

НАРУШЕНИЯ СНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Александров А.В.¹, Грехов Р.А.^{1,2}, Емельянов Н.И.², Раевский А.А.², Зборовская И.А.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: grekhoff@gmail.com;

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

Нарушения сна являются проблемой, вызывающей озабоченность при хронических ревматических заболеваниях, включая ревматоидный артрит. Они часто встречаются у пациентов с ревматоидным артритом вследствие воспаления, боли, сопутствующей патологии, нарушения функций опорно-двигательного аппарата, приема некоторых лекарственных препаратов. Наиболее распространенными нарушениями сна при ревматоидном артрите являются трудности с засыпанием, невозможность заснуть, часто повторяющиеся пробуждения ночью и бессонница, которые, в свою очередь, приводят к физической усталости и повышенной сонливости днем. Последствиями инсомнии являются также обострение боли, расстройства настроения, включая депрессию, и низкое качество жизни пациентов. В настоящей статье представлен обзор современной литературы по вопросам сна при ревматоидном артрите, включая распространенность различных диссомнических расстройств, риск развития ночного апноэ, а также связь качества сна с болью, депрессией и активностью заболевания. Обсуждаются механизмы этого взаимодействия, факторы, способствующие развитию нарушений сна, в том числе влияние цитокинов и кортикостероидов, назначение некоторых антиревматических и других медикаментов, последствия плохого качества сна при ревматоидном артрите, а также возможные стратегии фармакологического лечения этих нарушений с учетом хронобиологических особенностей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сон, нарушения сна, диссомнические расстройства, инсомния.

SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aleksandrov A.V.¹, Grekhov R.A.^{1,2}, Emelianov N.I.², Raevsky A.A.², Zborovskaya I.A.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovskiy, Volgograd, e-mail: grekhoff@gmail.com;

²Volgograd State Medical University, Department of Hospital Therapy, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

Sleep disorders are a concern in chronic rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis. They are often found in patients with rheumatoid arthritis due to inflammation, pain, concomitant pathology, disorders of the musculoskeletal system, taking certain medications. The most common sleep disorders in rheumatoid arthritis are difficulty falling asleep, non-restorative sleep, frequent awakenings at night and insomnia, which, in turn, lead to physical fatigue and increased drowsiness during the day. The consequences of insomnia are also exacerbation of pain, mood disorders, including depression, and poor quality of life of patients. This article presents a review of the current literature on sleep in rheumatoid arthritis, including the prevalence of various dissonmic disorders, the risk of developing sleep apnea, as well as the relationship of sleep quality with pain, depression and disease activity. The mechanisms of this interaction, factors contributing to the development of sleep disorders, including the effect of cytokines and corticosteroids, the administration of certain antirheumatic and other medications, the consequences of poor sleep quality in rheumatoid arthritis, as well as possible strategies for pharmacological treatment of these disorders, taking into account chronobiological features, are discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis, sleep, sleep disorders, dyssomnia disorders, insomnia.

Ревматоидный артрит (РА) – распространенное ревматологическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием эрозивного артрита и системным поражением внутренних органов [1]. Хроническое прогрессирующее течение РА сопровождается неизбежной потерей трудоспособности, необходимостью пожизненного приема медикаментов и возникновением ряда проблем социально-психологического характера вследствие изменения внешнего вида, физического дискомфорта и утраты прежних социальных связей.

У пациентов с РА наблюдаются разнообразные симптомы, такие как боль и отек суставов, скованность, утомляемость и функциональная недостаточность суставов, которые влияют на качество их жизни. Нарушения сна при РА также являются распространенным симптомом заболевания, который усугубляет состояние больного, субъективно тяжело переживается, однако до сих пор недостаточно изучен. У больных РА были выявлены проблемы с засыпанием, прерывистый сон с частыми пробуждениями, «невосстанавливающий» сон, после которого человек не ощущает себя отдохнувшим, сокращение общей продолжительности ночного сна, сонливость в течение дня. Последствиями нарушения сна являются усталость, снижение повседневной активности, повышенное восприятие боли и расстройства настроения [2, 3]. Таким образом, улучшение сна может помочь улучшить общее состояние пациентов с РА.

Целями работы были проведение систематического обзора научных статей, опубликованных за последние 10 лет, по базам данных Embase (Elsevier) и eLibrary (РИНЦ) в соответствии с принципом подготовки систематических обзоров по протоколу PRISMA [4] и анализ результатов исследований взаимосвязи между сном и ревматоидным артритом (РА).

