884-2.
57. Griffiths B., Mosca M., Gordon C.: Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005, 19, 5, 685-708.
58. Griffiths M.F., Peerson A.: Risk factors for chronic insomnia following hospitalization. *J Adv Nurs*. 2005, 49, 3, 245-252.
59. Gudbjörnsson B., Hetta J.: Sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus: A questionnaire-based study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000, 19, 5, 509-514.
60. Guilleminault C., Abad V.C.: Obstructive sleep apnea syndromes. *Med Clin North Am*. 2004, 88, 3, 611-630.
61. Hajduk A., Nowicka-Sauer K., Smoleńska Ż., Czuszyńska Z., Zdrojewski Z.: Prevalence and correlates of suicidal thoughts in patients with neuropsychiatric lupus. *Lupus*. 2015. pii:0961203315603136 (w druku)
62. Hajduk A., Smoleńska Ż., Nowicka-Sauer K., Zdrojewski Z.: Zespoły neuropsychiatryczne u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia*. 2012, 50, 6, 493-500. doi: 10.5114/reum.2012.32433.
63. Haley P.P.: The aetiology of morning headaches. *Headache*. 2000, 40, 410-411.
64. Hanan A. kotb, Rady H.M., Ghanim D.H.: Sleep disturbance in female patients with systemic lupus erythematosus and its relation to disease parameters The Egyptian Rheumatologist. 2013, 35, 3, 127-132. doi:10.1016/j.ejr.2013.02.003
65. Hasler G., Buysse D.J., Klaghofer R., Gamma A., Ajdacic V., Eich D., Rössler W., Angst J.: The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*. 2004, 27, 4, 661-666.
66. Hassan N., Pineau C.A., Clarke A.E., Vinet E., Ng R., Bernatsky S.: Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol*. 2011, 38, 5, 874-876. doi:10.3899/jrheum.101039.
67. Hauri P.: Sleep hygiene. W: Hauri P. (red.): The sleep disorders (Current concepts). Kalamazoo : The Upjohn Company, 1977, s. 21-35.
68. Heller H.C.: Temperature, thermoregulation, and sleep. W: Kryger, M.H., Roth T., Dement W.C. (red.): Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005 s. 292–304. ISBN 0721607977

69. Hochberg M.C.: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997, 40, 9, 1725.
70. Hornyak M., Feige B., Riemann D., Voderholzer U.: Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev.* 2006, 10, 3, 169-177.
71. Hsiao Y.H., Chen Y.T., Tseng C.M., Wu L.A., Lin W.C., Su V.Y., Perng D.W., Chang S.C., Chen Y.M., Chen T.J., Lee Y.C., Chou K.T.: Sleep disorders and increased risk of autoimmune diseases in individuals without sleep apnea. *Sleep.* 2015, 38, 4, 581-586. doi:10.5665/sleep.4574.
72. Huang Y., Mai W., Cai X., Hu Y., Song Y., Qiu R., Wu Y., Kuang J.: The effect of zolpidem on sleep quality, stress status, and nondipping hypertension. *Sleep Med.* 2012, 13, 3, 263-268. doi:10.1016/j.sleep.2011.07.016.
73. Iaboni A., Ibanez D., Gladman D.D., Urowitz M.B., Moldofsky H.: Fatigue in systemic lupus erythematosus: Contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol.* 2006, 33, 12, 2453-2457.
74. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S.: The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester : AASM, 2007.
75. ICD-10: [www.who.int/classifications/icd/en/](http://www.who.int/classifications/icd/en/) (30.11.2015)
76. ICSD: American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Darien : American Academy of Sleep Medicine, 2014. ISBN 9780991543410
77. Imeri L., Opp M.R.: How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2009, 10, 3, 199-210. doi:10.1038/nrn2576.
78. Innes K.E., Selfe T.K., Agarwal P.: Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med.* 2011, 12, 7, 623-634. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.018.
79. International Restless Legs Study Group. IRLSSG diagnostic criteria for RLS, 2012. [www.irlssg.org](http://www.irlssg.org) (30.11.2015)
80. Irish L.A., Kline C.E., Gunn H.E., Buysse D.J., Hall M.H.: The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev.* 2015, 22, 23-36. doi: 10.1016/j.smr.2014.10.001.
81. Irwin M., McClintick J., Costlow C., Fortner M., White J., Gillin J.C.: Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J.* 1996, 10, 5, 643-653.
82. Irwin M.R., Olmstead R., Carrillo C., Sadeghi N., Fitzgerald J.D., Ranganath V.K., Nicassio P.M.: Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *Sleep.* 2012, 35, 4, 537-543. doi:10.5665/sleep.1742.
83. Irwin M.R., Wang M., Campomayor C.O., Collado-Hidalgo A., Cole S.: Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006, 166, 16, 1756-1762.

84. Isenberg D.A., Manson J.J., Ehrenstein M.R., Rahman A.: Fifty years of anti-dsDNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology*. 2007, 46, 7, 1052-1056.
85. Iverson G.L.: Psychopathology associated with systemic lupus erythematosus: A methodological review. *Semin Arthritis Rheum*. 1993, 22, 4, 242-251.
86. Iwamoto A., Kawai M., Furuse M., Yasuo S.: Effects of chronic jet lag on the central and peripheral circadian clocks in CBA/N mice. *Chronobiol Int*. 2014, 31, 2, 189-198. doi:10.3109/07420528.2013.837478.
87. Jaehne A., Loessl B., Barkai Z., Riemann D., Hornyak M.: Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Med Rev*. 2009, 13, 5, 363-377. doi:10.1016/j.smrv.2008.12.003.
88. Jakitowicz J., Sauer-Nowicka K., Wrońska A., Nowicki Z.: Zaburzenia snu w toczeniu rumieniowatym układowym. *Sen*. 2004, 4, 4, 111-115.
89. Johns M.W.: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991, 14, 6, 540-545.
90. Johnson E.O., Roth T., Breslau N.: The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res*. 2006, 40, 8, 700-708.
91. Julian L.J.: Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011, 63, S11, S467-472. doi:10.1002/acr.20561.
92. Jung J.Y., Nam J.Y., Kim H.A., Suh C.H.: Elevated Salivary Alpha-Amylase Level, Association Between Depression and Disease Activity, and Stress as a Predictor of Disease Flare in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015, 94, 30, e1184. doi:10.1097/MD.0000000000001184.
93. Kalak N., Gerber M., Kirov R., Mikoteit T., Yordanova J., Pühse U., Holsboer-Trachsler E., Brand S.: Daily morning running for 3 weeks improved sleep and psychological functioning in healthy adolescents compared with controls. *J Adolesc Health*. 2012, 51, 6, 615-622. doi:10.1016/j.jadohealth.2012.02.020.
94. Kales J.D., Kales A., Soldatos C.R., Caldwell A.B., Charney D.S., Martin E.D.: Night terrors. Clinical characteristics and personality patterns. *Arch Gen Psychiatry*. 1980, 37, 12, 1413-1417.
95. Kapás L., Krueger J.M.: Tumor necrosis factor-beta induces sleep, fever, and anorexia. *Am J Physiol*. 1992, 263, 3 Pt 2, R703-7.
96. Kapsimalis F., Richardson G., Opp M.R., Kryger M.: Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med*. 2005, 11, 6, 481-484.
97. Kasitanon N., Achsavaleertsak U., Maneeton B., Wangkaew S., Puntana S., Sukitawut W., Louthrenoo W.: Associated factors and psychotherapy on

- sleep disturbances in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013, 22, 13, 1353-1360. doi:10.1177/0961203313507355.
98. Kheirandish M., Faezi S.T., Paragomi P., Akhlaghi M., Gharibdoost F., Shahali A., Fini M.E., Akbarian M.: Prevalence and severity of depression and anxiety in patients with systemic lupus erythematosus: An epidemiologic study in Iranian patients. *Mod Rheumatol*. 2015, 25, 3, 405-409. doi:10.3109/14397595.2014.962241.
  99. Kotagal S.: Parasomnias in childhood. *Sleep Med Rev*. 2009, 13, 2, 157-168. doi:10.1016/j.smrv.2008.09.005.
  100. Kredlow M.A., Capozzoli M.C., Hearon B.A., Calkins A.W., Otto M.W.: The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med*. 2015, 38, 3, 427-449. doi:10.1007/s10865-015-9617-6.
  101. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L., Klauber M.R., Marler M.R.: Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002, 59, 2, 131-136.
  102. Krueger J.M., Obal F.: A neuronal group theory of sleep function. *J Sleep Res*. 1993, 2, 2, 63-69.
  103. Krueger J.M., Obal F.J., Fang J., Kubota T., Taishi P.: The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann NY Acad Sci*. 2001, 933, 211-221.
  104. Krueger J.M.: The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des*. 2008, 14, 32, 3408-3416.
  105. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D.: The fatigue severity scale, application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989, 46, 10, 1121-1123. doi:10.1001/archneur.1989.00520460115022.
  106. Krystal A.D.: Sleep and psychiatric disorders: future directions. *Psychiatr Clin North Am*. 2006, 29, 4, 1115-1130.
  107. Kushida C.A., Bergmann B.M., Rechtschaffen A.: Sleep deprivation in the rat: IV. Paradoxical sleep deprivation. *Sleep*. 1989, 12, 1, 22-30.
  108. Lam G.K., Petri M.: Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2005, 23, 5 S39, S120-S132.
  109. Lanfranchi P.A., Pennestri M.H., Fradette L., Dumont M., Morin C.M., Montplaisir J.: Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2009, 32, 6, 760-766.
  110. Lange T., Perras B., Fehm H.L., Born J.: Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med*. 2003, 65, 5, 831-835.
  111. Lasa L., Ayuso-Mateos J.L., Vazquez-Barquero J.L., Díez-Manrique F.J., Dowrick C.F.: The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord*. 2000, 57, 1-3, 261-265.

