

Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях

Шальнова С. А.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}, Куценко В. А.^{1,2}, Капустина А. В.¹, Макарова Ю. К.^{1,2}, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Муромцева Г. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность перемежающейся хромоты (ПХ) и оценить риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в популяции российских мужчин с ПХ различной степени выраженности в ходе более чем 30-летнего наблюдения.

Материал и методы. В работе использованы данные, полученные из представительных выборок, обследованных в различные временные периоды в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) с 1975 г. по 1986 г. с откликом 75%. Обследование мужчин (n=10953) возраста 35-70 лет (средний возраст 48,8±6,6 лет) проводилось по единому протоколу, включавшему стандартный опрос, биохимию крови, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрию и регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях. Для определения ПХ использовался оригинальный вопросник Роуза, согласно которому были выделены четыре категории болевого синдрома (БС). Первая — отсутствие боли (БС0); вторая — смешанная боль, в т.ч. не связанная с усилением (БС1); третья — атипичная боль, захватывающая икры и продолжающаяся >10 мин после остановки (БС2); наконец, четвертая — классическая ПХ (БС3). Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет. Всего умерло 7893 человека, в т.ч. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — 4220 человек. Для оценки ассоциаций между категориями ПХ и выживаемостью использовали метод Каплана-Мейера. Риск смерти, в т.ч. от ССЗ, оценивали с помощью моделей пропорционального риска Кокса.

Результаты. Всего мужчин с БС было 38,8%. Распространенность ПХ в изучаемой выборке составила 1,0%, увеличиваясь с возрастом от 0,4 до 2,3% в старшей возрастной группе. Как и ожидалось, дольше всего живут те, у кого нет БС. Потери продолжительности жизни у лиц с ПХ составили 12 лет. Этот показатель для умерших от ССЗ

составил 22,4 года. При анализе выживаемости в двух возрастных группах мужчин (Медиана возраста 55 лет) оказалось, что вклад в выживаемость не только ПХ (БС3), но и атипичной боли (БС2) остается статистически значимым независимо от возраста. Более того, результаты многофакторного анализа показали, что вклад в смертность БС3 и БС2 не зависит от повышенного АД, курения, наличия ишемических и других изменений на ЭКГ, инфаркта миокарда в анамнезе, что свидетельствует об общей этиологии заболеваний артерий нижних конечностей и артерий сердца. Схожие данные получены для смертности от ССЗ, однако вклад ПХ более значим.

Заключение. ПХ у российских мужчин возраста 35-70 лет является независимым предиктором смертности от всех причин и от ССЗ, в частности.

Ключевые слова: перемежающаяся хромота, мужчины, факторы риска, смертность от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/04-2020

Получена рецензия 22/05-2020

Принята к публикации 15/06-2020



Для цитирования: Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Капустина А.В., Макарова Ю.К., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Драпкина О.М. Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2560. doi:10.15829/1728-8800-2020-2560

Assessment of all-cause and cardiovascular death risk in Russian men with leg pain

Shalnova S. A.¹, Yarovaia E. B.^{1,2}, Kutsenko V. A.^{1,2}, Kapustina A. V.¹, Makarova Yu. K.^{1,2}, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Muromtseva G. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of intermittent claudication (IC) and assess the risk of cardiovascular and all-cause death in Russian men with IC according to 30-year follow-up.

Material and methods. The study used data obtained from representative samples of men examined in Moscow and St. Petersburg (formerly known

as Leningrad) from 1975 to 1986. Response rate was 75%. The examination of men (n=10953) aged 35-70 years (mean age 48,8±6,6 years) was carried out according to a single protocol, which included a standard survey, biochemical profile test, measurement of blood pressure (BP) and heart rate, anthropometry and 12-lead electrocardiography. To determine IC, the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: JBalanova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 283-61-42

[Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Макарова Ю. К. — лаборант лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²студент кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-0443-8929, Баланова Ю. А. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941], Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

original Rose questionnaire was used, according to which four categories of pain were identified. The first is the absence of pain (P0); the second — mixed pain, including not associated with exercise (P1); the third — atypical pain in calf muscles lasting >10 minutes of rest (P2); the fourth — typical IC (P3). The median follow-up was 21,9 years. In total, 7,893 people died, including 4220 people due to cardiovascular diseases (CVD). The Kaplan-Meier curves was used to assess the associations between IC categories and survival. The risk of death, including due to CVD, was assessed using Cox proportional hazard models.

Results. There were 38,8% of men with leg pain. The prevalence of IC in the studied sample was 1,0%, increasing with age from 0,4 to 2,3% in the older age group. As expected, individuals without leg pain live the longest. The years of life lost in persons with IC was 12. This parameter for cardiovascular deaths was 22,4 years. The contribution to survival not only of IC (P3), but also of atypical pain (P2) remains significant regardless of age. Moreover, the results of multivariate analysis showed that the contribution to mortality of P3 and P2 does not depend on increased blood pressure, smoking, ischemic and other electrocardiographic abnormalities, a history of myocardial infarction, which indicates the common etiology of lower limb and heart artery diseases. Similar data were obtained regarding cardiovascular mortality, however, the contribution of CI is more significant.

Conclusion. IC in Russian men aged 35-70 years is an independent predictor of all-cause and cardiovascular death.

Key words: intermittent claudication, men, risk factors, all cause-mortality, cardiovascular mortality.

Relationships and Activities: none.

Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Makarova Yu.K. ORCID: 0000-0002-0443-8929, Balanova Yu.A.* ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

JBalanova@gnicpm.ru

Received: 24/04-2020

Revision Received: 22/05-2020

Accepted: 15/06-2020

For citation: Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Makarova Yu.K., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Drapkina O.M. Assessment of all-cause and cardiovascular death risk in Russian men with leg pain. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2560. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2560

АД — артериальное давление, БПА — болезнь периферических артерий, БС — болевой синдром, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМАН — инфаркт миокарда в анамнезе, ИМТ — индекс массы тела, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МК — Миннесотский код, НРП — нарушения ритма и проводимости, ПХ — перемежающаяся хромота, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Введение

Болезнь периферических артерий (БПА) представляет собой прогрессирующее заболевание атеросклеротической природы, характеризующееся стенозом и/или окклюзией крупных и средних артерий, но не включающее коронарные или церебральные артерии. БПА чаще всего поражает сосуды нижних конечностей, и одним из симптомов их поражения является перемежающаяся хромота (ПХ) [1]. БПА относительно редко встречается среди молодых людей. Однако распространенность заболевания увеличивается с возрастом, достигая 10% у лиц >70 лет [2] и >20% среди населения >80 лет [3]. Таким образом, увеличение доли пожилого населения в развитых странах, как следствие увеличения продолжительности жизни, неизбежно приводит к росту числа больных с атеросклерозом. Отмечено, что распространенность БПА зависит также от пола и этнической принадлежности [4].

