

# Одинаков ли риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у российских мужчин со стенокардией и/или с перемежающейся хромотой? Данные популяционного проспективного исследования

Светлана Анатольевна Шальнова<sup>1\*</sup>, Елена Борисовна Яровая<sup>1,2</sup>,  
Юлия Константиновна Макарова<sup>1,2</sup>, Владимир Александрович Куценко<sup>1,2</sup>,  
Анна Владимировна Капустина<sup>1</sup>, Юлия Андреевна Баланова<sup>1</sup>,  
Асия Эмверовна Имаева<sup>1</sup>, Галина Аркадьевна Муромцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова Россия, 119991, Москва, ул. Колмогорова, 1

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

**Материал и методы.** В работе использованы данные, полученные из представительных выборок обследованных в различные периоды в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) с 1975 по 1986 гг. с откликом 75%. Обследование мужчин (n=10953) в возрасте 35-71 лет (средний возраст 48,81±6,61 лет) проводилось по единому протоколу, включавшему стандартный опрос, биохимию крови, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрию и регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Для определения ПХ и СТ использовался оригинальный вопросник Роуза, согласно которому были выделены пять категорий болевого синдрома (БС) различной степени выраженности. Первая – нет БС; вторая – смешанный БС в нижних конечностях и/или в груди, в том числе, связанный с усилием, но без типичных синдромов ПХ и СТ; третья – только ПХ без СТ; четвертая – только классическая СТ без ПХ; и, наконец, пятая – сочетание ПХ и СТ. Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет, интерквартильный размах 13,4-33,5 лет. Всего умерло 7893 человек, в том числе, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 4220 человек. Для оценки ассоциаций между категориями БС и выживаемостью использовали метод Каплана-Мейера. Риск смерти, в том числе, от ССЗ, оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

**Результаты.** Всего мужчин с БС было 38,7%. Распространенность ПХ без СТ в изучаемой выборке мужчин составила 0,7%. СТ без ПХ выявлена у 5,8%, сочетание ПХ и СТ выявлено у 0,3% мужчин. Распространенность обоих показателей увеличивалась с возрастом. Как и ожидалось, дольше всего живут мужчины без БС. Для них медиана продолжительности жизни, под которой понимается момент, когда умирает 50% популяции, составила 24,9 лет. По сравнению с группой без БС потеря продолжительности жизни у лиц только с ПХ составила 10,9 лет, у лиц только с СТ – 9,2 года, у лиц с сочетанной патологией – 17,9 лет. При проведении многофакторного анализа выявлен статистически значимый вклад в смертность как СТ, так и ПХ с поправкой на стандартные факторы риска, среди которых повышенное АД, курение, наличие ишемических и других изменений на ЭКГ, инфаркта миокарда в анамнезе. При этом кривые выживаемости в группах с изолированными СТ и ПХ статистически значимо не различались, что свидетельствует о равнозначном вкладе в смертность заболеваний артерий нижних конечностей и коронарных артерий. Схожие данные получены для смертности от ССЗ.

**Заключение.** Распространенность изолированных ПХ и СТ у российских мужчин в возрасте 35-71 лет составила 0,7% и 5,8%. Оба показателя являются независимыми предикторами смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Однако в группах только ПХ и только СТ не выявлено статистически значимого преобладания риска смертности от всех причин и от ССЗ. Наличие сочетанной патологии увеличивает риск смертельного исхода до 5,3 при однофакторном и до 2,5 – при многофакторном анализе, и сокращает медиану продолжительности жизни на 17,9 лет по сравнению с лицами без БС.

**Ключевые слова:** перемежающаяся хромота, стенокардия, мужчины, факторы риска, смертность.

**Для цитирования:** Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Макарова Ю.К., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. Одинаков ли риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у российских мужчин со стенокардией и/или с перемежающейся хромотой? Данные популяционного проспективного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):787-797. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-01

## Are Russian Men with Intermittent Claudication and/or Angina Pectoris Have the Same Cardiovascular and All-Cause Mortality Risks? The Data of the Prospective Population-Based Study

Svetlana A. Shalnova<sup>1\*</sup>, Elena B. Yarovaya<sup>1,2</sup>, Yulia K. Makarova<sup>1,2</sup>, Vladimir A. Kutsenko<sup>1,2</sup>, Anna V. Kapustina<sup>1</sup>, Yulia A. Balanova<sup>1</sup>, Asiya E. Imaeva<sup>1</sup>, Galina A. Muromtseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University. Kolmogorova ul. 1, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To investigate the distribution of the intermittent claudication (IC) and/or angina pectoris (AP) and to evaluate the risk of cardiovascular and all-cause mortality in Russian male population with pain syndrome of varying severity during more than 30-year observation period.