112. Lascelles R.G., Mohr P.D., Peart I. Unilateral cataplexy associated with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976, 39, 10, 1023-1026.
113. Lautenbacher S., Kundermann B., Krieg J.C.: Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006, 10, 5, 357-369.
114. Léger D., Bayon V., Ohayon M.M., Philip P., Ement P., Metlaine A., Chennaoui M., Faraut B.: Insomnia and accidents: cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries. *J Sleep Res*. 2014, 23, 2, 143-152. doi: 10.1111/jsr.12104.
115. Léger D., Guilleminault C., Bader G., Lévy E., Paillard M.: Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*. 2002, 25, 6, 625-629.
116. Lemaire B., Geron D., Malaise O., Krzesinski J.M., Ansseau M., Scantamburlo G.: Depression as a common complication of systemic lupus erythematosus. *Rev Med Liege*. 2015, 70, 4, 215-218.
117. Lerang K., Gilboe I.M., Steinar Thelle D., Gran J.T.: Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014, 23, 14, 1546-1552. doi:10.1177/0961203314551083.
118. Leszczyński P., Pawlak-Buś K.: Epidemiologia tocznia rumieniowatego układuowego. W: Majdan M. (red): *Toczeń rumieniowaty układuowy*. Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2015. s. 23-31. ISBN 978-83-7988-007-2
119. Li Y., Zhang X., Winkelman J.W., Redline S., Hu F.B., Stampfer M., Ma J., Gao X.: Association between insomnia symptoms and mortality: a prospective study of U.S. men. *Circulation*. 2014, 129, 7, 737-746. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004500.
120. Liu R.Q., Qian Z., Trevathan E., Chang J.J., Zelicoff A., Hao Y.T., Lin S., Dong G.H.: Poor sleep quality associated with high risk of hypertension and elevated blood pressure in China: results from a large population-based study. *Hypertens Res*. 2015 (w trakcie publikacji) doi:10.1038/hr.2015.98.
121. Løppenthin K., Esbensen B.A., Jennum P., Østergaard M., Tolver A., Thomsen T., Midtgaard J.: Sleep quality and correlates of poor sleep in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015, 34, 12, 2029-2039 doi:10.1007/s10067-015-2875-4.
122. Luca G., Haba-Rubio J., Dauvilliers Y., Lammers G.J., Overeem S., Donjacour C.E., Mayer G., Javidi S., Iranzo A., Santamaria J., Peraita-Adrados R., Hor H., Kutalik Z., Plazzi G., Poli F., Pizza F., Arnulf I., Lecedreux M., Bassetti C., Mathis J., Heinzer R., Jennum P., Knudsen S., Geisler P., Wierzbicka A., Feketeova E., Pfister C., Khatami R., Baumann C., Tafti M.; European Narcolepsy Network: Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res*. 2013, 22, 5, 482-495.

123. Ma N., Dinges D.F., Basner M., Rao H.: How acute total sleep loss affects the attending brain: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Sleep*. 2015, 38, 2, 233-240. doi:10.5665/sleep.4404.
124. Mahowald M.W., Cramer-Bornemann M.A.: NREM Sleep-Arousal Parasomnias. W: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (red.): Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia : Elsevier, 2005, s.889-896. ISBN 97-807-21607-97-9
125. Mak A., Tang C.S., Chan M.F., Cheak A.A., Ho R.C.: Damage accrual, cumulative glucocorticoid dose and depression predict anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2011, 30, 6, 795-803. doi: 10.1007/s10067-010-1651-8.
126. Markov D., Jaffe F., Doghramji K.: Update on parasomnias: a review for psychiatric practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006, 3, 7, 69-76.
127. Martínez-Orozco F.J., Vicario J.L., Villalibre-Valderrey I., De Andrés C., Fernández-Arquero M., Peraita-Adrados R.: Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. *J Sleep Res*. 2014, 23, 4, 414-419. doi:10.1111/jsr.12143.
128. Mayo M.C., Deng J.C., Albores J., Zeidler M., Harper R.M., Avidan A.Y.: Hypocretin Deficiency Associated with Narcolepsy Type I and Central Hypoventilation Syndrome in Neurosarcoidosis of the Hypothalamus. *J Clin Sleep Med*. 2015, 11, 9, 1063-1065. doi: 10.5664/jcsm.5028.
129. McKinley P.S., Ouellette S.C., Winkel G.H.: The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. A proposed model. *Arthritis Rheum*. 1995, 38, 6, 826-834.
130. Meier-Ewert H.K., Ridker P.M., Rifai N., Regan M.M., Price N.J., Dinges D.F., Mullington J.M.: Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 43, 4, 678-683.
131. Mesquita R.C., Coelho de Souza L.N., Carvalhede de Bruin P.F.: Sleep disturbances and prevalence of depression in systemic lupus erythematosus patients receiving intravenous cyclophosphamide *Rev Bras Reumatol [online]*. 2007, 47, 6, 396-400 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042007000600002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000600002) (30.11.2015)
132. Mimeault V., Morin C.M.: Self-help treatment for insomnia: bibliotherapy with and with professional guidance. *J Consult Clin Psychol*. 1999, 67, 4, 511-519.
133. Mirbagher L., Gholamrezaei A., Hosseini N., Sayed Bonakdar Z.: Sleep quality in women with systemic lupus erythematosus: contributing factors and effects on health-related quality of life. *Int J Rheum Dis*. 2014 (w trakcie publikacji) doi:10.1111/1756-185X.12418.
134. Mok C.C., Kwok C.L., Ho L.Y., Chan P.T., Yip S.F.: Life expectancy, standardized, mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases



- in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, 5, 1182-1189. doi:10.1002/art.30277.
135. Morin C.M., Beaulieu-Bonneau S., LeBlanc M., Savard J.: Self-Help treatment for Insomnia: a Randomized Controlled Trial. *Sleep.* 2005, 28, 10, 1319-1327.
136. Morita E., Imai M., Okawa M., Miyaura T., Miyazaki S. A before and after comparison of the effects of forest walking on the sleep of a community-based sample of people with sleep complaints. *Biopsychosoc Med.* 2011, 5, 13. doi:10.1186/1751-0759-5-13.
137. Naylor E., Penev P.D., Orbeta L., Janssen I., Ortiz R., Colecchia E.F., Keng M., Finkel S., Zee P.C.: Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep.* 2000, 23, 1, 87-95.
138. Neuberger G.B.: Measures of Fatigue. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* 2003, 49, S5, S175-S183. doi:10.1002/art.11405.
139. Nishino S., Ripley B., Overeem S., Lammers G.J., Mignot E.: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet.* 2000, 355, 9197, 39-40.
140. Nived O., Jönsen A., Bengtsson A.A., Bengtsson C., Sturfelt G.: High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002, 29, 7, 1398-1400.
141. Nowicki Z., Szelenberger W.: Zaburzenia snu - diagnostyka i leczenie. Wybrane zagadnienia. Kraków : Biblioteka Psychiatrii Polskiej, 1999. ISBN 83-86826-30-4
142. Ohayon M.M., Roth T.: Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2003, 37, 1, 9-15.
143. Ohayon M.M.: Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002, 6, 2, 97-111.
144. Olesińska M.: Toczeń rumieniowaty układowy. W: Majdan M. (red): Toczeń rumieniowaty układowy. Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2015. s. 31-44. ISBN 978-83-7988-007-2
145. Omachi T.A.: Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011, 63, Suppl 11, S287-296. doi: 10.1002/acr.20544.
146. Opp M.R., Born J., Irwin M.: Sleep and the immune system. W: Ader R. (red.): Psychoneuroimmunology. New York : Academic Press, 2006 s.539-578. ISBN 0120885786.
147. Opp M.R.: Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev,* 2005, 9, 5, 355-364.
148. Pablos J.L., del Rincon E., Francisco F., Mateo I.: Narcolepsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993, 20, 2, 375-376.

