

УДК 616.132.2-008.64:616.72-002.77-06

Н.А. ЦИБУЛЬКИН¹, А.И. АБДРАХМАНОВА², И.В. АБДУЛЬЯНОВ¹, Е.А. АЦЕЛЬ¹

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

²Казанский федеральный университет, г. Казань

Острый коронарный синдром при ревматоидном артрите

Контактная информация:

Цибулькин Николай Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, РЭ и ССХ

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.** (843) 261-74-11, **e-mail:** kldkgma@mail.ru

Цель работы — провести обзор и анализ современных научных данных по особенностям развития острых форм ишемической болезни сердца, в частности, острого коронарного синдрома, у пациентов с ревматоидным артритом.

Материал и методы. Обзор основных публикаций в современной периодической научной литературе по теме особенностей развития и течения острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда при ревматоидном артрите.

Результаты. Повышенный риск развития атеросклероза связан с хроническим системным воспалением. Ревматоидный артрит является хроническим системным заболеванием, и его наличие обуславливает высокий риск развития атеросклероза и его осложнений. Это проявляется более высокой частотой мозговых и коронарных сосудистых событий у таких пациентов по сравнению с популяцией в целом. Сердечно-сосудистые осложнения являются одной из причин повышенной смертности у больных с ревматоидным артритом.

Заключение. Для пациентов с ревматоидным артритом характерно более тяжелое течение инфаркта миокарда и повышенная внутрибольничная летальность. Повышенный уровень рецидивов острой коронарной недостаточности и связанной с ней летальности сохраняется у таких больных в течение длительного времени после перенесенного инфаркта.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, острый коронарный синдром.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-2-32-36

(Для цитирования: Цибулькин Н.А., Абдрахманова А.И., Абдульянов И.В., Ацель Е.А. Острый коронарный синдром при ревматоидном артрите. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 2, С. 32–36)

N.A. TSIBULKIN¹, A.I. ABDRAKHMANOVA², I.V. ABDULYANOV¹, E.A. ATSEL¹

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the RMACPE MOH Russia, Kazan

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis

Contact details:

Tsibulkin N.A. — PhD (medicine), Department of Cardiology, Roentgenendovascular and Cardiovascular Surgery

Address: 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** (843) 261-74-11, **e-mail:** kldkgma@mail.ru

Objective — to review and analyze the modern scientific publications on the features of acute forms of coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods. The review of the main publications in modern periodic scientific literature on the subject of characteristic features of development and clinical course of acute coronary syndrome and myocardial infarction in patients with concurrent rheumatoid arthritis.

Results. The increased risk of development of atherosclerosis is connected with chronic systemic inflammation. The rheumatoid arthritis is a chronic systemic disease, and its existence causes high risk of development of atherosclerosis and its complications. This is manifested in higher frequency of cerebral and cardiovascular events in such patients compared to the general population. The cardiovascular complications are the main cause of high mortality in rheumatoid arthritis patients.



Conclusion. *The more severe course of myocardial infarction and increased in-hospital lethality is characteristic of patients with rheumatoid arthritis. The increased level of recurrence of acute coronary syndrome and related lethality remains in such patients for a long time after myocardial infarction.*

Key words: *rheumatoid arthritis, atherosclerosis, acute coronary syndrome.*

(For citation: Tsibulkin N.A., Abdrakhmanova A.I., Abdulyanov I.V., Atsel E.A. Acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 2, P. 32–36)

Острый коронарный синдром (ОКС) является проявлением атеросклероза коронарных артерий. Фактором, повышающим риска развития атеросклероза и его осложнений, являются системные воспалительные заболевания, к которым относится ревматоидный артрит (РА). Деструкция тканей сустава при РА носит воспалительный характер, обуславливая более высокий риск развития атеросклероза у пациентов с РА, что проявляется в более высокой частоте развития мозгового инсульта и сердечно-сосудистых событий в сравнении с общим уровнем в популяции. Сердечно-сосудистые осложнения считаются одной из основных причин повышенной летальности у больных с РА. Системные заболевания оказывают негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Основными вариантами сердечно-сосудистых заболеваний при системной патологии считаются острые формы ишемической болезни сердца, хотя могут также наблюдаться гипертония и нарушения ритма сердца. Для таких пациентов характерна повышенная внутрибольничная летальность и большая частота геморрагических осложнений лечения. В течение длительного времени после ОКС у таких больных сохраняется повышенный уровень рецидивов и летальности. Сочетание острого коронарного синдрома с ревматоидным артритом является значимой проблемой современной медицины.