**Material and methods.** The data were obtained from representative samples observed in Moscow and Saint-Petersburg (former Leningrad) from 1975 to 1986 with 75% response. Men (n=10953) aged 35-71 years (mean age 48.8±6.6 years) were examined by the same protocol which includes standard questionnaire, blood biochemistry, blood pressure (BP) and heart rate measurements, anthropometry and electrocardiography (ECG) in 12 leads. The original Rose questionnaire to determine the IC and AP was used. There were defined five risk groups with different pain features. The first group – no pain; the second group – mixed pain in legs and/or in chest including the pain connected with the effort, but without

typical IC and AP features; the third group – only IC without AP; the fourth group – only AP without IC; finally, the fifth group – both IC and AP. The median follow-up period was 21.9 years with interquartile range of 13.4-33.5 years. During the follow-up 7893 all-cause deaths including 4220 cardiovascular deaths were found. The Kaplan-Meier method was applied to find out the associations between risk groups and survival. Mortality risk, including cardiovascular mortality, was evaluated by the Cox proportional hazard model.

**Results.** There were 38.7% men with any pain. The prevalence of IC without AP was 0.7% and the prevalence of AP without IC was 5.8%. Only 0.3% of the population had both IC and AP. The prevalence of both parameters increased with age. As expected, men with no pain live longer than others. Median of the survival time in this group, which means the point when half of the population dies, was 24.9 years. Only in this group the value when 75% of population dies was not reached. Compared to no pain group, loss of the life expectancy of only IC group was 10.9 years, only AP group – 9.2 years, IC and AP group – 17.9 years. Both IC and AP had statistically significant contribution to mortality adjusted for high blood pressure, smoking, presence of ECG disturbances, history of myocardial infarction. Survival curves of isolated IC and AP groups did not have statistically significant difference which means that both diseases have the same contribution to mortality. Similar results were obtained for cardiovascular mortality.

**Conclusion.** The prevalence of IC without AP was 0.7% and the prevalence of AP without IC was 5.8%. IC and AP are independent factors of all-cause and cardiovascular mortality among the Russian male population aged 35-71 years. However, no statistically significant difference was found between groups only with IC and only with AP for cardiovascular and all-cause deaths. The presence of both conditions in combination reduces the median survival time by 17.9 years compared to the group with no pain.

**Keywords:** intermittent claudication, angina pectoris, men, risk factors, mortality.

**For citation:** Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Makarova Y.K., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. Are Russian Men with Intermittent Claudication and/or Angina Pectoris Have the Same Cardiovascular and All-Cause Mortality Risks? The Data of the Prospective Population-Based Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):787-797. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-01

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sshalnova@yandex.ru

Received/Поступила: 08.07.2020

Accepted/Принята в печать: 27.08.2020

## Введение

Смертность от болезней кровообращения (БСК) в России за последние 15 лет снизилась от 927,5 до 587,6 на 100000 населения, оставаясь, тем не менее, существенно выше, чем в странах Европы. Ежегодно около миллиона россиян гибнут от заболеваний сердца и сосудов [1]. При этом общая заболеваемость БСК составляла в 2018 г. более 35 млн, из которых больных с впервые установленным диагнозом БСК зарегистрировано более 4,5 млн человек [2]

Атеросклероз лежит в основе патофизиологических механизмов большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3,4]. Это прогрессирующая патология характеризуется нарушением функции эндотелия, вяло текущим воспалением, накоплением липидов и образованием бляшек в интима артериальной сосудистой стенки [5]. Эрозия или разрыв бляшки может провоцировать возникновение тромбов и последующую окклюзию сосудов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, ишемию конечностей и сердечно-сосудистую смерть [6].