149. Palagini L., Mosca M., Tani C., Gemignani A., Mauri M., Bombardieri S.: Depression and systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*. 2013, 22, 5, 409-416.
150. Palagini L., Tani C., Bruno R.M., Gemignani A., Mauri M., Bombardieri S., Riemann D., Mosca M.: Poor sleep quality in systemic lupus erythematosus: does it depend on depressive symptoms? *Lupus*. 2014, 23, 13, 1350-1357. doi:10.1177/0961203314540762.
151. Palma B.D., Gabriel Jr A., Colugnati F.A., Tufik S.: Effects of sleep deprivation on the development of autoimmune disease in an experimental model of systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006, 291, 5, R1527-1532.
152. Palma B.D., Tufik S.: Increased disease activity is associated with altered sleep architecture in an experimental model of systemic lupus erythematosus. *Sleep*. 2010, 33, 9, 1244-1248.
153. Palmblad J., Pertrini B., Wasserman J., Kerstedt T.A.: Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med*. 1979, 41, 4, 273-278.
154. Parnowski T., Jernajczyk W.: Inwentarz Depresji Becka w ocenie nastroju osób zdrowych i chorych na choroby afektywne. *Psychiatr Pol*. 1977, 11, 417-421.
155. Parthasarathy S., Vasquez M.M., Halonen M., Bootzin R., Quan S.F., Martinez F.D., Guerra S.: Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med*. 2015, 128, 3, 268-275. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.015.
156. Pawlak-Buś K., Leszczyński P.: Ocena aktywności i trwałych uszkodzeń u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. W: Majdan M. (red.): *Toczeń rumieniowaty układowy*. Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2015. s. 53-64. ISBN 978-83-7988-007-2.
157. Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C., Grossman J., Hahn B.H., Sammaritano L.R., Lockshin M., Merrill J.T., Belmont H.M., Askanase A.D., McCune W.J., Heath-Holmes M., Dooley M.A., Von Feldt J., Friedman A., Tan M., Davis J., Cronin M., Diamond B., Mackay M., Sigler L., Fillius M., Rupel A., Licciardi F., Buyon J.P.; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005, 353, 24, 2550-2558.
158. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N., Isenberg D., Wallace D.J., Nived O., Sturfelt G., Ramsey-Goldman R., Bae S.C., Hanly J.G., Sánchez-Guerrero J., Clarke A., Aranow C., Manzi S., Urowitz M., Gladman D., Kalunian K., Costner M., Werth V.P., Zoma A., Bernatsky S., Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Jacobsen S., Buyon J.P., Maddison P., Dooley M.A., van Vollenhoven R.F., Ginzler E., Stoll T., Peschken C., Jorizzo J.L., Callen J.P., Lim S.S., Fessler B.J., Inanc M., Kamen D.L., Rahman A., Steinsson K., Franks A.G. Jr, Sigler L., Hameed S., Fang H.,



- Pham N., Brey R., Weisman M.H., McGwin G. Jr, Magder L.S.: Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Arthritis Rheum Arthritis Rheum. 2012, 64, 8, 2677-2686. doi:10.1002/art.34473.
159. Pietruczuk K., Jakuszkowiak K., Nowicki Z., Witkowski J.: Cytokiny w regulacji snu i jego zaburzeniach. *Sen*. 2003, 3, 4, 127-133.
160. Plante D.T., Winkelman J.W.: Parasomnias. *Psychiatr Clin North Am*. 2006, 29, 4, 969-987.
161. Pongratz G., Straub R.H.: Rheumatism, jet lag and the body clock. *Z Rheumatol*. 2011, 70, 4, 305-312. doi:10.1007/s00393-010-0723-0.
162. Prusiński A.: Bezsenność i inne zaburzenia snu. Warszawa : PZWL, 2010. ISBN 978-83-200-3434-9
163. Prusiński A.: Parasomnie: obraz kliniczny, diagnostyka i postępowanie. *Sen* 2001, 1, 1, 33-39.
164. Rains J.C., Poceta J.S., Penzien D.B.: Sleep and headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008, 8, 2, 167-175.
165. Ramsey-Goldman R., Schilling E.M., Dunlop D., Langman C., Greenland P., Thomas R.J., Chang R.W.: A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2000, 13, 5, 262-269.
166. Raport NFZ: Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Toczeń rumieniowaty układowy - charakterystyka populacji leczonej, obciążenie systemu finansów publicznych oraz aspekty ekonomiczne związane z chorobą, Warszawa, 2012 [http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/iioz/Publikacje/Raport\\_TOCZEN\\_-\\_wersja\\_ostateczna.pdf](http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/iioz/Publikacje/Raport_TOCZEN_-_wersja_ostateczna.pdf) (30.11.2015)
167. Rechtschaffen A., Bergmann B.M., Everson C.A., Kushida C.A., Gilliland M.A.: Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*. 1989, 12, 1, 68-87.
168. Rechtschaffen A., Kales A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health Publications, No 204. Washington : US Government Printing Office, 1968.
169. Redwine L., Hauger R.L., Gillin C.J., Irwin M.: Effect of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85, 10, 3597-3603.
170. Rist P.M., Elbaz A., Dufouil C., Tzourio C., Kurth T.: Restless Legs Syndrome and Cognitive Function: A Population-based Cross-sectional Study. *Am J Med*. 2015, 128, 9, 1023.e33-39. doi:10.1016/j.amjmed.2015.04.011.
171. Robak E., Kulczycka L., Tomczak J., Sysa-Jędrzejowska A.: Rola cytokin angiogennych w patogenezie układowego toczenia rumieniowatego. *Acta Haematologica Polonica*. 2006, 37, 1, 47-59.

172. Sariyildiz M.A., Batmaz I., Budulgan M., Bozkurt M., Yazmalar L., Inanir A., Celepkolu T., Çevik R.: Sleep quality in patients with systemic sclerosis: relationship between the clinical variables, depressive symptoms, functional status, and the quality of life. *Rheumatol Int.* 2013, 33, 8, 1973-1979. doi:10.1007/s00296-013-2680-9.
173. Savard M.H., Savard J., Simard S., Ivers H.: Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psychooncology.* 2005, 14, 6, 429-441.
174. Schwartz J.E., Jandorf L., Krupp L.B.: The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res.* 1993, 37, 7, 753-762.
175. Siegel J.M., Rogawski M.A.: A function for REM sleep: regulation of noradrenergic receptor sensitivity. *Brain Res Rev.* 1988, 472, 3, 213-233.
176. Siegel J.M.: Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature.* 2005, 27, 7063, 1264-1271. doi:10.1038/nature04285
177. Siemiński M., Wiśniewska M., Czuszyńska Z., Koseda-Dragan M., Nitka-Siemińska A., Nyka W., Siebert J.: Rozpowszechnienie zespołu niespokojnych nóg w populacji pacjentów z chorobami układowymi tkanki łącznej. *Sen.* 2005, 5, 2, 33-38.
178. Skalski M.: Zaburzenia snu w codziennej praktyce. Warszawa : Medical Tribune Polska, 2012. ISBN 978-83-62597-67-3
179. Smith M.T., Wegener S.T.: Measures of sleep: The Insomnia Severity Index, Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale, Pittsburgh Sleep Diary (PSD), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care & Research,* 2003, 49, 5S, S184-196. doi:10.1002/art.11409.
180. Spath-Schwalbe E., Hansen K., Schmidt F., Schrezenmeier H., Marshall L., Burger K., Fehm H.L., Born J.: Acute effect of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous function in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83, 5, 1573-1579.
181. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E.: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999, 354, 9188, 1435-1439.
182. Spiegel K., Sheridan J.F., Van Cauter E.: Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA.* 2002, 288, 12, 1471-1472.
183. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E.: Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004, 141, 11, 846-850.
184. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R., Vagg P.R., Jacobs G.A.: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto : Consulting Psychologists Press, 1983.
185. Spielman A., Yang C.M., Glovinsky P.B.: *Assessment techniques for insomnia.* W: Kryger M, Roth T, Dement WC (red.): *Principles and Practice of Sleep Medicine.* Philadelphia : WB Saunders, 2011, s. 1631-1645. ISBN 9781437707311

186. Squatrito D., Emmi G., Silvestri E., Ciucciarelli L., D'Elios M.M., Prisco D., Emmi L.: Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto Immun Highlights*. 2014, 5, 2, 33-45. doi:10.1007/s13317-014-0058-y.
187. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*. 2005, 437, 7063, 1272-1278. doi:10.1038/nature04286
188. Szczeklik A.: *Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015*. Kraków : Medycyna Praktyczna, 2015. ISBN: 978-83-7430-461-0
189. Szelenberger W.: *Bezsenność*. Gdańsk : Via Medica , 2007. ISBN 978-83-60072-61-5
190. Szelenberger W.: *Neurobiologia snu. Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2007, 75, S1, 3-8.
191. Taheri S., Lin L., Austin D., Young T., Mignot E.: Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004, 1, 3, e62.
192. Takahashi S., L., Fang J., Kruger J.: Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *Am J Physiol*. 1999, 276, R1132-R1140.
193. Tay S.H., Cheung P.P., Mak A.: Active disease is independently associated with more severe anxiety rather than depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015, 24, 13, 1392-1399. doi:10.1177/0961203315591026.
194. Taylor-Gjevre R.M., Gjevre J.A., Nair B., Skomro R., Lim H.J.: Components of sleep quality and sleep fragmentation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Musculoskeletal Care*. 2011, 9, 3, 152-159. doi:10.1002/msc.208.
195. Tench C.M., McCurdie I., White P.D., D'Cruz D.P.: The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2000, 39, 11, 1249-1254.
196. Thirlwell C., Moldofsky H.: *Sleep, Chronic Pain, and Fatigue in Rheumatic Disorders*. W: Barkoukis T.J., Matheson J.K., Ferber R., Doghrami K. (red.): *Therapy in Sleep Medicine*. Elsevier, 2011 s.595-606. ISBN 978-143771703-7.
197. Tufik S., Santos-Silva R., Taddei J.A., Bittencourt L.R.: Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010, 11, 5, 441-446. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.005.
198. Ulhôa M.A., Marqueze E.C., Burgos L.G., Moreno C.R.: Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol*. 2015, 2015:826249. doi:10.1155/2015/826249.
199. Umare V., Pradhan V., Nadkar M., Rajadhyaksha A., Patwardhan M., Ghosh K.K., Nadkarni A.H.: Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$ ) on clinical manifestations in Indian SLE patients. *Mediators Inflamm*. 2014, 2014, 385297. doi:10.1155/2014/385297.