Более 200 млн чел. по всему миру имеют БПА, сопровождающуюся широким спектром симптомов [4]. Наиболее признанным симптомокомплексом БПА нижних конечностей является ПХ, которая характеризуется болевым синдромом (БС) или, как его называют хирурги, “симптомной ишемией нижних конечностей” [5]. Характер боли, как субъективный показатель, обычно определяется с помощью расспроса. Задача исследователя — стандартизовать опрос и предложить вопросник, который

можно использовать как в клинике, так и при массовых обследованиях населения.

Первым был вопросник, предложенный в 1962г одним из основоположников эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) Дж. Роузом (G. Rose, 1962). Вопросник Роуза был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения [6] и в течение 30 лет использовался врачами и исследователями для определения ПХ. Однако исследования, проведенные в 1990-х гг, показали, что чувствительность оригинального вопросника Роуза недостаточна, поскольку многие больные с ограниченной перфузией артериального русла нижних конечностей не предъявляют жалоб, а некоторые имеют атипичные симптомы [7]. Кроме того, структура вопросника Роуза не позволяет ответить на некоторые важные вопросы, например, где локализовано поражение: слева, справа или в обеих конечностях одновременно [8]. В последнее десятилетие применяются модификации вопросника Роуза, которые позволяют получить ответы на такие специфические вопросы, к примеру, Эдинбургский вопросник по хромоте (The Edinburgh Claudication Questionnaire) [9] и вопросник по хромоте Сан-Диего (San Diego claudication questionnaire) [10].

В настоящее время оригинальный вопросник Роуза используется в клинических исследованиях редко, т.к. доступны более современные инструменты, позволяющие определить наличие атеро-

склеротического повреждения в артериях нижних конечностей. Примером такого инструмента является дуплексное сканирование, однако оно достаточно продолжительное и дорогое. В эпидемиологических исследованиях нашла распространение более простая, но менее точная методика по сравнению с дуплексным сканированием — измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Однако эти инструменты не дают информации о частоте болевого симптомокомплекса, т.е. о частоте ПХ, которая сопровождается БПА и которая наиболее важна для больного из-за снижения качества жизни. Как правило, все пациенты с ПХ, т.е. с диагнозом, поставленным на основании вопросника Роуза, имеют БПА и низкий ЛПИ и, как следствие, среди них выше смертность и частота сердечно-сосудистых событий, чем у лиц без ПХ [8]. Как все заболевания атеросклеротической природы, БПА и ПХ имеют общие факторы риска (ФР), способствующие увеличению их распространенности: это курение, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет (СД), повышенное артериальное давление (АД), гипертония и другие. В последние годы отмечается рост этих ФР, особенно СД, а, следовательно, можно ожидать роста БПА и ПХ [11].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность ПХ и оценить риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в популяции российских мужчин с ПХ различной степени выраженности в ходе более чем 30-летнего наблюдения.

Материал и методы

В исследовании использована представительная выборка мужчин 35–70 лет, включавшая 10953 участников (средний возраст $48,81 \pm 6,61$ лет), проживающих в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) и обследованных в разные годы по единому протоколу с 1975 г по 1986 г. Отклик на обследование составил 75%. Работа выполнялась в рамках сотрудничества СССР-США по проблеме № 1 «Патогенез атеросклероза».

Дизайн исследования — одномоментное с проспективным наблюдением за смертностью. В анализ включали следующие показатели: возраст, образование (ниже среднего, среднее, выше среднего); семейное положение (никогда не был женат, женат, разведен, вдовец); статус курения (никогда не курил, бросил, курит в настоящее время); статус потребления алкоголя (употреблял чрезмерно >168 г этанола в нед.; не употреблял чрезмерно); частота сердечных сокращений (ЧСС); систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), которые определялись после 5 мин покоя на правой руке в положении сидя. В этой работе АД считалось повышенным при 140 и/или 90 мм рт.ст. и выше, пульс считался повышенным при ЧСС >80 уд./мин. Из показателей липидного спектра определяли уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). ХС ЛНП считался повышенным при уровне ≥ 3 ммоль/л; ХС ЛВП считался пониженным при

уровне ≤ 1 ммоль/л; ТГ считались повышенными при уровне $\geq 1,7$ ммоль/л. Рост и вес измеряли в легкой одежде и без обуви. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как отношение веса в кг к квадрату роста в метрах. За ожирение принимали значения ИМТ $\geq 30,0$ кг/м².

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в положении лежа со скоростью протяжки ленты 25 мм/сек, кодирование осуществлялось с помощью Миннесотского кода (МК) двумя независимыми специалистами с привлечением третьего в случае разногласий. Большие зубцы QQS определяли как категории МК: 111–127; депрессия STT кодировалась как МК: 41,0–42,0 и/или 51,0–52,0, без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) МК: 31, 33; серьезные нарушения ритма и проводимости (НРП) — 61,0–62,0 и/или 71 и/или 83; ГЛЖ — 31, 33.

Инфаркт миокарда в анамнезе (ИМАН) определяли по модифицированному вопроснику Роуза для выявления ишемической болезни сердца (ИБС).

В зависимости от ответов на вопросник Роуза по ПХ, все участники по тяжести БС были разделены на 4 группы: группа (БС0) с отсутствием боли в ногах; смешанная группа (БС1), в которую вошли все, кто имел любые боли в ногах, в т.ч. не связанные с усилием; группа (БС2) с атипичной болью, которая захватывает икры, но продолжается >10 мин после остановки; группа (БС3) с типичной классической ПХ.