Атеросклероз и системные заболевания

В основе развития острого коронарного синдрома лежит атеросклероз коронарных артерий. Ревматоидный артрит является системным аутоиммунным заболеванием, представляющим собой деструкцию тканей сустава. Пациенты с РА имеют более высокий риск развития атеросклероза, что проявляется в более высоких показателях мозгового инсульта и сердечно-сосудистых событий, по сравнению со здоровыми людьми. Заболеваемость ИБС среди пациентов с РА в четыре раза выше, чем у населения в целом. РА является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. Данная взаимосвязь определяется доказанным сочетанием повышенного риска развития атеросклероза и его осложнений с системными воспалительными заболеваниями, к которым относится РА [1]. Более того, сердечно-сосудистые осложнения считаются одной из основных причин повышенной заболеваемости и преждевременной смертности у больных с РА.

Системные заболевания в целом оказывают многообразное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Более 3% больных с ОКС в популяции составляют пациенты с системными заболеваниями, при том, что частота системных заболеваний в общей популяции по разным данным составляет 0,6–1,5% [2]. Наиболее значимыми формами сердечно-сосудистых заболеваний у паци-

ентов с системной патологией были фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, а также процедуры коронарной ангиографии и чрескожной реваскуляризации. Осложняющими факторами при ведении таких больных являются более чем двукратно повышенная внутрибольничная летальность в коронарных отделениях и частота геморрагических осложнений при применении антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов [3]. В течение года после выписки из отделения летальность среди пациентов с системными заболеваниями также оставалась повышенной почти вдвое, причем риск инсульта или повторного инфаркта оставался также повышенным более чем в полтора раза.

Влияние ревматоидного артрита на течение ОКС

Существенное значение для ведения пациентов с РА также имеет повышенная частота их госпитализации и стационарного лечения, составляющая более 8% в год. Наиболее частыми причинами госпитализации, непосредственно связанными с характером основного заболевания, были внесуставные проявления РА, составившие около 8 случаев на 1000 всех госпитализаций в год, и сердечно-сосудистые события, составившие 2 случая. Таким образом, по частоте развития и в качестве причин госпитализации сердечно-сосудистые заболевания, представленные главным образом различными формами ОКС, лишь не на много уступали симптомам основного заболевания [4]

Наличие РА предрасполагает не только к повышенной вероятности развития ОКС, но и к более тяжелому его течению, а также к развитию осложнений и неблагоприятным исходам [5]. У пациентов с РА при инфаркте миокарда более часто развивалась остановка сердца и внезапная сердечная смерть в качестве первых клинических проявлений инфаркта миокарда. Также в этой группе достоверно чаще развивался ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. В случае развития инфаркта миокарда, эти больные демонстрировали более высокие уровни подъема тропонинов, а также более высокую частоту развития осложнений инфаркта в период госпитализации. Неблагоприятным фактором РА является и для прогноза ОКС. Летальность в остром периоде инфаркта миокарда, до 30 суток от начала симптомов, у пациентов с РА была в среднем в полтора раза выше, и не зависела от характера изменений сегмента ST на ЭКГ при поступлении [6]. Выяснение причин данного феномена требует дальнейших исследований в связи с тем, что повышенная летальность при инфаркте миокарда не может в полной мере определяться более высокой частотой его развития.

Помимо оценки рисков, связанных с развитием ОКС впервые, для пациентов с РА существенную

угрозу представляет повышенный риск рецидива коронарных событий, таких как повторный инфаркт миокарда или рецидив ОКС. При наблюдении в течение года после выписки после перенесенного ОКС, относительный риск рецидива острых коронарных событий для больных с РА был повышен в 1,3 раза, а летальность была повышена в 1,4 раза. Этот показатель кумулятивно возрастал с течением времени и концу второго года уже составлял 1,5 раза. Частота рецидивов ОКС была в ряде случаев выше среди пациентов с меньшим использованием статинов в лекарственной терапии для вторичной профилактики. В то же время, данная разница сохранялась и для стандартных режимов дозирования статинов. Очевидно, что патогенетические механизмы коронарных осложнений при РА имеют многофакторную природу, включая как воспалительные причины, так и метаболические нарушения [7].