200. Urra J.M., De La Torre M.: Cytokines and Systemic Lupus Erythematosus. W: Almoallim H. (red.): Systemic Lupus Erythematosus, InTech, 2012. ISBN 978-953-51-0266-3. doi:10.5772/1325.
201. Valencia-Flores M., Resendiz M., Castaño V.A., Santiago V., Campos R.M., Sandino S., Valencia X., Alcocer J., Ramos G.G., Bliwise D.L.: Objective and subjective sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 10, 2189-2193.
202. der Heide A., Verduijn W., Haasnoot G.W., Drabbels J.J., Lammers G.J., Claas F.H.: HLA dosage effect in narcolepsy with cataplexy. *Immunogenetics.* 2015, 67, 1, 1-6. doi: 10.1007/s00251-014-0808-z.
203. Varadharajulu S., Chandrasekaran B.: Periodic limb movements and insomnia, a common but under-recognized association. *Indian J Psychiatry.* 2015, 57, 2, 205-207. doi:10.4103/0019-5545.158196.
204. Venkateshiah S.B., Ioachimescu O.C.: Restless Legs Syndrome. *Crit Care Clin.* 2015, 31, 3, 459-472. doi:10.1016/j.ccc.2015.03.003.
205. Vgontzas A.N., Bixler E.O., Lin H.M., Prolo P., Trakada G., Chrousos G.P.: IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation.* 2005, 12, 3, 131-140.
206. Vgontzas A.N., Liao D., Bixler E.O., Chrousos G.P., Vela-Bueno A.: Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep.* 2009, 32, 4, 491-497.
207. Vgontzas A.N., Liao D., Pejovic S., Calhoun S., Karataraki M., Bixler E.O.: Insomnia With Objective Short Sleep Duration Is Associated With Type 2 Diabetes: A population-based study *Diabetes Care.* 2009, 32, 11, 1980-1985. doi:10.2337/dc09-0284.
208. Vgontzas A.N., Zoumakis E., Bixler E.O., Lin H.M., Follett H., Kales A., Chrousos G.P.: Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 5, 2119-2126.
209. Viitanen J., Ronni S., Ala-Peijari S.: A comparison of self-estimated symptoms and impact of disease in fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Pain.* 2000, 8, 3, 21-33. doi:10.1300/J094v08n03\_03.
210. Vina E.R., Green S.L., Trivedi T., Kwok C.K., Utset T.O.: Correlates of sleep abnormalities in systemic lupus: a cross-sectional survey in an urban, academic center. *J Clin Rheumatol.* 2013, 19, 1, 7-13. doi:10.1097/RHU.0b013e31827cd20d.
211. Voinescu B.I., Szentagotai-Tatar A.: Sleep hygiene awareness: its relation to sleep quality and diurnal preference. *J Mol Psychiatry.* 2015, 3, 1, 1. doi:10.1186/s40303-015-0008-2.
212. Vozoris N.T.: Sleep apnea-plus: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases using United States population-level data. *Sleep Med.* 2012, 13, 6, 637-644. doi:10.1016/j.sleep.2012.01.004.

213. Walters A.S., LeBrocq C., Dhar A., Hening W., Rosen R., Allen R.P., Trenkwalder C.; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003, 4, 2, 121-132.
214. Ward M.M., Marx A.S., Barry N.N.: Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2002, 41, 2, 184-188.
215. Watson N.F.: Narcolepsy and Disorders of Excessive Sleepiness. W: Watson N.F., Vaughn B.V. (red.): *Clinician's Guide to Sleep Disorders*. New York : Taylor & Francis, 2006, s.209-246. ISBN 10: 0824729307.
216. Wellman A., White D.: Central Sleep Apnea and Periodic Breathing. W: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (red.): *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia : Elsevier, 2010. s.1140-1152. ISBN 978-14-16066-45-3.
217. Wickens C.D., Hutchins S.D., Laux L., Sebok A.: The Impact of Sleep Disruption on Complex Cognitive Tasks: A Meta-Analysis. *Hum Factors*. 2015, 57, 6, 930-946. doi:10.1177/0018720815571935.
218. Wijemanne S., Jankovic J.: Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2015, 16, 6, 678-690. doi:10.1016/j.sleep.2015.03.002.
219. Wong S.N., Halaki M., Chow C.M.: The effects of moderate to vigorous aerobic exercise on the sleep need of sedentary young adults. *J Sports Sci.* 2013, 31, 4, 381-386. doi:10.1080/02640414.2012.733823.
220. Wrońska A., Nowicki Z., Jakitowicz J.: Zaburzenia snu w chorobach tkanki łącznej. *Sen.* 2006, 6, 1, 21-29.
221. Wrześniewski K., Sosnowski T., Jaworowska A., Fecenec D.: *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI: polska adaptacja: podręcznik*. Warszawa : Pracownia Testów Psychologicznych, 2006. ISBN 8360733023
222. Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y., Thiyagarajan M., O'Donnell J., Christensen D.J., Nicholson C., Iliff J.J., Takano T., Deane R., Nedergaard M.: Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013, 342, 6156, 373-377. doi: 10.1126/science.1241224.
223. Xie L.F., Chen P.L., Pan H.F., Tao J.H., Li X.P., Zhang Y.J., Zhai Y., Ye D.Q.: Prevalence and correlates of suicidal ideation in SLE inpatients: Chinese experience. *Rheumatol Int.* 2011, 32, 9, 2707-2714. doi:10.1007/s00296-011-2043-3.
224. Yeh J.H., Lin C.M., Chiu H.C., Bai C.H.: Home sleep study for patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand.* 2015, 132, 3, 191-195. doi:10.1111/ane.12382.
225. Yeh P., Walters A.S., Tsuang J.W.: Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath.* 2012, 16, 4, 987-1007. doi:10.1007/s11325-011-0606-x.

226. Yilmaz-Oner S., Oner C., Dogukan F.M., Moses T.F., Demir K., Tekayev N., Yilmaz N., Tuglular S., Direskeneli H.: Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2015, 33, 3, 360-365.
227. Young T., Palta M., Dempsey J., Peppard P.E., Nieto F.J., Hla KM.: Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ.* 2009, 108, 5, 246-249.
228. Young T., Skatrud J., Peppard P.E.: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004, 291, 16, 2013-2016.
229. Young T.J., Silber M.H.: Hypersomnias of central origin. *Chest.* 2006, 130, 3, 913-920.
230. Zakeri Z., Shakiba M., Narouie B., Mladkova N., Ghasemi-Rad M., Khosravi A.: Prevalence of depression and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: Iranian experience. *Rheumatol Int.* 2012, 32, 5, 1179-1187.
231. Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y.: SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003, 25, 1, 29-40.
232. Zawilska J.B., Woldan-Tambor A., Płocka A., Kużajska K., Wojcieszak J.: Narkolepsja: etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2012, 66, 771-786.
233. Zeitlhofer J., Schmeiser-Rieder A., Tribl G., Rosenberger A., Bolitschek J., Kapfhammer G., Saletu B., Katschnig H., Holzinger B., Popovic R., Kunze M.: Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta Neurol Scand.* 2000, 102, 4, 249-257.



## 8 STRESZCZENIE

Dobry sen jest niezbędny dla zdrowia psychicznego i fizycznego. Zaburzenia snu, poprzez wpływ na wiele aspektów naszego zdrowia, wyraźnie wpływają na chorobowość i śmiertelność. Wśród osób cierpiących na choroby reumatologiczne zaburzenia snu są często rozpoznawane i prowadzą do pogorszenia jakości życia.

W niniejszym badaniu dokonano szczegółowej oceny wielu aspektów subiektywnej jakości snu u chorych na SLE w oparciu o Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (PSQI), a także Skalę Nasilenia Bezsenności, Skalę Nasilenia Objawów Zespołu Niespokojnych Nóg, Inwentarz Higieny Snu i Występowania Parasomni, Skalę Nasilenia Zmęczenia oraz Skalę Senności Diennej. Poziom depresji i lęku oceniono na pomocą Inwentarza Depresji Becka oraz Inwentarza Stanu i Cechy Lęku. W analizie zaburzeń snu wzięto również pod uwagę dane socjo-demograficzne oraz przede wszystkim wpływ samej choroby, w tym m.in. aktywności tocznia rumieniowatego układowego, długości trwania choroby, stopnia uszkodzenia narządów, obserwowanych zaburzeń immunologicznych i stosowanego leczenia.