Наблюдение за показателями смертности осуществлялось один раз в 2 года. Кодирование причин смерти осуществляли по Международной классификации болезней (МКБ-VIII). Последний контакт по выявлению жизненного статуса и причин смерти был в 2017 г. Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет. Всего умерло 7893 чел., в т.ч. от ССЗ — 4220 чел. За все время наблюдения за смертностью было потеряно 4,8% исходной выборки.

Статистический анализ данных. При обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS v. 20, и среду статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом [12]. Для непрерывных показателей проверка гипотезы о нормальном распределении признаков проводилась с использованием коэффициента непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между выборочным средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение [13]. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии для уни-modalного непрерывного параметра было <0,2, то распределение считалось незначительно отклоняющимся от нормального и параметр описывался средним и стандартным отклонением. Если эти условия нарушались, то распределение параметра считалось отклоняющимся от нормального и для параметра приводились медиана и интерквартильный размах. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах с соответствующими доверительными интервалами.

Для исследования гипотезы о динамике параметра от группы БС0 к группе БС3 использовались тесты Джонкхира [14] и Кохрана-Армитажа [15]. Для проведения множественных сравнений параметров в 4-х группах, разделенных по БС, использовались: критерий Шеффе в случае непрерывного признака с распределением, близким к нормальному; критерий Дана с поправкой Холма в случае непрерывного признака, распределение которого отклонялось от нормального; точный тест Фишера с поправкой Холма в случае бинарного параметра.

Таблица 1

Распределение мужчин с различной степенью БС нижних конечностей
у мужчин в зависимости от возраста

	35-44 лет	45-54 года	55-70 лет	35-70 лет
БС0, n (%)	2480 (79,5%)	3804 (69,2%)	1430 (61,3%)	7714 (70,4%)
БС1, n (%)	578 (18,5%)	1514 (27,5%)	772 (33,1%)	2864 (26,1%)
БС2, n (%)	49 (1,6%)	136 (2,5%)	79 (3,4%)	264 (2,4%)
БС3 (ПХ), n (%)	11 (0,4%)	47 (0,9%)	53 (2,3%)	111 (1,0%)

Таблица 2

Исходная характеристика выборки в зависимости от статуса БС нижних конечностей

Параметр*	Статус болевого синдрома (БС)				p-значение теста на тренд
	БС0 n=7714	БС1 n=2864	БС2 n=264	БС3 (ПХ) n=111	
Возраст, лет	48 [43; 53]	50 [46; 55]	51 [46; 55]	54 [49; 57]	0,000 [†]
Образование, n (%)					
— ниже среднего	2529 (32,8)	1333 (46,5)	119 (45,1)	51 (45,9)	0,000 [§]
— среднее	1982 (25,7)	739 (25,8)	62 (23,5)	28 (25,2)	0,000 [§]
— выше среднего	3203 (41,5)	792 (27,7)	83 (31,4)	32 (28,8)	0,000 [§]
Семейное положение, n (%)					
— не был женат	268 (3,5)	72 (2,5)	10 (3,8)	5 (4,5)	0,017 [§]
— женат	6780 (87,9)	2521 (88,0)	233 (88,3)	98 (88,3)	0,789 [§]
— разведён	582 (7,5)	224 (7,8)	16 (6,1)	6 (5,4)	0,635 [§]
— вдовец	84 (1,1)	47 (1,6)	5 (1,9)	2 (1,8)	0,199 [§]
САД, мм рт.ст.	135,98±22,18	138,1±23	141,49±23,51	146,9±26,92	0,000 [†]
ДАД, мм рт.ст.	89,23±12,5	89,66±12,4	89,87±13,52	89,71±13,1	0,084 [†]
Высокое АД, n (%)	3756 (48,7)	1478 (51,7)	146 (55,3)	70 (63,1)	0,000 [§]
ЧСС, уд./мин	71,93±10,4	71,71±10,73	73,18±11,05	75,57±11,48	0,722 [†]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76±1,00	3,7±0,98	3,83±1,12	3,88±1,23	0,020 [†]
ХСЛВП, ммоль/л	1,37±0,42	1,37±0,44	1,4±0,51	1,28±0,47	0,083 [†]
ТГ, ммоль/л	1,12 [0,81; 1,58]	1,13 [0,84; 1,63]	1,14 [0,87; 1,71]	1,32 [1; 2,04]	0,001 [†]
ИМТ, кг/м ²	25,83±3,49	26,21±3,82	26,1±3,88	26,1±3,95	0,000 [†]
Курение, n (%)					
— не курил	1869 (25,5)	544 (20,0)	29 (12,0)	7 (6,7)	0,000 [§]
— бросил	1748 (23,8)	652 (23,9)	64 (26,4)	32 (30,5)	0,217 [§]
— курит	3718 (50,7)	1528 (56,1)	149 (61,6)	66 (62,9)	0,000 [§]
Алкоголь, n (%)					
<168 г/нед.	6802 (88,2)	2515 (87,8)	234 (88,6)	103 (92,8)	0,653 [§]
≥168 г/нед.	912 (11,8)	349 (12,2)	30 (11,4)	8 (7,2)	0,653 [§]
Признаки ССЗ, n (%)					
Большие зубы QQS	132 (1,7)	49 (1,7)	9 (3,4)	8 (7,3)	0,003 [§]
Депрессия STT	190 (2,5)	59 (2,1)	9 (3,4)	11 (10,1)	0,044 [§]
НРП	43 (0,6)	19 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,8)	0,474 [§]
ГЛЖ	517 (6,7)	197 (6,9)	15 (5,7)	7 (6,4)	0,918 [§]
ИМАН	342 (4,4)	156 (5,4)	26 (9,8)	25 (22,5)	0,000 [§]

Примечание: * — непрерывные параметры представлены средним и стандартным отклонением или медианой и интерквартильным размахом (med [Q25; Q75]). Представлены p-значения для: [†] — теста Джонкхир, [§] — теста Кохрана-Армитажа.

Сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера для 4-х категорий по БС проведено с помощью лог-рангового теста с учетом поправок Холма на множественные сравнения. Ассоциации между параметрами и выживаемостью определялись с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. Группы БС и возраст включены в модель Кокса как фиктивные переменные. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Распространённость БС разной степени выраженности нарастает с увеличением возраста (таблица 1). При этом частота БС3 (ПХ) увеличивается от 0,4% в возрасте 35-44 лет до 2,3% в возрасте 55-70 лет.

В таблице 2 представлены исходные характеристики изучаемой выборки согласно предложенной

Таблица 3

Множественные сравнения параметров в группах с различным статусом БС

Параметр	БС0-БС1	БС0-БС2	БС0-БС3	БС1-БС2	БС1-БС3	БС2-БС3
Возраст [†]	0,000	0,000	0,000	0,311	0,000	0,002
Образование						
— ниже среднего [§]	0,000	0,000	0,013	0,000	0,013	0,923
— среднее [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— выше среднего [§]	0,000	0,006	0,020	0,006	0,020	0,829
Семейное положение						
— не был женат [§]	0,091	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— женат [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— разведён [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— вдовец [§]	0,203	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
САД*	0,000	0,002	0,000	0,138	0,001	0,210
ДАД*	0,474	0,881	0,983	0,996	1,000	1,000
Высокое АД [§]	0,030	0,077	0,018	0,077	0,018	0,060
ЧСС*	0,810	0,309	0,005	0,191	0,002	0,259
ХС ЛНП*	0,045	0,743	0,651	0,243	0,300	0,977
ХС ЛВП*	0,996	0,898	0,180	0,876	0,209	0,155
ТГ [†]	0,063	0,216	0,001	0,434	0,004	0,066
ИМТ*	0,000	0,690	0,899	0,974	0,991	1,000
Курение						
— не курил [§]	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
— бросил [§]	1,000	1,000	0,919	1,000	0,919	0,919
— курит [§]	0,000	0,004	0,042	0,004	0,042	0,192
Алкоголь						
<168 г/нед.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,949
≥168 г/нед.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,949
Признаки ССЗ						
Большие зубцы QQS [§]	1,000	0,155	0,005	0,155	0,005	0,005
Депрессия STT [§]	0,745	0,745	0,001	0,745	0,001	0,000
НРП [§]	1,000	1,000	0,917	1,000	0,917	0,917
ГЛЖ [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
ИМАН [§]	0,030	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000

Примечание: представлены р-значения для: * — критерия Шеффе, [†] — критерия Данна с поправкой Холма, [§] — теста Фишера с поправкой Холма.

группировке болевого симптомокомплекса по степени тяжести, а в таблице 3 — результаты сравнения факторов в группах с различным статусом БС. Выявлен статистически значимый возрастной тренд от “безболевого” группы БС0 с медианой возраста 48 лет до группы БС3 (лица с ПХ), в которой медиана достигает значения 54 года. Найдены статистически значимые различия по возрасту между группами: БС0-БС1, БС0-БС2, БС0-БС3, БС1-БС3 и БС2-БС3. Следует отметить, что уровень образования значимо ассоциируется с наличием БС, причем у лиц с образованием ниже среднего чаще выявляются тяжелые формы БС (БС2 и БС3) по сравнению с лицами, имеющими высокий уровень образования. Весьма схожие результаты статистически значимой зависимости с категориями БС демонстрируют САД и АД, тогда как ассоциация ДАД со степенью тяжести БС не выявлена. Отмечены статистически значимые ассоциации уровня ЧСС

(уд./мин) с наличием ПХ ($75,57 \pm 11,48$) по сравнению с отсутствием боли ($71,93 \pm 10,40$); изменения ЧСС при увеличении степени тяжести БС практически отсутствовали. Схожие результаты получены при анализе ТГ, где тренд присутствовал, но уровень ТГ статистически значимо различался лишь в группах БС0 и БС3. Отметим повышение ИМТ в группе БС1 по сравнению с БС0, причём среди групп БС1, БС2 и БС3 статистически значимые различия не выявлены (таблица 3). Распространённость курения с увеличением БС нарастает, имеются значимые различия в его распространенности между всеми группами, кроме БС2 и БС3. У пациентов с ПХ (БС3) выявлены статистически значимые ишемические изменения на ЭКГ и более высокая распространенность ИМАН не только по сравнению с группами БС0 и БС1, но и с группой БС2, что подтверждает тяжесть состояния пациентов из группы БС3 при включении в исследование. При

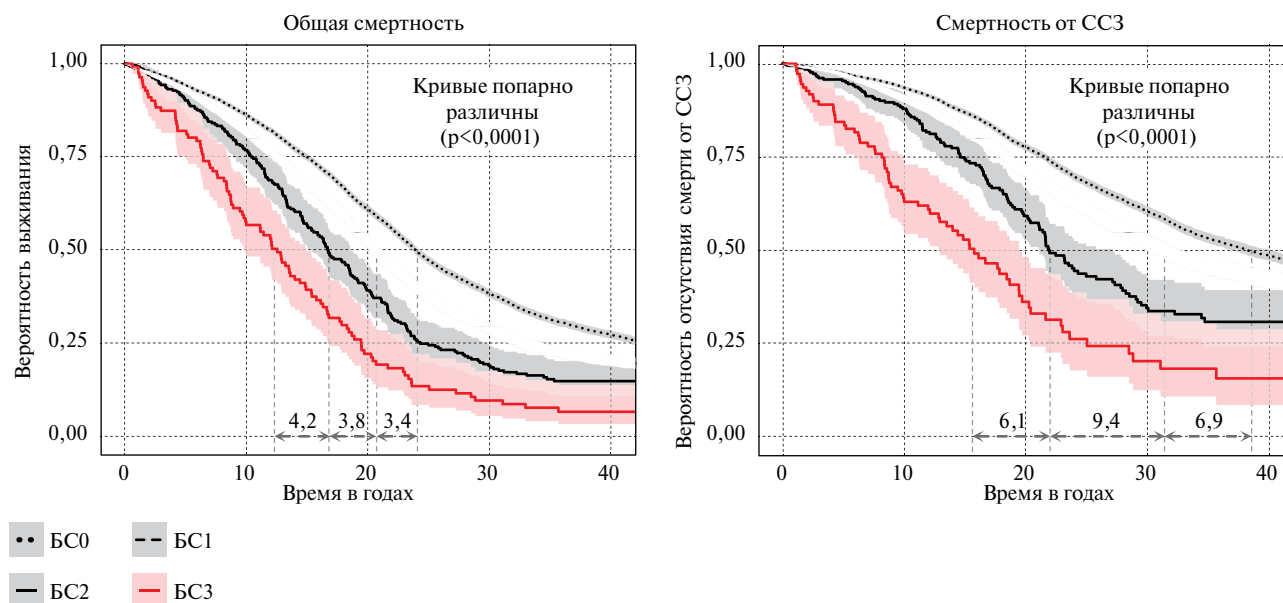


Рис. 1 Кривые выживаемости Каплана-Мейера.