Ревматоидный артрит в патогенезе атеросклероза

Связь патогенеза прогрессивного развития атеросклероза и его сосудистых осложнений с хроническими воспалительными заболеваниями ставит вопрос о взаимосвязи частоты и тяжести сердечно-сосудистых осложнений с активностью воспалительного процесса при РА. Обоснованным является предположение, что быстрое снижение активности аутоиммунного процесса при РА будет способствовать снижению скорости развития сосудистых осложнений и их клинической тяжести. В европейской популяции у больных РА на ранней стадии заболевания частота ОКС составляет в среднем более 7-8 случаев на 1000 больных в год, что примерно в полтора раза выше, чем в популяции в целом. Вместе с тем, несмотря на быстрое достижение клинического улучшения и снижение активности заболевания, данная разница и повышенный относительный риск развития ОКС с течением времени не снижалась [8].

Одним из механизмов развития сердечно-сосудистых событий является повышение активности матриксных металлопротеиназ (ММР). Эти ферменты разрушают компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген IV типа, и являются воспалительными медиаторами, вовлеченными в развитие атеросклероза. Серологический уровень ММР повышен у пациентов с ИБС и является фактором риска сердечно-сосудистых событий [9].

Макрофаги создают инфильтрат в бляшке коронарной артерии и интенсивно экспрессируют ММР. Они действуют на волокна в структуре бляшки коронарной артерии, что вызывает разрушение бляшки и развитие тромбоза коронарной артерии. Таким образом, будучи непосредственно вовлеченным в развитие сердечно-сосудистых событий, повышенный уровень экспрессии ММР является фактором риска ОКС. Экспрессия таких ММР, как ММР-3 и ММР-9, увеличена в синовиальной оболочке суставов у пациентов с РА. Серологические уровни ММР и их содержание в синовиальной жидкости у таких больных также выше, чем у здоровых людей. Эти ММР участвуют в деструкции кости и хряща при РА. В частности, серологические уровни ММР-3 коррелировали со степенью синовита и с серологическим уровнем ММР-9, который может использоваться в качестве маркера синовита. С другой стороны, роль самой ММР-9 в РА остается неясной.

Активированные макрофаги проникают в синовиальную ткань у пациентов с РА и производят

такие воспалительные медиаторы как TNF- α . Эти воспалительные медиаторы действуют на синовиальные клетки, хондроциты и фибробласты, чтобы вызвать экспрессию ММР-3. Кроме того, TNF- α действует на макрофаги и нейтрофилы, чтобы вызвать экспрессию ММР-9. Если главным местом производства ММР-3 и ММР-9 является воспаленная синовиальная ткань у пациентов с РА, эти ММР должны изменяться параллельно с активностью болезни. Однако, результаты показывают, что изменение в серологическом уровне ММР-3 коррелирует с изменениями в СРБ, но не с изменением в серологических уровнях ММР-9. Это может происходить из-за того, что эти ММР у пациентов с РА также производятся в других местах кроме синовиальной оболочки, или что воспалительные медиаторы кроме TNF- α могут также регулировать производство ММР.

Роль воспаления

Корреляции между изменениями в сыворотке уровней ММР-3 и ММР-9 и индикаторов активности РА (СРБ, RF, СОЭ) после терапии инфликсимабом (анти-TNF- α препаратом) могут показывать возможность влияния данной терапии как на проявления активности РА, так и на риск развития сердечно-сосудистых событий. Незначительная корреляция между ММР-9 и изменениями в индикаторах активности РА сопровождается аналогично низкой корреляцией между ММР-9 и ММР-3. В последние годы атеросклеротические поражения были описаны как воспаление кровеносных сосудов и напоминают синовиальные поражения в РА [10]. В атеросклеротических поражениях клетки воспаления, такие как макрофаги, проникают в артериальную стенку и производят большие концентрации воспалительных медиаторов, таких как TNF- α . Активированные макрофаги также производят ММР-9. Сывороточные уровни ММР-9 у больных с ИБС коррелируют с уровнем сердечно-сосудистых событий. Развитие атеросклероза у пациентов с РА ускоряется по сравнению со здоровыми из-за эффекта коморбидного заболевания, которым является РА. Производство ММР-9 может быть также увеличено в атеросклеротических поражениях у пациентов с РА. Серологический уровень ММР-9 высок у пациентов с РА и высокой активностью болезни. Инфликсимаб уменьшает серологический уровень ММР-9, независимо от снижения маркеров активности болезни, включая ММР-3. Это может повлиять на предотвращение развития сердечно-сосудистых событий.

Аналогичные исследования показывают, что анти-ФНО терапия ингибирует развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА [11]. Это торможение в прогрессировании ИБС было приписано влиянию на повышенную резистентность к инсулину [12], эндотелиальную дисфункцию и повышенную жесткость артериальной стенки [13]. Анти-ФНО терапия связана с уменьшением толщины интимы сонной артерии. Существующие данные предполагают, что снижение серологических уровней ММР-9 при анти-ФНО терапии также помогает ингибировать прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.