Grupę badaną stanowiło 80 chorych (w tym 70 kobiet; mediana wieku 40,5 (min.-max. 18-65) lat) z ustalonym przynajmniej od roku rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układowego, na podstawie kryteriów *American College of Rheumatology*, którzy odbywali planową wizytę w Poradni Chorób Tkanki Łącznej lub byli w trakcie hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Medianę aktywności choroby w skali SELENA-SLEDAI oceniono na 4 (0-20) punktów. Grupę kontrolną stanowiło 80 zdrowych ochotników (66 kobiet, mediana wieku 35,5 (18-65) lat), rekrutowanych spośród studentów i pracowników Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego. Ponadto na podstawie wyniku w skali PSQI grupę chorych na SLE podzielono na osoby „dobrze śpiące” (PSQI < 6 punktów) i „źle śpiące” (PSQI ≥ 6 punktów). Obie podgrupy porównano pod kątem czynników demograficznych, socjalnych, klinicznych i psychologicznych.

Wyniki uzyskane w badaniu wyraźnie wskazują, iż zła jakość snu wśród pacjentów chorych na SLE jest zjawiskiem powszechnym. Na podstawie wyników kwestionariusza PSQI stwierdzono, iż prawie dwie trzecie chorych na SLE (63,8% vs 26,2% z grupy kontrolnej) deklarowało złą jakość snu. W grupie chorych na SLE w porównaniu do osób zdrowych stwierdzono zarówno wydłużenie czasu oczekiwania na sen (mediana 30 (2-180) vs 17,5 (1-120) minut) jak i wydłużenie czasu spędzonego w łóżku (mediana 8,5 (6,5-13) vs 7,5 (5-11,5) godzin). Całkowity czas snu w obu grupach nie różnił się istotnie. Dodatkowo pacjenci chorzy na SLE zgłaszali częste wybudzenia w nocy m.in. wskutek dolegliwości bólowych czy problemów z oddychaniem. Wiązało się to również z pogorszeniem wydajności snu. Chorzy na SLE znacznie częściej zgłaszali obja-

wy bezsenności i zespołu niespokojnych nóg. Znaczącym problemem były również parasomnie, których liczba i częstość znacznie przewyższała występowanie tych zaburzeń w grupie kontrolnej.

Wyniki analizy regresji ujawniły, że za gorszą jakość snu u chorych na SLE odpowiadała przede wszystkim aktywność choroby, w tym szczególnie dolegliwości bólowe. Natomiast stwierdzane zaburzenia immunologiczne (poziom składników dopełniacza, obecność specyficznych autoprzeciwciał) nie miały tak istotnego wpływu. Wśród innych czynników determinujących złą jakość snu należy wymienić również niską aktywność fizyczną oraz poziom depresji i lęku - znacznie wyższy wśród chorych na SLE niż w grupie kontrolnej.

Być może skuteczniejsze wykrywanie zaburzeń snu i zaburzeń psychicznych w tej grupie chorych poprzez przesiewowe badania testowe pozwoliłoby na wczesne włączenie odpowiedniego leczenia, a przez to na poprawę jakości snu. Ze względu na nieliczne prace dotyczące zaburzeń snu w tej grupie chorych wskazane są dalsze badania w celu lepszego zrozumienia charakterystyki i patogenezы tych zaburzeń.



## 9 SUMMARY

Sleep is a basic biological process possibly related to restorative activity. Good sleep is vital for both our mental and physical health. Disturbed sleep affects many aspects of our life and in consequence impacts morbidity and mortality. Sleep disorders are common among patients with rheumatological diseases and their co-morbidity is connected with the worsened quality of life.

In the present study, a detailed assessment of several aspects of subjective sleep quality was performed in a group of patients with SLE. The quality of sleep was measured using Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI), Epworth Sleepiness Scale (ESS) and International Restless Legs Severity Scale (IRLSS). Fatigue Severity Scale (FSS) was used to assess the level of fatigue. The level of depression and anxiety was measured using Beck Depression Inventory and State-Trait Anxiety Inventory, respectively. The analysis of correlates of sleep disorders included socio-demographic factors and primarily an impact of the disease itself, and took into account SLE activity, disease duration, severity of organ damage, immunological abnormalities, and treatment.

The study group consisted of 80 patients (70 women, median age 40.5 (min.-max. 18-65) years) with SLE diagnosed in compliance with the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR) at least a year prior to the study. Participants included patients of the Connective Tissue Diseases Outpatient Clinic, and inpatients hospitalized in the Department of Internal Medicine, Connective Tissue Diseases and Geriatrics of the University Clinical Centre in Gdańsk. Median disease activity measured using SELENA-SLEDAI scale was 4 (0-20) points. The control group included 80 healthy volunteers (66 women, median age 35.5 (18-65) years) recruited from among students and employees of the Medical University of Gdańsk and the University Clinical Centre. In addition, on the basis of PSQI results, SLE patients were classified as 'good sleepers' (PSQI < 6 points) and 'poor sleepers' (PSQI ≥ 6 points). The patient subgroups were compared in terms of demographic, sociological, clinical, and psychological factors.

The results obtained in the current study revealed that poor sleep quality was common among SLE patients. PSQI results indicate that nearly two thirds of the patients with SLE (63.8% vs 26.2% of control group) declare poor sleep quality. In comparison with the healthy controls, both increased sleep onset latency (median 30 (2-180) vs 17.5 (1-120) minutes) and time in bed (median 8.5 (6.5-13) vs 7.5 (5-11.5) hours) were noted in the patients group. However, no significant differences in total sleep time between the studied groups were observed. Moreover, awakenings during the night caused by e.g. pain or breathing problems were significantly more prevalent in patients with SLE. The later problems were also connected with decreased sleep efficiency. SLE patients declared symptoms related to insomnia and restless legs syndrome significantly more often. It seems

that parasomnias were also a significant problem giving their significantly higher prevalence when comparing to the control group.

Results of regression analysis indicate that poor sleep quality in patients with SLE was related to disease activity, and in particular pain. The results revealed that immunological abnormalities (serum complement levels, presence of specific autoantibodies) were not significant factors determining sleep. The low physical activity as well as the level of depression and anxiety (significantly higher in SLE patients vs control group) were important contributors of poor sleep quality.

It seems that a more effective detection of sleep as well as mental disorders using screening tests may lead to an effective treatment, and in consequence to an improvement in the patients' quality of life. Considering the low number of studies concerning sleep disorders in patients with SLE, further investigation leading to a better understanding of their specificity and pathogenesis seems vital.

**10 ZAŁĄCZNIKI****Załącznik 1**

Przegląd badań dotyczących zaburzeń snu wśród chorych na SLE (1)

*Sleep disorders and SLE: characteristics of studies (1)*

Autorzy / <i>Authors</i>	Grupa SLE vs grupa kontrolna <i>SLE vs Controls</i> (n)	Grupa kontrolna <i>Controls</i>
Valencia-Flores 1999 [201]	14 vs 11	zdrowi ochotnicy
Tench 2000 [195]	120	
Gudbjörnsson 2001 [59]	30 vs 30	zdrowi ochotnicy*
Costa 2005 [32]	100 vs 52 vs 45	zdrowi ochotnicy; chorzy na bezsenność
Iaboni 2006 [73]	35 vs 17	zdrowi ochotnicy
Greenwood 2008 [56]	173 vs 456 vs 223	zdrowi ochotnicy; chorzy na bezsenność
Chandrasekhara 2009 [28]	50 vs 50	zdrowi ochotnicy
Vina 2013 [210]	118	populacja ogólna
Kasitanon 2013 [97]	56	-
Hanan 2013 [64]	30 vs 30	zdrowi ochotnicy*
Mirbagher 2014 [133]	77 vs 840	populacja ogólna*
Palagini 2014 [150]	81 vs 53	chorzy na nadciśnienie tętnicze
<b>Prezentowane badanie</b>	<b>80 vs 80</b>	<b>zdrowi ochotnicy*</b>

\* - Osoby dobrane pod względem wieku i płci

**Załącznik 1c.d.**

Przegląd badań dotyczących zaburzeń snu wśród chorych na SLE (2)

*Sleep disorders and SLE: characteristics of studies (2)*

Autorzy / Authors	Metody oceny jakości snu <i>Methods of sleep quality assessment</i>	PSQI; % (wyniki)** <i>PSQI; % (results)**</i>
Valencia-Flores 1999 [201]	PSG, MSLT, SDQ	-
Tench 2000 [195]	PSQI, FSS	59% (mediana 8)
Gudbjörnsson 2001 [59]	USI	-
Costa 2005 [32]	PSQI	56% (6,9 ± 4,0)
Iaboni 2006 [73]	PSG, MSLT, ESS	-
Greenwood 2008 [56]	PSQI	81% (9,7 ± 4,2)
Chandrasekhara 2009 [28]	PSQI	62% (6,3 ± 3,9)
Vina 2013 [210]	MOS	-
Kasitanon 2013 [97]	PSQI	56% (7,9 ± 5,4)
Hanan 2013 [64]	PSQI	78% (8,5 ± 3,5)
Mirbagher 2014 [133]	PSQI	57% (7,0 ± 4,6)
Palagini 2014 [150]	PSQI, ISI	65% (7,2 ± 3,6)
<b>Prezentowane badanie</b>	<b>PSQI, ISI, ESS, FSS, IRLS</b>	<b>64% (mediana 8,0)</b>