Распространенность нарушения сна при РА. Сон – это активный процесс, посредством которого поддерживаются обмен веществ, восстановление тканей и общий гомеостатический баланс. Бессонница в большой степени влияет на самочувствие и работоспособность человека, а также снижает его качество жизни [5]. Проблемы со сном распространены у пациентов с хроническими заболеваниями. Нарушения сна у больных РА неоднократно изучались, и, как было выявлено, распространенность плохого сна высока у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой [1], только 18,5% пациентов с артритом имели хорошее качество сна [6].

Взаимосвязь нарушения сна и РА. Бессонница как частое явление при РА была темой многих исследований [3, 6, 7], в которых оценивались общее качество сна и его связь с характеристиками заболевания, а также изучались последствия недосыпания (переутомление, снижение качества жизни и т.д.) [1, 8]. Было найдено множество факторов, связанных с возникновением нарушений сна при РА, к которым относятся пол, возраст, боль, усталость, депрессия, риск апноэ во сне, маркеры воспалительного процесса, количество болезненных суставов, активность заболевания и прием преднизолона [9, 10, 11].

Первоначально считалось, что причиной нарушения сна при РА является хронический болевой синдром, который мешает пациентам выспаться, а бессонница, в свою очередь, приводит к снижению болевого порога, образуя патологический «порочный круг», представляющий собой иллюстрацию к логической дилемме «chicken and egg» [5]. Хотя воспалительный процесс, вызванный активностью РА, отвечает за возникновение боли, исследователи обнаружили, что у некоторых пациентов интенсивность боли может быть непропорциональна тяжести воспаления, что может происходить из-за усиления боли вследствие работы центральных механизмов

обработки болевых ощущений [12]. Изучалось влияние экспериментального частичного ночного недосыпания на усталость, настроение и боль у пациентов с РА. Частичное ночное недосыпание связано с увеличением числа болезненных суставов, самооценкой повышенной усталости и снижения настроения [5]. Частичная депривация сна добровольцев, больных РА, на следующий день вызывала усиление боли и гипералгезию [13].

Эмоциональные расстройства, в основном депрессия и тревога, также вовлечены в эту взаимосвязь [9], так как боль может косвенно способствовать ухудшению сна, вызывая депрессивное настроение, а депрессия, в свою очередь, способствует снижению болевого порога и приводит к субъективному ощущению непереносимой боли. В исследовании было показано, что депрессивные симптомы за последний месяц и боль, оцененная по опроснику SF-36, были наиболее важными предикторами качества сна [14]. Было установлено, что взаимодействие между болью и сном частично опосредовано депрессией [14]. Кроме того, при изучении когнитивных функций при РА обнаружено, что качество сна и депрессивное настроение были значительно связаны с самооценкой больными своей когнитивной функции, даже с учетом степени функциональных ограничений и тяжести заболевания [15].

Иммунные и нейроэндокринные нарушения, свойственные РА, в том числе гиперпродукция провоспалительных цитокинов, изменение уровня кортизола в крови также могут способствовать развитию диссомнических расстройств. Цитокины играют основную роль в воспалении, которому сопутствует нарушение сна. Хронический стресс при РА сопровождается длительной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая приводит к ее дисфункции, что сопровождается хронизацией воспаления, развитием хронического болевого синдрома, возникновением усталости и тревожно-депрессивных расстройств. Таким образом, РА как аутоиммунное заболевание может способствовать развитию нарушений сна, однако расстройство сна в долгосрочной перспективе может послужить потенциальным триггером запуска аутоиммунных реакций [16, 17] вследствие нарушения регуляторной функции Т-клеток из-за плохого качества сна, что, в свою очередь, приводит к усилению выработки некоторых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α [ФНО- α] и интерлейкина-6 [ИЛ-6]), которые участвуют в патогенезе РА [17] и потенциально оказывают как сомногенное, так и тормозящее действие на сон. Этот эффект зависит от фазы циркадного цикла и уровней некоторых цитокинов [18], экзогенное введение которых, например, таких как ИЛ-6, может привести к временной гиперкортизолемии за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Такие симптомы РА, как боль, припухлость суставов и скованность, сильнее всего выражены в утренние часы, что совпадает с наибольшей концентрацией в крови провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6. Повышение уровня содержания цитокинов через изменение активности оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» приводит к снижению

выработки глюкокортикоидов. Такие циркадные ритмы эндокринной системы связаны с функцией эпифиза, который синхронизирует работу всего организма с суточным режимом «день – ночь» посредством изменения концентрации эпифизарного гормона мелатонина [19]. Были обнаружены иммуностимулирующая и противовоспалительная активность этого препарата, а также его влияние на развитие и течение экспериментального артрита [20].