Серологический уровень ММР-3 и ММР-9 до и после назначения инфликсимаба во время долгосрочной терапии у пациентов с РА может являться маркером активности артрита. Сывороточные уровни обеих ММР-3 и ММР-9 достигли минимальных значений через полтора месяца лечения инфликсимабом, но постепенно увеличивались после этого.



Относительно причин повторного увеличения этих уровней, быстро уменьшившихся во время долгосрочного лечения, предлагается, что производство антител уменьшило эффекты инфликсимаба. Чтобы поддержать эффекты инфликсимаба на длительный период для снижения риска сердечно-сосудистых событий, инфликсимаб должен быть объединен с достаточным объемом иммунодепрессантов, чтобы подавить производство антител против инфликсимаба. Кроме того, когда эффект инфликсимаба становится сниженным, это лекарственное средство должно быть заменено на другие биопрепараты для ингибирования воспаления у пациентов с РА.

В этой связи, наиболее вероятным механизмом повышения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА может рассматриваться воспалительный эффект данного заболевания, оказывающий свое действие также и на сосудистую стенку артерий. Хроническое воспаление, характерное для РА, может являться ведущей причиной сердечно-сосудистых осложнений в данной группе больных. Длительное течение заболевания, сопровождающееся периодами обострений, также способствует формированию изменений в интима артериальных сосудов. Причиной развития сосудистых осложнений вероятнее всего является атеросклеротический процесс, приводящий к более распространенному и интенсивному росту атеросклеротических бляшек. Воспалительный механизм развития атеросклероза способствует как прогрессирующему развитию хронических изменений в сосудистой стенке, так и провоцированию возникновения острого коронарного синдрома. Дестабилизация атеросклеротической бляшки, как считается, во многом является следствием активированного воспалительного процесса.

Воспалительные медиаторы, включая металлопротеиназы, способствуют постепенному разрушению фиброзного каркаса крышки атеросклеротической бляшки. Нарушение структуры соединительнотканых волокон, в том числе грубого коллагена, способствует снижению плотности соединительной ткани в целом, что повышает подверженность крышки атеросклеротической бляшки возможной деструкции вследствие внешних воздействий. Разрушение фиброзной крышки и быстрое формирование тромба на месте повреждения эндотелия сосудистой стенки считается основным механизмом развития ОКС. Таким образом, воспалительные изменения, приводящие к прогрессированию атеросклероза, также являются причиной развития острых сосудистых осложнений.

Роль гиперхолестеринемии

В то же время, генез атеросклероза во многом связан с нарушениями липидного и углеводного обмена. Изолированные воспалительные изменения сами по себе не могут быть основанием для формирования липидного ядра, лежащего в основе бляшки. Как возникновение, так и прогрессирование атеросклероза предполагает наличие длительной и достаточно высокой гиперхолестеринемии. Именно высокое содержание липидов в структуре бляшки делает ее более рыхлой, травмируемой и склонной к деструкции. Нормализация обмена жиров и липидного спектра у пациентов с атеросклерозом может быть фактором профилактики прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистого русла и снижения риска острых сосудистых катастроф.

У пациентов с РА влияние гиперхолестеринемии также имеет ключевое значение. Исследования демонстрируют, что нормализация липидного спектра путем регулярного приема препаратов из группы статинов снижает риски острых коронарных событий. В этой связи практическое значение имеет не столько вторичная профилактика кардиальных осложнений после уже произошедшего сердечно-сосудистого события, сколько их первичная профилактика. Повышенный риск развития атеросклероза и его коронарных проявлений при РА требует принятия своевременных мер для предотвращения или, как минимум, максимальной отсрочки первичного возникновения острых коронарогенных состояний.

Назначение статинов пациентам с РА, ранее не имевшим сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза, продемонстрировало, что данная группа препаратов оказывает протективное воздействие в отношении ОКС пропорционально как кумулятивной дозе, так и длительности лечения. По данным ретроспективного анализа более 25 тысяч случаев РА, профилактический прием статинов достоверно снижал относительный риск развития ОКС в этой группе больных до 0,78. Отмечено в среднем двукратное снижение риска развития нового ОКС при сравнении коротких и длительных курсов лечения, а также меньших и больших кумулятивных доз препаратов [14]. Эти данные указывают на присутствие различных патогенетических механизмов в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА.