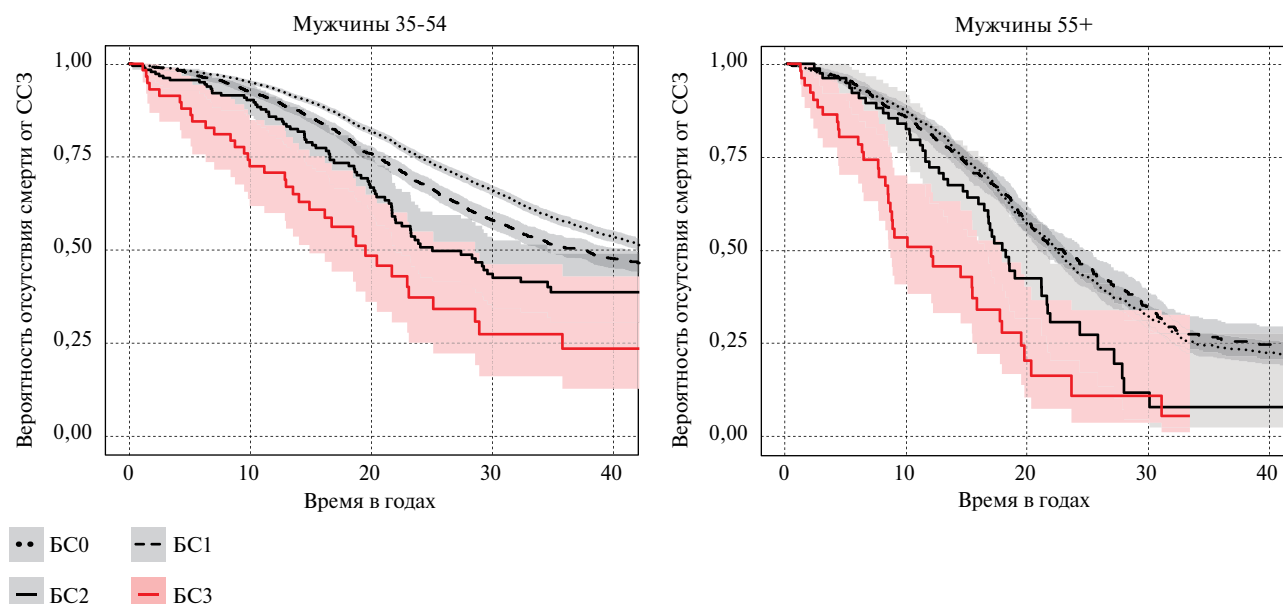


Рис. 2 Кривые смертности от ССЗ в зависимости от возраста.

этом тяжелые НРП не связаны со степенью тяжести БС, также как ряд других факторов: семейное положение, курение в прошлом, чрезмерное потребление алкоголя. Аналогично уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП и ИМТ практически не ассоциируются с ПХ.

Таким образом, группа пациентов с ПХ (БС3) характеризуется самым тяжелым набором факторов риска и ишемических изменений на ЭКГ, особенно по сравнению с группой БС0. Факторов, по которым наблюдаются статистические различия группы БС3 по сравнению с группой БС2 (атипичная боль), значительно меньше: возраст, ишемические изменения на ЭКГ, ИМАН.

На рисунке 1 представлены кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие статистически значимые различия в продолжительности жизни мужчин с различной степенью тяжести БС. Для смертности от всех причин с учетом множественных сравнений выявлены статистически значимые различия между всеми рассматриваемыми группами БС. При этом для БС0 и БС3 (нет боли и ПХ, соответственно) разность медиан дожития составила 11,4 лет, между категорией БС0 и БС2 — 7,2 лет, между категорией БС0 и БС1 — 3,4 лет. Аналогичные кривые Каплана-Мейера представлены для смертности от ССЗ [16]. При анализе смертности от ССЗ различия

Таблица 4

Вклад изучаемых показателей в смертность от всех причин.
Однофакторная и многофакторная модель