\*\* - odsetek osób źle śpiących i średnia liczba punktów ±SD w skali PSQI / *percentage of poor sleepers and mean PSQI score*; PSG – badanie polisomnograficzne / *polysomnography*; MSLT – test wielokrotnej latencji snu / *multiple sleep latency test*; SDQ – Kwestionariusz Zaburzeń Snu / *Sleep Disorder Screening Questionnaire*; USI – Uppsalski Inwentarz Snu / *Uppsala Sleep Inventory*; FSS – Skala Nasilenia Zmęczenia / *Fatigue Severity Scale*; ESS - Skala Senności Epworth / *Epworth Sleepiness Scale*; Skala MOS – *Medical Outcome Study Sleep Scale*

**Załącznik 2.**

Czynniki wpływające na jakość snu - przegląd badań u chorych na SLE (1)

*Factors contributing to sleep quality in SLE patients (1)*

Autorzy <i>Authors</i>	Leczenie <i>Treatment</i>	Ból <i>Pain</i>	Czas trwania SLE <i>SLE duration</i>	Aktywność SLE <i>SLE activity</i>	SLICC ACR/ DI <i>SLICC ACR/ DI</i>	Lęk <i>Anxiety</i>	Depresja <i>Depression</i>
Valencia-Flores 1999 [201]	GKS NS	-	-	KD	-	-	-
Tench 2000 [195]	GKS NS	KD	-	KD	-	KD	KD
Gudbjörnsson 2001 [59]	GKS NS	KD	-	KD	-	-	-
Costa 2005 [32]	GKS KD, R-MK	KD	NS	KD	KD	-	R-MC, KD, R-MP
Iaboni 2006 [73]	-	-	-	NS	-	-	-
Greenwood 2008 [56]	-	-	-	-	-	-	-
Chandrasekhara 2009 [28]	GKS R-MK	R-MK	NS	R-MC R-MK	NS	-	R-MP, KD
Vina 2013 [210]	GKS KD	KD R-MK	-	NS	-	KD	KD R-MP
Kasitanon 2013 [97]	GKS NS, LAM NS, LIS NS	KD R-MK	NS	NS	NS	KD	KD, R-MP
Hanan 2013 [64]	GKS NS	KD	KD	R-MC, KD	R-MC, KD	-	KD
Mirbagher 2014 [133]	GKS NS	-	RW	KD, RW	NS	KD	KD
Palagini 2014 [150]	GKS NS; MMF i AZA KD	-	NS	NS	NS	NS	KD, RL
<b>Prezentowane ba- danie</b>	<b>NS, z wyjątkiem AZA KD</b>	<b>KD R-MK</b>	<b>KD</b>	<b>KD R-MK R-MC</b>	<b>KD</b>	<b>KD</b>	<b>KD R-MP</b>

GKS – glikokortykosteroidy; MMF – mykofenolan mofetylu; AZA – azatiopryna; LAM- leki antymalaryczne; LIS – leki immunosupresyjne; NS – nieistotne statystycznie; KD – korelacja dwuwymiarowa: zmienna zależna-jakość snu; R-MK – analiza regresji, model kliniczny; R-MC – analiza regresji, model całościowy; R-MP – analiza regresji, model psychologiczny; RL – regresja logistyczna; RW – regresja wielokrotna

**Załącznik 2. c.d.**

Czynniki wpływające na jakość snu - przegląd badań u chorych na SLE (2)

Factors contributing to sleep quality in SLE patients (2)

Autorzy <i>Authors</i>	Wnioski <i>Conclusions</i>	Najważniejsze czynniki <i>The most important factors</i>
Valencia-Flores 1999 [201]	Aktywność SLE związana z obniżeniem wydajności snu i SWS oraz ze zwiększeniem fragmentacji snu, oraz snu alfa-delta. Częstsze zmęczenie, senność dzienna i objawy RLS.	Aktywność SLE
Tench 2000 [195]	Zaburzenia snu i depresja mogą odpowiadać za objawy zmęczenia w SLE.	Depresja
Gudbjörnsson 2001 [59]	Częstsze objawy śródsenne i parasomnie (np. porażenie senne). Latencja snu prawidłowa	Objawy neuro-wegetatywne; dolegliwości bólowe
Costa 2005 [32]	Niska aktywność fizyczna związana z gorszą jakością snu. Dłuższa latencja snu.	Depresja
Iaboni 2006 [73]	Dłuższy N1 NREM, Skrócony SWS, wysoki odsetek snu alfa-delta, częstsze wybudzenia śródsenne, niska wydajność snu. Częstsze zaburzenia oddychania podczas snu oraz okresowe ruchy kończyn.	
Greenwood 2008 [56]	Wydłużona latencja snu w porównaniu do chorych na bezsenność, gorsza wydajność snu, skrócony całkowity czas snu w porównaniu do osób zdrowych.	
Chandrasekhara 2009 [28]	Bardziej nasilone zaburzenia snu we wszystkich komponentach PSQI. Dłuższa latencja snu, krótszy całkowity czas snu, gorsza wydajność snu.	Niepełnosprawność; depresja; aktywność SLE
Vina 2013 [210]	Więcej wybudzeń śródsennych, senności dziennej. Krótsza latencja snu, krótszy całkowity czas snu.	Lęk; depresja; dolegliwości bólowe.
Kasitanon 2013 [97]	Objawy kliniczne SLE i profil przeciwciał nie korelował z zaburzeniami snu	Depresja
Hanan 2013 [64]	Różnice w komponentach PSQI: C1, C4, C5, C7	Aktywność SLE; stopień uszkodzenia narządów.
Mirbagher 2014 [133]	Różnice w komponentach PSQI C3, C4, C5, C6	Aktywność SLE; depresja; lęk; wiek
Palagini 2014 [150]	NPSLE NS. Bezsenność: 33% (ISI>8);	Depresja; stosowanie immunosupresji
<b>Prezentowane badanie</b>	<b>Różnice w komponentach PSQI: C1, C2, C4, C5, C6, C7. Wydłużona latencja snu, gorsza wydajność snu, Całkowity czas snu bez zmian, Częste zaburzenia śródsenne; NPSLE NS; Częstsze parasomnie; Bezsenność 36% (ISI&gt;15p); RLS 40%;</b>	<b>Aktywność SLE; dolegliwości bólowe; depresja; aktywność ruchowa</b>

SWS – sen wolnofalowy; RLS – zespół niespokojnych nóg; NPSLE – neuropsychiatryczna postać SLE; N1 NREM – faza N1 snu NREM; ISI – skala nasilenia bezsenności;

**Załącznik 3. Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (PSQI)**

Poniższe pytania odnoszą się do Twoich typowych zwyczajów związanych ze snem w przeciągu ostatnich czterech tygodni. Twoje odpowiedzi powinny być jak najbardziej dokładne i odnosić się do większości dni i nocy **podczas ostatnich czterech tygodni**. Proszę odpowiedzieć na wszystkie pytania.

O której godzinie kładłeś się zwykle wieczorem do łóżka? <b>Typowa godzina</b> .....				
Ile czasu potrzebowałeś zwykle wieczorem żeby zasnąć? <b>W minutach</b> .....				
O której godzinie zwykle rano wstawałeś z łóżka? <b>Typowa godzina</b> .....				
Ile godzin średnio rzeczywiście spałeś w ciągu nocy (czas ten nie musi zgadzać się z czasem spędzonym w łóżku) <b>Średni czas snu w godzinach</b> .....				
Jak często podczas ostatnich 4 tygodni źle spałeś...	Ani razu w ciągu miesiąca	< 1 raz w ciągu tygodnia	1 lub 2 razy w ciągu tygodnia	≥3 razy w ciągu tygo- dnia
a) ponieważ nie mogłeś zasnąć w przeciągu 30 minut?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) ponieważ obudziłeś się w środku nocy lub nad ranem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) ponieważ musiałeś wstać w celu pójścia do toalety?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) ponieważ miałeś problemy z oddychaniem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) ponieważ miałeś kaszel lub głośno chrapałeś?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) ponieważ było Ci za zimno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) ponieważ było Ci za ciepło?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) ponieważ miałeś złe sny?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) ponieważ coś cię bolało?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) z innych powodów? Proszę je nazwać: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
W przeciągu ostatnich 4 tygodni jak często zażywałeś leki nasenne (przepisane przez lekarza i dostępne bez recepty w aptece)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
W przeciągu ostatnich czterech tygodni jak często miałeś problem z pozostaniem czujnym podczas prowadzenia samochodu, posiłków lub spotkaniach towarzyskich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
W przeciągu ostatnich czterech tygodni jak często miałeś zbyt mało energii, żeby wykonywać codzienne obowiązki?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. W przeciągu ostatnich czterech tygodni swój sen określiłbyś jako:	Bardzo dobry <input type="checkbox"/>	Dość dobry <input type="checkbox"/>	Raczej zły <input type="checkbox"/>	Bardzo zły <input type="checkbox"/>