Заключение

Ревматоидный артрит является хроническим системным заболеванием. Воспалительная активность при РА представляет собой дополнительный фактор патогенеза атеросклероза и повышает риск развития его осложнений. Пациенты с РА имеют повышенный риск возникновения острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Течение инфаркта миокарда у таких больных более тяжелое и сопровождается более высокой частотой осложнений и повышенной внутрибольничной летальностью. Существенной причиной формирования атеросклероза и больных с РА остается гиперхолестеринемия. Профилактическое назначение терапии статинами существенно снижает частоту развития острого коронарного синдрома при РА. Сочетанное использование противовоспалительных и гиполипидемических препаратов в сочетании с достижением сниженной активности основного заболевания является одной из перспективных возможностей снижения негативного влияния РА на состояние сердечно-сосудистой системы таких больных.

Цибулькин Н.А. <http://orcid.org/0000-0002-1343-0478>.
Абдрахманова А.И. <http://orcid.org/0000-0003-0769-3682>.
Абдульянов И.В. <http://orcid.org/0000-0003-2892-2827>.
Ацель Е.А. <http://orcid.org/0000-0002-1640-5411>.

ЛИТЕРАТУРА

1. Long A., Long B., Koyfman A. Non-traditional risk factors for atherosclerotic disease: A review for emergency physicians // *Am. J. Emerg. Med.* — 2018. — №36 (3). — P. 494-497.
2. Nielsen N., Frisch M., Rostgaard K., et al. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: A nationwide cohort study in Denmark // *Mult Scler.* — 2008. — №14. — P. 823-829.
3. Lozano Rivas N., Pastor-Pérez F.J., Flores-Blanco P.J., et al. Impact of Autoimmune Disease on the Management and Prognosis of Acute Coronary Syndrome // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* — 2017. — №70 (12). — P. 1145-1147.

4. Sugimoto N., Nakajima A., Inoue E., et al. Incidence of comprehensive hospitalization due to infection, cardiovascular disease, fractures, and malignancies in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* — 2017. — №37 (11). — P. 1871-1878.
5. Ben-Zvi I., Goldenberg I., Matetzky S., et al. The impact of inflammatory rheumatic diseases on the presentation, severity, and outcome of acute coronary syndrome // *Clin. Rheumatol.* — 2016. — №35. — P. 233-237.
6. Mantel A., Holmqvist M., Jernberg T., et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome // *Eur. Heart J.* — 2015. — №36 (48). — P. 3413-3422.
7. Mantel A., Holmqvist M., Jernberg T., et al. Long-term outcomes and secondary prevention after acute coronary events in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — №76 (12). — P. 2017-2024.
8. Holmqvist M., Ljung L., Askling J. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — №76 (10). — P. 1642-1647.
9. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O., et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // *Circulation.* — 2003. — №107. — P. 1579-1585.
10. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — №48. — P. 11-22.
11. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Rheum.* — 2007. — №56. — P. 2905-2912.
12. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2010. — №1193. — P. 153-159.
13. Wong M., Oakley S.P., Young L., et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — №68. — P. 1277-1284.
14. Huang C.Y., Lin T.T., Yang Y.H., et al. Effect of statin therapy on the prevention of new-onset acute coronary syndrome in patients with rheumatoid arthritis // *Int. J. Cardiol.* — 2018. — №15 (253). — P. 1-6.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА ПОВЫШАЕТ РИСК СЕРДЕЧНОГО ПРИСТУПА

British Medical Journal опубликовал данные исследования, проведенного специалистами из университетов Нью-Йорка и Гонконга, которые установили, чем опасен для мужчин высокий уровень тестостерона в их организме. Ученые заявили, что данная особенность связана с повышенным риском тромбов, сердечной недостаточности и сердечного приступа. Были проанализированы медицинские данные о 3 225 мужчинах возрастом от 50 до 75 лет, проходивших обследование на рак простаты. Специалистам удалось установить, что «проснувшийся» в мужском организме ген JMJD1C напрямую связан с повышенным уровнем синтезируемого тестостерона». При этом ученые обнаружили, что существует связь между наличием данного гена и склонностью мужчин к поражениям сосудов и сердца. Риск образования тромбов у мужчин оказался повышен вдвое, а риск сердечной недостаточности – в 7,8 раз. Среди причин, обуславливающих повышенный уровень тестостерона у мужчин, они называют применение ряда лекарственных средств (в первую очередь, гормональных препаратов), нерациональное питание, недостаточный ночной сон, психоэмоциональное напряжение, чрезмерные физические нагрузки, длительное отсутствие сексуальных контактов.