Параметр	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
БС						
— БС0	референс	-	-	референс	-	-
— БС1	1,24	(1,18-1,30)	0,000	1,07	(1,01-1,13)	0,016
— БС2	1,58	(1,38-1,80)	0,000	1,38	(1,19-1,59)	0,000
— БС3 (ПХ)	2,52	(2,07-3,07)	0,000	1,64	(1,33-2,03)	0,000
Возраст						
35-44	референс	-	-	референс	-	-
45-54	1,15	(1,10-1,20)	0,000	1,75	(1,65-1,86)	0,000
55-64	1,95	(1,85-2,05)	0,000	2,95	(2,74-3,18)	0,000
65-70	3,71	(3,18-4,33)	0,000	5,79	(4,87-6,89)	0,000
Образование						
— среднее	референс	-	-	референс	-	-
— ниже среднего	1,66	(1,58-1,73)	0,000	1,24	(1,16-1,31)	0,000
— выше среднего	0,62	(0,59-0,65)	0,000	0,81	(0,76-0,86)	0,000
Семейное положение						
— женат	референс	-	-	референс	-	-
— не был женат	0,86	(0,76-0,99)	0,029	1,21	(1,05-1,39)	0,007
— разведён	1,29	(1,19-1,40)	0,000	1,35	(1,23-1,47)	0,000
— вдовец	1,60	(1,32-1,93)	0,000	1,18	(0,97-1,43)	0,107
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,64	(1,57-1,72)	0,000	1,40	(1,33-1,47)	0,000
ЧСС > 80 уд./мин	1,55	(1,46-1,64)	0,000	1,32	(1,24-1,41)	0,000
ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л	0,94	(0,89-1,00)	0,038	1,00	(0,94-1,05)	0,883
ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л	1,10	(1,04-1,17)	0,001	1,09	(1,03-1,17)	0,006
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,14	(1,08-1,21)	0,000	1,04	(0,98-1,11)	0,150
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,23	(1,15-1,31)	0,000	1,12	(1,05-1,21)	0,001
Курение						
— не курил	референс	-	-	референс	-	-
— бросил	0,90	(0,85-0,95)	0,000	1,10	(1,02-1,18)	0,011
— курит	1,53	(1,46-1,60)	0,000	1,75	(1,65-1,87)	0,000
Алкоголь						
< 168 г/нед.	референс	-	-	референс	-	-
≥ 168 г/нед.	1,14	(1,07-1,22)	0,000	1,01	(0,94-1,08)	0,848
Признаки ССЗ						
Большие зубы QQS	2,66	(2,29-3,09)	0,000	1,56	(1,32-1,85)	0,000
Депрессия STT	2,77	(2,44-3,15)	0,000	1,86	(1,60-2,15)	0,000
НРП	3,13	(2,42-4,05)	0,000	2,33	(1,75-3,10)	0,000
ГЛЖ	1,44	(1,33-1,57)	0,000	1,37	(1,25-1,50)	0,000
ИМАН	2,01	(1,83-2,21)	0,000	1,40	(1,26-1,56)	0,000

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

в выживаемости выражены значительно сильнее. Мужчины с ПХ (БС) живут на 22,4 года меньше, чем те, у кого нет жалоб на боли в ногах. При наличии атипичной боли (БС2) пациент “теряет” 16,3 года жизни. Чтобы учесть вклад возраста в ассоциации БС и смертности от ССЗ, вся выборка была разделена на две группы по возрасту: 35-54 года и 55-70 лет (рисунок 2). Как и следовало ожидать, молодые мужчины живут дольше, чем мужчины старшей группы. Однако, если среди молодых остаются значимые различия в выживаемости для каждой из

групп БС по сравнению с другими, то для лиц старшего возраста выживаемость в группах БС0 и БС1 практически идентична. При этом кривые выживаемости групп БС2 и БС3 значимо отличаются от кривых БС0 и БС1. Следовательно, вклад в смертность атипичной боли в ногах и перемежающаяся хромота остается значимым независимо от возраста.

Метод Каплана-Мейера не предназначен для оценки вклада других факторов, которые могут влиять на смертность (конфаундеры). Для выявления таких факторов был проведен анализ пропорцио-

Таблица 5

Вклад изучаемых показателей в смертность от ССЗ.
Однофакторная и многофакторная модель

Параметр	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
БС						
— БС0	референс	-	-	референс	-	-
— БС1	1,21	(1,13-1,30)	0,000	1,05	(0,98-1,13)	0,184
— БС2	1,76	(1,47-2,10)	0,000	1,53	(1,27-1,86)	0,000
— БС3 (ПХ)	3,43	(2,71-4,34)	0,000	2,06	(1,59-2,67)	0,000
Возраст						
35-44	референс	-	-	референс	-	-
45-54	1,15	(1,09-1,22)	0,000	1,94	(1,78-2,12)	0,000
55-64	2,26	(2,10-2,42)	0,000	3,50	(3,16-3,87)	0,000
65-70	4,60	(3,78-5,62)	0,000	7,07	(5,65-8,85)	0,000
Образование						
— среднее	референс	-	-	референс	-	-
— ниже среднего	1,59	(1,49-1,69)	0,000	1,23	(1,14-1,34)	0,000
— выше среднего	0,67	(0,62-0,71)	0,000	0,85	(0,78-0,92)	0,000
Семейное положение						
— женат	референс	-	-	референс	-	-
— не был женат	0,70	(0,57-0,85)	0,000	0,97	(0,78-1,20)	0,760
— разведён	1,16	(1,04-1,31)	0,010	1,29	(1,14-1,46)	0,000
— вдовец	1,70	(1,32-2,19)	0,000	1,18	(0,91-1,54)	0,208
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	2,04	(1,91-2,17)	0,000	1,64	(1,53-1,76)	0,000
ЧСС > 80 уд./мин	1,61	(1,49-1,75)	0,000	1,33	(1,21-1,45)	0,000
ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л	1,09	(1,01-1,18)	0,025	1,11	(1,02-1,20)	0,015
ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л	1,27	(1,17-1,37)	0,000	1,16	(1,07-1,27)	0,000
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,35	(1,26-1,45)	0,000	1,14	(1,05-1,23)	0,001
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,49	(1,37-1,62)	0,000	1,25	(1,14-1,37)	0,000
Курение						
— не курил	референс	-	-	референс	-	-
— бросил	1,01	(0,94-1,08)	0,849	1,09	(0,99-1,19)	0,086
— курит	1,37	(1,28-1,45)	0,000	1,68	(1,54-1,82)	0,000
Алкоголь						
< 168 г/нед.	референс	-	-	референс	-	-
≥ 168 г/нед.	0,98	(0,88-1,08)	0,628	0,88	(0,80-0,98)	0,021
Признаки ССЗ						
Большие зубы QQS	3,93	(3,30-4,67)	0,000	1,84	(1,51-2,24)	0,000
Депрессия STT	4,16	(3,59-4,83)	0,000	2,25	(1,89-2,67)	0,000
НРП	5,06	(3,81-6,73)	0,000	3,50	(2,54-4,80)	0,000
ГЛЖ	1,73	(1,55-1,92)	0,000	1,61	(1,43-1,80)	0,000
ИМАН	2,77	(2,48-3,10)	0,000	1,68	(1,48-1,91)	0,000

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

нальных рисков Кокса, результаты которого представлены в таблицах 4 и 5. Обращает на себя внимание факт, что смертность от всех причин увеличивается уже среди лиц из группы БС1, т.е. тех, кто имеет БС; более того, при многофакторном анализе вклад в смертность снижается, но значимость остается (таблица 4). С появлением атипичной боли риск умереть статистически увеличивается и, наконец, при наличии типичной ПХ риск наибольший. Больные с типичной ПХ умирают в 1,6 (1,33-2,03) раза чаще, чем их сверстники, не имеющие таких болей.