ИБС часто сопровождается стенокардией (СТ), которая представляет собой клинический синдром, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке, описанный Геберденом еще в 1768 г. Болевой синдром при СТ чаще всего обусловлен проходящей ишемией миокарда, основой которой является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям. Патоморфологическим субстратом СТ практически

всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий. Российская популяция больных ИБС, по данным регистра CLARIFY, характеризуется весьма высокой частотой болевого синдрома: 75% в России против 20% в Европе [7]. Как показали результаты сравнения данных регистра частота стабильной СТ колеблется от 10% в странах Среднего Востока до 77% в Восточной Европе [8]. Стенокардия рассматривается, главным образом, как предвестник надвигающегося ИМ или летального исхода при поражении коронарной артерии. Например, вопросник Роуза по выявлению стенокардии, разработанный для эпидемиологического исследования, был опробован главным образом как предиктор заболеваемости и смертности при поражении коронарных сосудов [9,10]

Перемежающаяся хромота (ПХ) также чаще всего является симптомом атеросклеротического сужения артерий нижних конечностей, или болезни периферических артерий (БПА), вызывающим значительную боль при движении из-за дисбаланса между снабжением кислородом и его потребностью в скелетных мышцах ног. ПХ является признанным маркером атеросклеротического сосудистого заболевания и повышенного риска смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых причин [11,12].

Существование БПА и ИБС является не столь уж редким явлением. Известно, что БПА ухудшает прогноз пациентов независимо от наличия ИБС. Оба этих состояния (БПА и ИБС) имеют общий патогенез и факторы риска (ФР) развития (например, курение, дислипидемия, гипертония и сахарный диабет). По данным крупного регистра REACH у 18-35% пациентов с БПА

и у 46-68% пациентов с ИБС было дополнительно выявлено заболевание в одном или нескольких сосудистых бассейнах [12]. Использование лекарств для контроля модифицируемых ФР сердечно-сосудистых заболеваний варьировалось в зависимости от страны, например, во Франции реже, чем в Канаде [13]. При этом статины и аспирин наиболее широко используются для вторичной профилактики пациентов с хроническими ССЗ. Поражение более чем одного сосудистого бассейна является отражением распространенного диффузного атеросклероза и имеет худший прогноз, чем при поражении одного сосуда [14]. В недавнем обзоре R. Bauersachs с соавт. представили эти два синдрома – как разные проявления одного и того же процесса [15]. Авторы сообщают, что достижения современной медицины способствовали улучшению показателей выживания, однако увеличилась потребность в улучшении качества жизни таких пациентов. Кроме того, экономическое бремя атеротромботических заболеваний остается высоким и, как ожидается, будет повышаться с увеличением продолжительности жизни и старением населения [15]. Несмотря на общую этиологию, последствия прогрессирования обоих этих симптомов или сравнение их друг с другом редко изучаются в популяции [16-18].

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

Такой анализ проводится впервые и позволяет сравнить риски смертности при наличии ПХ и/или СТ.

## Материал и методы

В анализ включали результаты обследования представительной выборки мужчин 35-70 лет из 10953 участников (средний возраст  $48,81 \pm 6,61$  лет), проживающих в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) и обследованных по одному протоколу с 1975 по 1986 гг. Отклик на обследование составил 75%. Работа выполнялась в рамках сотрудничества СССР и США по проблеме №1 «Патогенез атеросклероза».

Дизайн исследования: когортное проспективное с наблюдением за смертностью. Анализировали 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 – более 168 г этанола в неделю; не употреблял чрезмерно); частота сердечных сокращений (ЧСС); систолическое артериальное давление

(САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), которые определялись после 5 мин покоя на правой руке в положении сидя. 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 холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ). ХС ЛПНП и ТГ считались повышенными при уровне 3,0 ммоль/л и выше и 1,7 ммоль/л и выше, соответственно; ХС ЛПВП считался пониженным при уровне 1,0 ммоль/л и ниже. 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 считали значения ИМТ 30,0 кг/м<sup>2</sup> и выше.