Одной из частых жалоб при РА является жалоба на усталость, при которой больные отмечают ощущение утомления, утраты энергии, потери сил вплоть до изнеможения. Были обнаружены независимые корреляции между усталостью и депрессией, снижением мотивации, плохим качеством сна, болью в суставах, высокой активностью заболевания и функциональной недостаточностью суставов [21]. Усталость также является одним из критериев депрессии, поэтому с учетом сходства патогенетических механизмов развития РА и депрессии можно сделать предположение о роли провоспалительных цитокинов в развитии усталости у пациентов с РА [22].

Таким образом, механизм бессонницы при РА достаточно сложен (рис. 1).

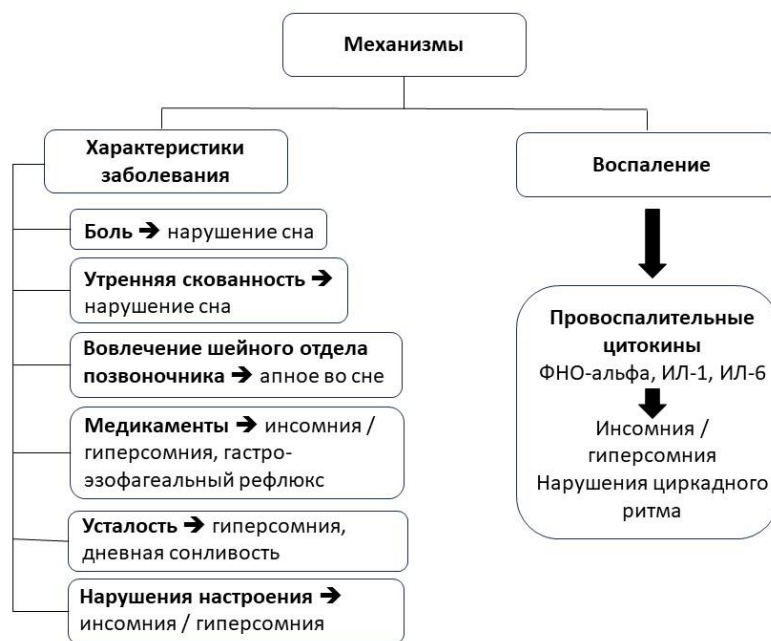


Рис. 1. Механизмы нарушений сна при РА по I.C. Benlidayi (2018)

Активность заболевания также является важным фактором, определяющим нарушения сна у больных РА [23, 6, 9]. Соответственно, показатель активности заболевания по DAS-28 и количество болезненных суставов были связаны с нарушениями сна у больных РА [6]. Было подтверждено, что более высокая активность заболевания является предиктором плохого качества сна [9]. При сравнении плохого и хорошего качества сна было выявлено, что у тех пациентов, кто плохо спит, выше скорость оседания эритроцитов и более высокий показатель активности заболевания [1]. Было обнаружено, что активность заболевания была одним из

факторов, влияющих на нарушения сна [23]. Однако в другом исследовании не было найдено аналогичной ассоциации [21].

Современные лекарства также могут быть связаны с качеством сна. Например, было подтверждено, что плохой сон был связан с ежедневным приемом дозы преднизолона [6], что происходит частично из-за прямого воздействия экзогенных глюкокортикоидов на сон. Однако этот факт можно объяснить и косвенным влиянием на активность заболевания, поскольку более высокие дозы глюкокортикоидов применяют у пациентов с более высокой степенью заболевания [6]. Также было установлено, что одновременное употребление небензодиазепиновых снотворных средств с бензодиазепинами является существенным фактором нарушения сна у больных РА [23]. Воздействие болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БПВП) (синтетические/биологические/таргетные) на качество сна также оценивалось в ряде исследований [9, 24, 25]. В большинстве из них было найдено благоприятное влияние биопрепаратов на параметры сна [24, 25]. Был показан положительный эффект терапии препаратами анти-ФНО на параметры сна по данным Питтсбургского индекса качества сна, но не на полисомнографические параметры сна [26]. Также было обнаружено, что качество сна по психологическим опросникам не различалось в зависимости от лекарств, применяемых при РА [9]. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование подтвердило эффективность адалимумаба в комбинации с метотрексатом в отношении исходов, о которых сообщили пациенты, включая качество сна [24]. Было обнаружено, что этанерцепт превосходит метотрексат по влиянию на параметры сна [27]. Цертолизумаб пэгол, который является еще одним биологическим препаратом, также обеспечивал значительное улучшение сна по сравнению с плацебо [28]. Ингибитор янус-киназы, тофацитиниб (5 или 10 мг в день), в сочетании с фоновой традиционной терапией болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами улучшал сон в исследовании III фазы [29].