**Załącznik 4. Skala Senności Epworth (ESS)**

Proszę określić, jak duże było w ostatnim czasie prawdopodobieństwo zaśnięcia wymienionych poniżej sytuacjach, w odróżnieniu od uczucia ogólnego zmęczenia. Jeśli Pan/i nie wykonywał/a tych czynności w ostatnim czasie, proszę je sobie wyobrazić i określić, jak wpłynęłyby one na Pana/ią. Proszę posłużyć się poniższą skalą od 0 do 3 i **wybrać cyfrę** najbardziej pasującą do każdej sytuacji:

**0** = zerowe prawdopodobieństwo zaśnięcia

**1** = małe prawdopodobieństwo zaśnięcia

**2** = średnie prawdopodobieństwo zaśnięcia

**3** = duże prawdopodobieństwo zaśnięcia

<b>Z jaką łatwością zapadasz w drzemkę lub sen w sytuacjach opisanych niżej?</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1. Siedząc i/lub czytając	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Oglądając telewizję	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Siedząc w miejscu publicznym np. w teatrze, na zebraniu, w kościele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Podczas godzinnej jazdy autobusem, koleją, samochodem jako pasażer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Leżąc i odpoczywając po południu, jeśli okoliczności na to pozwalają	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. W czasie rozmowy, siedząc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Po obiedzie (bez alkoholu), siedząc w spokojnym miejscu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Prowadząc samochód, podczas kilkuminutowego postoju w korku lub na czerwonym świetle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**Załącznik 5. Skala Nasilenia Zmęczenia (FSS)**

Proszę zakreślić kółkiem cyfry od 1 do 7, które najlepiej odpowiadają poniższym sytuacjom. Zakreślenia powinny odnosić się do zwykłego trybu życia w ostatnim tygodniu.

1 oznacza "zdecydowanie się nie zgadzam", a 7 – „zdecydowanie się zgadzam”

<b>Przeczytaj i zakreśl numer</b>	<b>zdecydowanie nie - - - - &gt; zdecydowanie tak</b>						
Moja motywacja jest mniejsza, gdy jestem zmęczony.	1	2	3	4	5	6	7
Ćwiczenia nasilają moje zmęczenie	1	2	3	4	5	6	7
Łatwo się męczę	1	2	3	4	5	6	7
Zmęczenie wpływa na moje fizyczne funkcjonowanie	1	2	3	4	5	6	7
Zmęczenie jest powodem moich problemów	1	2	3	4	5	6	7
Moje zmęczenie nie pozwala na utrzymanie odpowiedniej sprawności	1	2	3	4	5	6	7
Zmęczenie zakłóca wykonywanie moich pewnych zadań i obowiązków	1	2	3	4	5	6	7
Zmęczenie jest jednym z najbardziej „wyłączających” objawów	1	2	3	4	5	6	7
Zmęczenie wpływa na moje zawodowe, rodzinne i społeczne życie	1	2	3	4	5	6	7

**Załącznik 6. Skala nasilenia objawów zespołu niespokojnych nóg (IRLSS)**

Proszę odpowiedzieć na pytania poniżej, dotyczące objawów zespołu niespokojnych nóg odczuwanych przez Pana/Panią w **ostatnich dwóch tygodniach**.

<p>A. Ogólnie, jakby Pan/i określił/a dyskomfort odczuwany w rękach lub nogach?</p> <p>4. Bardzo ciężki 3. Ciężki 2. Umiarkowany 1. Łagodny 0. Wcale</p>	<p>F. Ogólnie, biorąc pod uwagę wszystkie wymienione w poprzednich pytaniach objawy, jak ciężki jest u Pana/Pani zespół niespokojnych nóg?</p> <p>4. Bardzo ciężki 3. Ciężki 2. Umiarkowany 1. Łagodny 0. Wcale</p>
<p>B. Ogólnie, jakby Pan/Pani określił/a potrzebę poruszania się z powodu niepokoju w rękach lub nogach?</p> <p>4. Bardzo silna 3. Silna 2. Umiarkowana 1. Niewielka 0. Wcale</p>	<p>G. Jak często występują u Pana/Pani objawy zespołu niespokojnych nóg?</p> <p>4. Bardzo często (6-7 dni w tygodniu) 3. Często (4-5 dni w tygodniu) 2. Dość często (2-3 dni w tygodniu) 1. Rzadko (1 dzień w tygodniu lub rzadziej) 0. Wcale</p>
<p>C. Ogólnie, jak dużą ulgę w dyskomforcie odczuwanym w rękach lub nogach przynosi Panu/Pani poruszanie się?</p> <p>4. Żadnej ulgi 3. Niewielką ulgę 2. Umiarkowaną ulgę 1. Całkowitą lub prawie całkowitą ulgę 0. Brak objawów, nie dotyczy</p>	<p>H. Gdy Pan/Pani odczuwa objawy zespołu niespokojnych nóg, jak długo one przeciętnie trwają?</p> <p>4. Bardzo długo (8 godzin lub dłużej w ciągu doby) 3. Długo (3-8 godzin w ciągu 24 godzin) 2. Dość długo (1-3 godziny w ciągu doby) 1. Krótko (krócej niż godzinę w ciągu doby) 0. Wcale</p>
<p>D. Ogólnie, jak bardzo zaburzony był Pana/Pani sen przez objawy niepokoju nóg?</p> <p>4. Bardzo silnie 3. Silnie 2. Umiarkowanie 1. Łagodnie 0. Wcale</p>	<p>I. Ogólnie jak znaczny był wpływ objawów zespołu na Pana/Pani codzienne funkcjonowanie, np. rodzinne, domowe, towarzyskie, w szkole lub w pracy?</p> <p>4. Bardzo znaczny 3. Znaczny 2. Umiarkowany 1. Łagodny 0. Wcale</p>
<p>E. Jak bardzo zmęczony/a lub senny/a był/a Pan/Pani w ciągu dnia z powodu odczuwanego w nocy niepokoju?</p> <p>4. Znacznie 3. Dość znacznie 2. Umiarkowanie 1. Trochę 0. Wcale</p>	<p>J. Jak bardzo objawy zespołu niespokojnych nóg wpływały na Pana/Pani nastrój np. uczucie złości, przygnębienia, smutku, lęku, rozdrażnienia?</p> <p>4. Bardzo silnie 3. Silnie 2. Umiarkowanie 1. Łagodnie 0. Wcale</p>

**Załącznik 7. Inwentarz higieny snu i występowania parasomnii (IHSP)**

	NIE	TAK
1. Staram się kłaść spać i wstawać codziennie o tej samej porze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Staram się kłaść spać wtedy, gdy czuję senność	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. W domu śpiam w odpowiednich warunkach (np. cicho, ciemno, chłodno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. W domu śpiam na wygodnym pościeliu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Przed snem unikam nadmiernych wysiłków fizycznych i psychicznych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Pijam kawę lub mocną herbatę przed snem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Palę przed snem papierosy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Pijam przed snem alkohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Jeżeli nie mogę zasnąć, wstaję, zajmuję się czymś i kładę się, gdy poczuję zmęczenie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mam przykre odczucia w nogach, ciągle muszę poruszać nogami, co utrudnia mi zasypianie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Miewam niekontrolowane ruchy głowy lub kończyn podczas snu lub zasypiania	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Staram się spać dostatecznie długo by rano być wypoczętym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Często budzę się w nocy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Mam w czasie snu uczucie, że nie mogę poruszać kończynami	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Budzę się w nocy gdyż muszę coś zjeść by dalej zasnąć	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Czasami budzę się w nocy nagle z krzykiem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Mam w czasie snu uczucie braku oddechu, duszenia się	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Mam bóle głowy związane ze snem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Okresowo podczas snu zgrzytam zębami lub silnie je zaciskam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Zachowuje się gwałtownie lub agresywnie podczas snu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mówiono mi, że wstaje w czasie snu, czego potem nie pamiętam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Zdarza się, że we śnie obficie się pocę	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Zdarza mi się w czasie snu nadmierne ślinienie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Często miewam koszmarne sny	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Często mówię przez sen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Sen zaburza mi dolegliwości fizyczne (ból)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Po nagłym przebudzeniu bywam zdezorientowany, zamroczony, agresywny	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Po rannym wstaniu z łóżka pierwsze pół godziny czuje się wypoczęty	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Po rannym przebudzeniu mam chęć na jedzenie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Mam silne uczucie zmęczenia w ciągu dnia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Jeżeli źle śpiam w nocy to odsypiam to w ciągu dnia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Zdarza mi się nagle, niezależnie od woli, niekontrolowane zasypianie w ciągu dnia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Zdarzają mi się w ciągu dnia nagłe utraty napięcia mięśniowego przy wzruszeniach (powodujące na przykład wypadnięcie szklanki z dłoni, upadek)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Załącznik 8. Skala depresji Becka**

W każdym punkcie należy zakreślić **tylko jedną odpowiedź**

**A**

- 0 Nie jestem smutny ani przygnębiony.
- 1 Odczuwam często smutek, przygnębienie.
- 2 Przeżywam stale smutek, przygnębienie i nie mogę uwolnić się od tych przeżyć.
- 3 Jestem stale tak smutny i nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania.