Как и следовало ожидать, с возрастом риск увеличивается, причем, при многофакторном анализе вклад возраста существенно возрастает, и отношение рисков в старшей возрастной группе возрастает с 3,7 (3,18-4,33) до 5,8 (4,87-6,89). Низкий образовательный уровень увеличивает, а высокий — уменьшает риск, эти ассоциации статистически значимы и остаются таковыми в многофакторном анализе. Среди ФР большинство сохраняет значимость и при применении многофакторного анализа. Исключения: повышенный уровень ХС ЛНП, повышенный

уровень ТГ и состояние “вдовец” из семейного статуса. Влияния чрезмерного употребления алкоголя также не отмечено. Самый высокий риск смерти имеют пациенты >55 лет с серьезными нарушениями ритма и проводимости, с признаками крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ) (большие зубцы QQS) и с ишемическими признаками на ЭКГ, типа выраженной депрессии сегмента STT.

Анализ смертности от ССЗ показал схожие результаты (таблица 5). В отличие от данных по общей смертности, вклад БС1 при многофакторном анализе снижается до незначимого. Вклад БС3 в смертность от ССЗ превосходит таковой в смертность от всех причин: 3,43 (2,71-4,34) в однофакторном анализе и 2,06 (1,59-2,67) в многофакторном. Практически все показатели, включенные в анализ, статистически значимо ассоциируются со смертностью от ССЗ, даже после коррекции на все факторы. Таким образом, результаты исследования подтверждают тесную зависимость между увеличением частоты БС и возрастом. Но даже после коррекции на возраст и другие важнейшие предикторы смерти от ССЗ и всех причин БС у лиц с “симптомной ишемией нижних конечностей”, включая атипичную форму (группы БС-2 и БС-3), является независимым ФР, предиктивная значимость которого существенна в любом возрасте.

Обсуждение

Распространенность ПХ при обследовании выборки из московско-ленинградской популяции мужчин 35-70 лет составила 1,01%, атипичный БС был выявлен у 2,41% мужчин. Эти данные близки к результатам норвежского исследования HUNT (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag), проведенного Jensen SA, et al. (2003), которые сообщили об 1,1% распространенности ПХ у мужчин 40-69 лет [17]. Практически все исследователи отмечают увеличение ПХ с возрастом [2]. В настоящем исследовании медиана возраста в каждой категории ПХ демонстрирует статистически значимое увеличение от 48 [43; 53] до 54 [49; 57] лет. Важно отметить, что доля лиц >54 лет, имеющих БС любого происхождения, составляет 38,8%, частота лиц с атипичной болью в ногах равна 3,4%, и с ПХ — 2,3%, что увеличивает вероятность наличия БПА, приводящей к инвалидности и смерти. Образование в России играет важную роль, риск умереть от ССЗ и других хронических болезней у лиц с низким образовательным уровнем выше [18]. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований [19]. Семейное положение является важным социальным фактором, связанным с высокой смертностью. Большинство исследователей отмечают благотворное влияние брака на здоровье [20, 21]. Результаты также демонстрируют, что женатые муж-

чины имеют наименьший риск смерти от всех причин, в т.ч. от ССЗ среди женатых мужчин.

Неудивительно, что большинство ФР ССЗ значимо ассоциируются с ПХ, ведь в основе ее также лежит атеросклероз. Следует отметить, что у лиц с ПХ значимо чаще регистрируются ИМАН, ишемические изменения, зубцы QQS и нарушения ритма и проводимости на ЭКГ по сравнению с категорией лиц, не имеющих боли в ногах. Появление изменений ишемического характера позволяет предполагать возможное наличие признаков атеросклероза и в бассейне коронарных артерий.

Полученные кривые выживаемости показали выраженное, статистически значимое расслоение обследуемых по категориям БС. Пациенты, страдающие от боли в ногах, не связанной с усилием (БС1), живут приблизительно на 3-4 года меньше, чем их сверстники, не имевшие БС. С увеличением тяжести БС выживаемость снижается. Лица, у которых выявлена типичная ПХ, живут, в среднем, на 11,4 лет меньше тех, у кого нет этого синдрома. Сердечно-сосудистая выживаемость у лиц с ПХ, в среднем, на 22 года меньше, чем у тех, кто не имеет БС.

Существуют различия в выживаемости до и после 55 лет. В более молодом возрасте каждая категория БС имеет свой значимый вклад в смертность, тогда как после 55 лет ожидаемая продолжительность жизни среди лиц с БС0 и БС1 практически одинакова, а пациенты с более тяжелыми категориями БС (БС2 и БС3) живут существенно меньше. ПХ — это не просто БПА, которая может протекать бессимптомно. Больные страдают от боли в ногах, имеют вследствие этого сниженное качество жизни, и требуют особого внимания как в плане лечения, так и в плане коррекции ФР [17]. В представленном исследовании наиболее сильными оказались ассоциации с возрастом, а также с САД; курение больше связано с группой смешанного БС; ассоциаций ПХ с ожирением не обнаружено. Наличие ИМ в анамнезе также статистически значимо ассоциировано с ПХ, что подтверждает единую природу этих заболеваний. Многие исследователи считают, что ПХ увеличивает риск смерти от ССЗ [23]. В настоящей работе это мнение подтверждается, в т.ч. при многофакторной коррекции на ФР. Следует отметить, что значимость вклада категорий БС в смертность растет с увеличением степени тяжести по сравнению с пациентами без боли. Риск умереть при ПХ достигает 1,64 (1,33-2,03) и умереть от ССЗ — 2,06 (1,59-2,67). Хотелось бы также подчеркнуть, что атипичная боль ближе по вкладу в смертность к ПХ, хотя статистически значимое различие между ними сохраняется.