Оценка нарушения сна при РА. Оценка нарушения сна при РА в повседневной клинической практике требует полного обследования пациента (*рис. 2*). Не только такие характеристики заболевания, как системное воспаление, синовит, нарушение функции суставов, но и сопутствующие проблемы, включая синдром беспокойных ног и расстройства настроения, могут способствовать нарушению сна [7, 18]. Оценка качества сна при РА основывается на данных, сообщаемых пациентами, и объективных показателях, таких как актиграфия и полисомнография. Наиболее часто использовались самозаполняемые опросники, такие как Питтсбургский Индекс качества сна (PSQI), шкала сонливости Эпворта (ESS), Афинская шкала бессонницы (AIS), шкала сна для изучения медицинских исходов (MOS-SS) и др.



Рис. 2. Оценка и лечение нарушений сна при РА по I.C. Benlidayi (2018)

Нарушение сна и качество жизни при РА. Нарушение сна имеет ряд последствий, таких как утомляемость, обострение болей в суставах, расстройства настроения, дневная сонливость, снижение социального участия, снижение производительности труда и, в конечном итоге, низкое качество жизни [11, 12]. При изучении влияния экспериментального частичного лишения ночного сна на усталость, настроение и боль у больных РА было обнаружено, что частичная ночная депривация была связана с увеличением количества болезненных суставов, самооценки усталости и симптомов настроения. Более того, было обнаружено, что фрагментация сна влияет на боль независимо от симптомов настроения. Предполагается, что бессонница является медиатором, который играет роль в нарушении центральных механизмов боли при РА [12]. Исследования подтвердили, что плохой сон является независимым фактором развития усталости у пациентов с РА [30]. Учитывая вышеперечисленные последствия, плохой сон в конечном итоге приводит к общему ухудшению здоровья и плохому качеству жизни [1, 7, 8].

Лечение нарушений сна при РА. Улучшение качества сна обычно происходит под влиянием адекватной антиревматической терапии, что связано со снижением активности воспалительного процесса и ослаблением субъективного ощущения боли и физического дискомфорта. Однако эффективность стандартной противовоспалительной терапии в отношении коррекции нарушений сна явно недостаточна. В связи с этим, учитывая сходство патогенеза РА и депрессии, предложено воздействовать на провоспалительные цитокины в качестве мишени. Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые обладают сильным

антицитокиновым эффектом, приводит к уменьшению депрессии и усталости [24, 25]. Большую роль в лечении бессонницы играют снотворные препараты и бензодиазепины, однако они имеют много недостатков, в том числе возможность привыкания, нарушение структуры сна, усиление депрессии и утренней скованности [31]. Обсуждалось использование антидепрессантов в качестве препаратов для уменьшения боли и снижения уровня депрессии, предпочтительными препаратами считались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) как имеющие наиболее благоприятный профиль переносимости и низкую частоту побочных эффектов, в частности пароксетин [31]. В ряде исследований показана перспективность применения препаратов мелатонина для коррекции сомнологических нарушений у больных РА [13]. В качестве лечебного воздействия также предлагаются такие методы, как гибридная когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) и различные психотропные препараты, однако их эффективность пока недостаточно изучена [18]. Хронобиологический принцип терапии также может приниматься во внимание при лечении заболевания с высокой степенью активности, он касается планирования медицинских процедур в соответствии с детерминантами циркадного ритма для повышения эффективности препарата и соотношения пользы и риска [19]. Эта стратегия должна быть интегрирована в повседневную медицинскую практику, особенно для пациентов с нарушением сна [32].

Выводы

Расстройства сна имеют высокую коморбидность с РА, что обусловлено общностью их патогенетических механизмов и формированием механизма обратной связи, когда облегчение болевого синдрома сопровождается улучшением сна, и наоборот, улучшение сна приводит к уменьшению хронической боли. Нарушения сна при РА являются сложной проблемой и вследствие мультисистемного характера требуют многомерной клинической оценки, причем большое значение имеет осведомленность врача-ревматолога относительно потенциальных сомнологических расстройств. Сопутствующие РА нарушения сна сопровождаются такими симптомами, как боль, депрессия и усталость, в результате чего у пациентов происходит снижение КЖ, что следует обязательно принимать во внимание при назначении фармакологических и нефармакологических методов лечения заболевания, а также проведении реабилитации.