**B**

- 0 Nie przejmuję się zbyt przyszłością.
- 1 Często martwię się o przyszłość.
- 2 Obawiam się, że w przyszłości nic dobrego mnie nie czeka.
- 3 Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni.

**C**

- 0 Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań.
- 1 Sądzę, że nie czynię więcej zaniedbań niż inni.
- 2 Kiedy spoglądam na to, co zrobiłem, widzę mnóstwo błędów i zaniedbań.
- 3 Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle.

**D**

- 0 To, co robię sprawia mi przyjemność.
- 1 Nie cieszy mnie to co robię.
- 2 Nic mi teraz nie daje prawdziwego zadowolenia.
- 3 Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności i wszystko mnie nuży.

**E**

- 0 Nie czuję się winnym wobec siebie ani wobec innych.
- 1 Dość często miewam wyrzuty sumienia.
- 2 Często czuje, że zawiniłem.
- 3 Stale czuję się winnym.

**F**

- 0 Sądzę, że nie zasługuje na karę.
- 1 Sądzę, że zasługuje na karę.
- 2 Spodziewam się ukarania.
- 3 Wiem, że jestem karany (lub ukarany).

**G**

- 0 Jestem z siebie zadowolony.
- 1 Nie jestem z siebie zadowolony.
- 2 Czuję do siebie niechęć.
- 3 Nienawidzę siebie.

**H**

- 0 Nie czuję się gorszy od innych ludzi.
- 1 Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy.
- 2 Stale potępiam siebie za popełnione błędy.
- 3 Winię siebie za wszystko zło, które istnieje.

**I**

- 0 Nie myślę o odebraniu sobie życia.
- 1 Myślę o samobójstwie, ale nie mógłbym tego dokonać.
- 2 Pragnę odebrać sobie życie.
- 3 Popełnię samobójstwo, jak będzie odpowiednia sposobność.

**J**

- 0 Nie płaczę częściej niż zwykle.
- 1 Płaczę częściej niż dawniej.
- 2 Ciągle chce mi się płakać.
- 3 Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie.

**K**

- 0 Nie jestem bardziej podenerwowany niż dawniej.
- 1 Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej.
- 2 Jestem stale zdenerwowany lub rozdrażniony.
- 3 Wszystko co dawniej mnie drażniło, stało się obojętne.

**L**

- 0 Ludzie interesują mnie jak dawniej.
- 1 Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej.
- 2 Utraciłem większość zainteresowań innymi ludźmi.
- 3 Utraciłem wszelkie zainteresowań innymi ludźmi.

**M**

- 0 Decyzję podejmuje łatwo, tak jak dawniej.
- 1 Częściej niż kiedyś odwlekam podjęcie decyzji.
- 2 Mam dużo trudności z podjęciem decyzji.
- 3 Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji.

**N**

- 0 Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej.
- 1 Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie.
- 2 Czuję, że wyglądam coraz gorzej.
- 3 Jestem przekonany, że wyglądam okropnie, odpychająco.

**O**

- 0 Mogę pracować jak dawniej.
- 1 Z trudem rozpoczynam każdą czynność.
- 2 Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do zrobienia czegokolwiek.
- 3 Nie jestem w stanie nic robić.

**P**

- 0 Sypiam dobrze, jak zwykle.
- 1 Sypiam gorzej niż dawniej.
- 2 Rano budzę się 1-2 godziny za wcześnie i trudno jest mi ponownie usnąć.
- 3 Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę usnąć.

**R**

- 0 Nie męczę się bardziej niż dawniej.
- 1 Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio.
- 2 Męczę się wszystkim, co robię.
- 3 Jestem zbyt zmęczony, żeby cokolwiek robić.

**S**

- 0 Mam apetyt nie gorszy niż dawniej.
- 1 Mam trochę gorszy apetyt.
- 2 Apetyt mam wyraźnie gorszy.
- 3 Nie mam w ogóle apetytu.

**T**

- 0 Nie tracę na wadze ciała (w okresie ostatniego miesiąca).
- 1 Straciłem na wadze więcej niż 2 kg.
- 2 Straciłem na wadze więcej niż 4 kg.
- 3 Straciłem na wadze więcej niż 6 kg.

**Jadam specjalnie mniej, aby stracić na wadze:**

1 - tak

2 - nie

**U**

- 0 Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zwykle.
- 1 Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcie, bóle.
- 2 Stan mego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę.
- 3 Tak bardzo martwię się o swoje zdrowie, że nie mogę o niczym innym myśleć.

**W**

- 0 Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom.
- 1 Jestem wyraźnie mniej zainteresowany sprawami płci (seksu).
- 2 Problemy płciowe wyraźnie mniej mnie interesują.
- 3 Utraciłem wszelkie zainteresowania sprawami seksu.

**Załącznik 9.****Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (STAI-X1)**

INSTRUKCJA: niżej podano szereg stwierdzeń, przy pomocy których ludzie zwykle opisują samych siebie. Przeczytaj każde z tych twierdzeń, aby wskazać jak *czujesz się* właśnie teraz tj. *w tym momencie*. Nie ma odpowiedzi dobrych i złych. Nie poświęcaj zbyt wiele czasu poszczególnym twierdzeniom. Podawaj odpowiedzi, które jak Ci się wydaje najlepiej opisują to, co czujesz *w tej chwili*. Zaznacz tą cyfrę którą wybierzesz.

	Zdecydowanie NIE	Raczej NIE	Raczej TAK	Zdecydowanie TAK
1. jestem spokojny	1	2	3	4
2. czuje się bezpiecznie	1	2	3	4
3. Jestem napięty	1	2	3	4
4. Jestem rozżalony	1	2	3	4
5. Czuję się swobodnie	1	2	3	4
6. Jestem przygnębiony	1	2	3	4
7. Martwię się, czy nie stanie się coś złego	1	2	3	4
8. Czuję się wypoczęty	1	2	3	4
9. Odczuwam niepokój	1	2	3	4
10. Jest mi dobrze	1	2	3	4
11. Czuję się pewny siebie	1	2	3	4
12. Jestem zdenerwowany	1	2	3	4
13. Jestem roztrzęsiony	1	2	3	4
14. Jestem „podminowany“	1	2	3	4
15. Jestem odprężony	1	2	3	4
16. Jestem zadowolony	1	2	3	4
17. Jestem zmartwiony	1	2	3	4
18. Czuję się nadmiernie podniecony	1	2	3	4
19. Jestem radosny	1	2	3	4
20. Jest mi przyjemnie	1	2	3	4

**Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (STAI- X2)**

INSTRUKCJA: niżej podano szereg stwierdzeń, przy pomocy których ludzie zwykle opisują samych siebie. Przeczytaj każde z tych twierdzeń, a następnie pogrub odpowiednią cyfrę na prawo od twierdzenia, aby wskazać jak się *zazwyczaj* czujesz. Nie ma odpowiedzi dobrych i złych. Podawaj odpowiedzi, które jak Ci się wydaje najlepiej opisują jak *na ogół* czujesz.

	Zdecy- dowa- nie NIE	Raczej NIE	Raczej TAK	Zdecy- dowa- nie TAK
1. Jest mi przyjemnie	1	2	3	4
2. Szybko się męczę	1	2	3	4
3. Chce mi się płakać	1	2	3	4
4. Chciałbym być tak szczęśliwy jak inni	1	2	3	4
5. Tracę na tym, że nie umiem się dostatecz- nie szybko decydować	1	2	3	4
6. Czuję się wypoczęty	1	2	3	4
7. Jestem spokojny i opanowany	1	2	3	4
8. Czuję, że trudności tak się piętrzą, że nie potrafię ich przezwyciężyć	1	2	3	4
9. Za bardzo martwię się czymś, co w grun- cie rzeczy nie jest ważne	1	2	3	4
10. Jestem szczęśliwy	1	2	3	4
11. Jestem skłonny brać wszystko zbyt po- ważnie	1	2	3	4
12. Brak mi pewności siebie	1	2	3	4
13. Czuję się bezpiecznie	1	2	3	4
14. Staram się nie zauważać kryzysów i trud- ności	1	2	3	4
15. Jest mi smutno	1	2	3	4
16. Jestem zadowolony	1	2	3	4
17. Jakaś nieważna myśl chodzi mi po głowie i dręczy mnie	1	2	3	4
18. Przeżywam rozczarowania tak dotkliwie, że nie mogę przestać o nich myśleć	1	2	3	4
19. Jestem osobą zrównoważoną	1	2	3	4
20. Staję się napięty lub rozdrażniony, gdy myślę o swoich niedawnych kłopotach	1	2	3	4