Однако, несмотря на то, что БПА связана со сниженной функциональной способностью и повышенным риском ССЗ и смерти от них, а также снижением качества жизни, это заболевание остается

в целом недостаточно диагностированным и, соответственно, недостаточно леченным [24]. Criqui MH, Aboyans V в своем обзоре обсуждают вопросы диагностики БПА, подчеркивая возрастные особенности и общность ФР с коронарной и цереброваскулярной болезнью, подчеркивая особую важность для БПА, например, таких ФР как курение или СД [23]. В то же время в России имеются лишь единичные работы, посвященные проблеме распространенности ПХ, что позволило Харазову А. Ф. и др. начать свою статью словами: "...в нашей стране на сегодняшний день не было проведено ни одного (!) эпидемиологического исследования по определению распространенности ишемии конечностей среди взрослого населения". А раз нет исследований — нет данных [5]. Сами авторы попытались такое исследование провести, но признали, что попытка была не очень удачной, несмотря на это, была получена оценка распространенности ПХ от 0,5% до 1,5%. Нам представляется интересным комплексный междисциплинарный подход к проблеме эпидемиологии БПА и ПХ, в частности для будущих исследований.

Атеросклеротические нарушения, как известно, представляют собой основную причину заболеваемости и высокой смертности. Следовательно, ФР атеросклероза, включая гипертонию, дислипидемию, курение, семейный анамнез преждевременной ИБС, следует систематически оценивать, проводя профилактические осмотры [25].

В настоящем исследовании влияние категорий ПХ на смертность от всех причин и от ССЗ показано не только при коррекции на возраст, который является одним из важнейших предикторов, определяющих исходы, но сохраняется при включении в мо-

дель образования, курения, САД, ИМАН и ишемии миокарда на ЭКГ, НРП. По мнению авторов статьи, ПХ можно рассматривать в качестве независимого ФР смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Раннее выявление ПХ, профилактика и лечение является актуальной задачей практического здравоохранения в связи с полиморбидностью и отсутствием должного внимания к данному заболеванию. Так, будучи пациентами высокого риска, больные ПХ должны с профилактической целью получать статины. Между тем, получают статины лишь 7% мужчин и 4,8% женщин, страдающих ПХ [26].

Хотелось бы надеяться на дальнейшее развитие исследований в этой области в России, в т.ч. популяционных.

Ограничения. В выборке представлены только мужчины; использовался оригинальный вопросник Роуза, можно предполагать, что при недостаточной чувствительности вопросника были выявлены не все пациенты с ПХ.

Заключение

ПХ у российских мужчин возраста 35-70 лет является независимым предиктором высокой смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Поскольку БПА и ПХ, в частности, все еще уделяется недостаточно внимания, можно рекомендовать включить в программу профилактических осмотров или диспансеризации, как минимум, проведение опроса на ПХ, для чего использовать модифицированный вариант вопросника Роуза.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;3 (9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Leicht AS, Crowther RG, Muller R, et al. The effects of including quality of life responses in models to predict walking performance of patients with intermittent claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41:511-7. doi:10.1016/j.ejvs.2010.12.018.
3. Nehler MR, Duval S, Diao L, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. J Vasc Surg. 2014;60(3):686-95. doi:10.1016/j.jvs.2014.03.290.
4. Fowkes FG, Rudan D, Rudan, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382:1329-40. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
5. Kharazov AF, Kalyev AO, Isaev AA. PAD prevalence in Russian Federation. Khirurgiya. 2016;7:58-61. (In Russ.) Харазов А. Ф., Каляев А. О., Исаев Ф. Ф. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации Хирургия. 2016;7:58-61. doi:10.17116/hirurgia2016758-61.
6. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull WHO. 1962;27:645-58.
7. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, et al The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. Circulation. 1985;71(3):516-22. doi:10.1161/01.cir.71.3.516.
8. Criqui MH. Peripheral arterial disease and subsequent cardiovascular mortality: a strong and consistent association. Circulation. 1990;82(6):2246-7. doi:10.1161/01.cir.82.6.2246.
9. Leng GC, Fowkes FGR. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiologic surveys. J Clin Epidemiol. 1992;45:1101-9. doi:10.1016/0895-4356(92)90150-L.
10. Criqui MH, Denenberg JO, Bird CE, et al. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. Vasc Med. 1996;1:65-71. doi:10.1177/1358863X9600100112.

11. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033.
12. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. URL <https://www.R-project.org/>
13. Arnold BC, Groeneveld RA. Measuring skewness with respect to the mode. *Am Stat*. 1995;49(1):34-8. doi:10.1080/00031305.1995.10476109.
14. Jonckheere AR. A distribution-free k-sample test against ordered alternatives. *Biometrika*. 1954;41(1/2):133-45. doi:10.1093/biomet/41.1-2.133
15. Zar JH. Biostatistical analysis. 5th Edition. Pearson Education, India, 1999.
16. Andersen, Per Kragh, de Witte T, et al. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):861-70. doi:10.1093/ije/dyr213.
17. Jensen SA, Vatten LJ, Romundstad PR, Myhre HO. The prevalence of intermittent claudication. Sex-related differences have been eliminated. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(3):209-12. doi:10.1053/ejvs.2002.1836.
18. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD. Assessment and management of total cardiovascular disease risk in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2004;3(4):4-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;3(4):4-9.
19. Kubota Y, Heiss G, MacLehose RF, et al. Association of Educational Attainment with Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Intern Med*. 2017;177(8):1165-72. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1877.
20. Wang Y, Jiao Y, Nie J, et al. Sex differences in the association between marital status and the risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 7,881,040 individuals. *Glob Health Res Policy*. 2020;5:4. doi:10.1186/s41256-020-00133-8.
21. Requena M, Reher D. Residential status and health in middle and late life: a population-based study with new data from Spain. *BMJ Open*. 2020;10(1):e033330. doi:10.1136/bmjopen-2019-033330.
22. Harwood AE, Totty JP, Broadbent E, et al. Quality of life in patients with intermittent claudication. *Gefasschirurgie*. 2017;22(3):159-64. doi:10.1007/s00772-017-0269-4.
23. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015;116:1509-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
24. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538-46. doi:10.1016/S2213-8587(18)30079-2.
25. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40. doi:10.1056/NEJMoa1611688.
26. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: The study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.