Список литературы

1. Guo G., Fu T., Yin R., Zhang L., Zhang Q., Xia Y. Li L., Gu Z. Sleep quality in Chinese patients with rheumatoid arthritis: contributing factors and effects on health-related quality of life // Health Qual Life Outcomes. 2016. Vol. 16. Is.14 (1). P. 151. DOI: 10.1186/s12955-016-0550-3.

2. Bagnato G.L., Fiorenza A., Cordova F., Roberts W.N., Moore C. Jr., Greco D., Monaco C., Muscatello M.R.A., Bruno A., Zoccali R., Bagnato G. Clinical, autoimmune, and psychiatric parameters correlate with sleep disturbance in patients with systemic sclerosis and rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016. Vol. 34. Is.5. Suppl.100. P. 49-55.
3. Gezer İ.A., Balkarli A., Can B., Bağçaci S., Küçükşen S., Küçük A. Pain, depression levels, fatigue, sleep quality, and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Turk J. Med. Sci.* 2017. Vol. 47. P. 847-853. DOI: 10.3906/sag-1603-147.
4. Белобородов В.А., Воробьёв В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С. 5-9.
5. Benlidayi I.C. Sleep impairment: an obstacle to achieve optimal quality of life in rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* 2018. Vol. 38. Is. 12. P. 2183-2192. DOI: 10.1007/s00296-018-4155-5.
6. Goes A.C.J., Reis L.A.B., Silva M.B.G., Kahlow B.S., Skare T.L. Rheumatoid arthritis and sleep quality // *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017. Vol. 57. Is. 4. P. 294-298. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.07.011.
7. Pehlivan S., Karadakovan A., Pehlivan Y., Onat A.M. Sleep quality and factors affecting sleep in elderly patients with rheumatoid arthritis in Turkey // *Turk J. Med Sci.* 2016. Vol. 23. Is. 46 (4). P. 1114-21. DOI: 10.3906/sag-1506-82.
8. Purabdollah M., Lakdizaji S., Rahmani A., Hajalilu M., Ansarin K. Relationship between sleep disorders, pain and quality of life in patients with rheumatoid arthritis // *J. Caring Sci.* 2015. Vol. 4. Is. 3. P. 233-241. DOI: 10.15171/jcs.2015.024.
9. Sariyildiz M.A., Batmaz I., Bozkurt M., Bez Y., Cetincakmak M.G., Yazmalar L., Ucar D., Celepkolu T. Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life // *J. Clin. Med. Res.* 2014. Vol. 6. Is. 1. P. 44-52. DOI: 10.4021/jocmr1648w.
10. Son C.N., Choi G., Lee S.Y., Lee J.M., Lee T.H., Jeong H.J., Jung C.-G., Kim J.-M., Cho Y.-W., Kim S.-H. Sleep quality in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity in a Korean population // *Korean J. Intern Med.* 2015. Vol. 30. Is. 3. P. 384-390. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.3.384.
11. Westhovens R., Van der Elst K., Matthys A., Tran M., Gilloteau I. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2014. Vol. 41. Is. 1. P. 31-40. DOI: 10.3899/jrheum.130430.
12. Lee Y.C., Lu B., Edwards R.R., Wasan A.D., Nassikas N.J., Clauw D.J., Solomon D. H., Karlson E.W. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. Is. 1. P. 59-68. DOI: 10.1002/art.37733.
13. Тардов М.В., Полуэктов М.Г. Нарушения сна при хронических болевых синдромах // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018. № 4 (2). С. 107-112.