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 несогласия. Большие зубцы Q-QS определяли, как категории МК: 111-127; депрессия ST-T кодировалась как МК: 41-42 и/или 51-52, без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); серьезные нарушения ритма и проводимости (НРП) – 61-62 и/или 71 и/или 83; гипертрофия левого желудочка – 31 или 33. Инфаркт миокарда в анамнезе (ИМАН) и стенокардию определяли по вопроснику Роуза для выявления ИБС. Другой оригинальный вопросник Роуза использовался для определения ПХ. Согласно вопросам были выделены пять групп риска. Первая группа (Нет БС) – отсутствие боли в грудной клетке и ногах; вторая (смешанный БС) – боль в нижних конечностях и/или в груди, в том числе, связанная с усилием, но без типичных синдромов ПХ и стенокардии; третья (только СТ) – наличие стенокардии и отсутствие перемежающейся хромоты; четвертая (только ПХ) – наличие классической перемежающейся хромоты, отсутствие стенокардии напряжения; наконец, пятая (ПХ и СТ) – перемежающаяся хромота и классическая стенокардия напряжения. Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет с интерквартильным размахом 13,4-33,5 лет. Всего умерло более чем за 30-летний период наблюдения 7893 человек, в том числе, от ССЗ – 4220 человек (53,5%).

## Статистический анализ данных

При обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS v. 20, среду статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом, а также язык программирования Python 3. Для непрерывных показателей проверка гипотезы о нормальном распределении признаков проводилась с использо-

ванием коэффициента непараметрической асимметрии Пирсона, который вычисляется как разность между выборочными средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии для унимодального распределения непрерывного параметра было меньше 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 сравнения распределения непрерывных признаков в группах с различным уровнем БС применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения распределения категориальных признаков в этих же группах применялся точный тест Фишера. В обоих случаях проводилась поправка на множественные сравнения методом Холма.

Сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера для пяти групп риска проведено с помощью лог-рангового теста также с учетом поправок Холма на множественные сравнения. Ассоциации между параметрами и выживаемостью определялись с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса.

## Результаты

Более 60% обследованных не имели БС (табл. 1). Около трети пациентов (32,0%) имели БС смешанного типа. Только ПХ имели 0,7%, только СТ имели 5,8%. Поражение артерий в обоих изучаемых бассейнах (сердце и нижние конечности) составило чрезвычайно малую величину – всего 0,3% (n=32).

С возрастом увеличивалась доля пациентов с изолированной СТ (с 2,3% в возрастной группе 35-44 до 11,7% в группе 55-71 лет) и изолированной ПХ (с 0,3% в возрастной группе 35-44 до 1,4% в группе

55-70 лет), а также доля суммарного показателя от 0,03% в группе 35-44 года до 0,9% в группе 55-71 лет. Таким образом, отсутствие БС чаще выявлялось в молодом возрасте. Поражения двух сосудистых бассейнов были сосредоточены, в основном, в старшей возрастной группе 55-71 лет.

Ассоциации между ФР и статусом БС представлены в табл. 2. Группы с изолированными ПХ и СТ были практически одного возраста 53,0 [48,5-56,0] и 53,0 [48,0-58,0]. При этом лица с наличием двух сосудистых поражений, как артерий нижних конечностей, так и коронарных артерий, были значимо старше 56,5 [50,5-59,0], p<0,001.

Наибольшая доля курящих была выявлена в группе с наличием только ПХ (62,0%), наименьшая – при наличии только СТ (46,5%), в группе СТ больше бросивших курить. Доля чрезмерно потребляющих алкоголь несколько уменьшается с увеличением тяжести болезни. А частота широких и глубоких зубцов Q-QS, которые являются отражением рубцовых изменений в миокарде, увеличивается с 1,1% в группе без БС до 15,6% в группе ПХ и СТ, так же как ИМАН, частота которого увеличивается с 1,7% в группе без БС до 50% у лиц с поражением двух артериальных бассейнов. Несколько выше частота НРП (6,3%) и ГЛЖ (12,5%) в группе ПХ и СТ по сравнению с группой без БС (НРП – 0,4% и ГЛЖ – 6,4%). Наблюдалась тенденция к более частым изменениям на ЭКГ, связанным с коронарными поражениями у лиц только с СТ, чем только с ПХ.