14. Nicassio P.M., Ormseth S.R., Kay M., Custodio M., Irwin M.R., Olmstead R., Weisman M.H. The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis // *Pain*. 2012. Vol. 153. Is. 1. P. 107-112. DOI: 10.1016/j.pain.2011.09.024.
15. Yoon B.Y., Lee J.-H., Shin S.Y. Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int*. 2017. Vol. 37. Is. 10. P. 1635-1641. DOI: 10.1007/s00296-017-3806-2.
16. Sangle S.R., Tench C.M., D'Cruz D.P. Autoimmune rheumatic disease and sleep: a re-view // *Curr Opin Pulm Med*. 2015. Vol. 21. Is. 6. P. 553-556. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000215.
17. Chung W.-S., Lin C.-L. Sleep disorders associated with risk of rheumatoid arthritis // *Sleep Breath*. 2018. Vol. 22. Is. 4. P. 1083-1091. DOI: 10.1007/s11325-018-1639-1.
18. Bjurström M.F., Olmstead R., Irwin M.R. Reciprocal Relationship Between Sleep Macrostructure and Evening and Morning Cellular Inflammation in Rheumatoid Arthritis // *Psychosom Med*. 2017. Vol. 79. Is. 1. P. 24-33. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000363.
19. Buttgereit F., Smolen J.S., Coogan A.N., Cajochen C. Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis // *Nat Rev Rheumatol*. 2015. Vol. 11. Is. 6. P. 349-56. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.31.
20. Ломоносова К.В. Мелатонин и ревматоидный артрит: роль экзогенного гормона и эпифизэктомии // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016. Т. 11. № 3. С. 381-385.
21. 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. Vol. 34. Is. 12. P. 2029-2039. DOI: 10.1007/s10067-015-2875-4.
22. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis // *Curr Opin Rheumatol*. 2017. Vol. 29. Is. 3. P. 269-276. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000376.
23. Austad C., Kvien T.K., Olsen I.C., Uhlig T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis is related to fatigue, disease activity, and other patient-reported outcomes // *Scand J Rheumatol*. 2017. Vol. 46. Is. 2. P. 95-103. DOI: 10.3109/03009742.2016.1168482.
24. Kaeley G.S., MacCarter D.K., Goyal J.R., Liu S., Chen K., Griffith J., Kupper H., Garg V., Kalabic J. Similar Improvements in Patient-Reported Outcomes Among Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Two Different Doses of Methotrexate in Combination with Adalimumab: Results from the MUSICA Trial // *Rheumatol Ther*. 2018. Vol. 5. Is. 1. P. 123-134. DOI: 10.1007/s40744-018-0105-7.
25. Barnabe C., Crane L., White T., Hemmelgarn B., Kaplan G.G., Martin L., Maksymowych W.P. Patient-reported Outcomes, Resource Use, and Social Participation of Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologics in Alberta: Experience of Indigenous and Non-indigenous Patients // *J Rheumatol*. 2018. Vol. 45. Is. 6. P. 760-765. DOI: 10.3899/jrheum.170778.

26. Karatas G., Bal A., Yuceege M., Yalcin E., Firat H., Dulgeroglu D., Karataş F., Cakci A., Ardic S. The evaluation of sleep quality and response to antitumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients // *Clin Rheumatol.* 2017. Vol. 36. Is. 1. P. 45-50. DOI: 10.1007/s10067-016-3387-6.
27. Detert J., Dziurla R., Hoff P., Gaber T., Klaus P., Bastian H., Braun T., Schellmann S., Penzel T., Fietze I., Loeschmann P.-A., Jaehnig P., Straub R.H., Buttgereit F. Effects of treatment with etanercept versus methotrexate on sleep quality, fatigue and selected immune parameters in patients with active rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* 2016. Vol. 34. Is. 5. P. 848-856.
28. Pope J., Bingham C.O. 3rd, Fleischmann R.M., Dougados M., Massarotti E.M., Wollenhaupt J., Duncan B., Coteur G., Weinblatt M.E. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity // *Arthritis Res Ther.* 2015. Vol. 17. Is. 17. P. 343. DOI: 10.1186/s13075-015-0849-1.
29. Strand V., Kremer J.M., Gruben D., Krishnaswami S., Zvillich S.H., Wallenstein G.V. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes From a phase III randomized controlled trial // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017. Vol. 69. Is. 4. P. 592-598. DOI: 10.1002/acr.23004.
30. Katz P., Margaretten M., Trupin L., Schmajuk G., Yazdany J., Yelin E. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016. Vol. 68. Is. 1. P. 81-90. DOI: 10.1002/acr.22577.
31. Сикало Ю.К., Станиславчук Н.А. Нарушения сна при ревматоидном артрите и современные подходы к их коррекции // *Практична медицина.* 2014. № 3. С. 66-69.
32. Buttgereit F., Mehta D., Kirwan J., Szechinski J., Boers M., Alten R.E., Supronik J., Szombati I., Romer U., Witte S., Saag K. (2013) Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2) // *Ann Rheum Dis.* 2013. Vol. 72. Is. 2. P. 204-10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201067.