На рис. 1 (А и В) представлены кривые дожития Каплана-Мейера, описывающие общую (А) и сердечно-сосудистую (В) выживаемость у мужчин 35-71 лет. С применением поправки Холма на множественные сравнения к попарному лог-ранговому тесту установлено, что лица без БС живут статистически значимо дольше (p<0,0001), чем лица со смешанным БС. Медиана продолжительности жизни в группе без БС (момент времени, когда умирает 50% популяции) составила 24,9 лет, момент времени, когда умирает 25%

**Table 1. Distribution of pain syndrome due to intermittent claudication and chest pain in age groups**  
**Таблица 1. Распределение болевого синдрома при ПХ и боли в груди по возрастным группам**

Параметр	Возрастные группы (лет)			
	35-44	45-54	55-71	35-71
Группы БС, n(%)				
Низкий, n(%)	2314 (74,2)	3288 (59,8)	1107 (47,4)	6709 (61,3)
Смешанный, n(%)	721 (23,1)	1878 (34,1)	900 (38,6)	3499 (32,0)
Только ПХ, n(%)	10 (0,3)	37 (0,7)	32 (1,4)	79 (0,7)
Только СТ, n(%)	72 (2,3)	288 (5,2)	274 (11,7)	634 (5,8)
ПХ и СТ, n(%)	1 (0,03)	10 (0,2)	21 (0,9)	32 (0,3)
Всего, n	3118	5501	2334	10953

БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота

Table 2. Initial characteristics of the sample depending on the status of pain syndrome

Таблица 2. Исходная характеристика выборки в зависимости от статуса БС

Факторы	Нет БС n=6709	Смешанный БС n=3499	Только ПХ n=79	Только СТ n=634	ПХ и СТ n=32
Возраст, лет	47,0 [43,0;52,0]	50,0 [45,0;55,0]	53,0 [48,5;56,0]	53,0 [48,0;58,0]	56,5 [50,5;59,0]
<b>Образование, n(%)</b>					
начальное	2154 (32,1)	1568 (44,8)	37 (46,8)	259 (40,9)	14 (43,75)
среднее	1724 (25,7)	893 (25,5)	18 (22,8)	166 (26,2)	10 (31,25)
высшее	2831 (42,2)	1038 (29,7)	24 (30,4)	209 (32,9)	8 (25,0)
<b>Семейный статус, n(%)</b>					
не был женат	247 (3,7)	90 (2,6)	4 (5,1)	13 (2,1)	1 (3,1)
женат	5872 (87,5)	3092 (88,4)	69 (87,3)	570 (90,0)	29 (90,6)
в разводе	521 (7,8)	265 (7,6)	5 (6,3)	36 (5,7)	1 (3,1)
вдовец	69 (1,0)	52 (1,5)	1 (1,3)	15 (2,4)	1 (3,1)
САД, мм рт.ст.	135,2±21,5	137,8±22,9	145,7±25,1	145,7±27,0	149,8±31,2
ДАД, мм рт.ст.	89,0±12,4	89,7±12,4	89,8±11,4	91,4±13,9	89,5±16,9
АД≥140/90 мм рт.ст., n(%)	3500 (52,5)	1915 (54,7)	55 (69,6)	407 (64,2)	20 (62,5)
ЧСС, уд/мин	71,8±10,4	71,9±10,7	74,6±11,7	72,7±10,9	78,0±10,7
ТГ, ммоль/л	1,11 [0,80;1,56]	1,13 [0,83;1,62]	1,37 [1,03;2,04]	1,29 [0,96;1,92]	1,25 [0,88;1,94]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,42	1,38±0,44	1,29±0,45	1,30±0,43	1,27±0,54
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,75±0,99	3,69±0,98	3,67±1,08	4,01±1,05	4,42±1,43
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7±3,4	26,1±3,8	26,1±4,3	26,9±3,9	26,1±3,1
<b>Курение, n(%)</b>					
не курил	1685 (25,1)	658 (18,8)	5 (6,3)	99 (15,6)	2 (6,2)
бросил	1458 (21,7)	803 (22,9)	21 (26,6)	203 (32,0)	11 (34,4)
курит	3253 (48,5)	1847 (52,8)	49 (62,0)	295 (46,5)	17 (51,1)
<b>Алкоголь, n(%)</b>					
≥168 г/нед	828 (12,3)	419 (11,2)	7 (8,9)	44 (6,9)	1 (3,13)
<b>Признаки ССЗ, n(%)</b>					
ИМАН	113 (1,7)	212 (6,1)	9 (11,4)	199 (31,4)	16 (50,0)
ГЛЖ	431 (6,4)	228 (6,5)	3 (3,8)	70 (11,0)	4 (12,5)
НРП	29 (0,4)	20 (0,6)	0 (0,0)	13 (2,1)	2 (6,2)
Депрессия ST-T	104 (1,6)	87 (2,5)	4 (5,1)	67 (10,6)	7 (21,9)
Большие зубцы Q-QS	71 (1,1)	67 (1,9)	3 (3,8)	52 (8,2)	5 (15,6)

БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМАН – инфаркт миокарда в анамнезе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НРП – нарушения ритма и проводимости

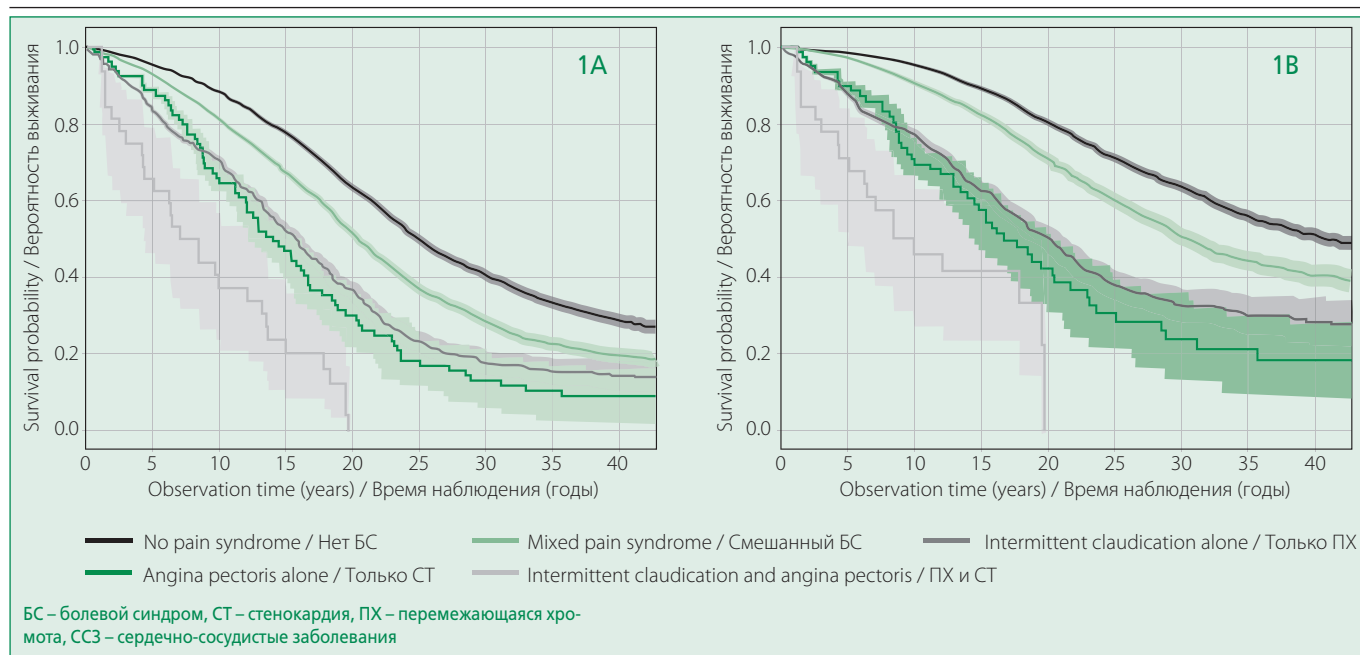
популяции, составил 15,9 лет, значение, когда умирает 75% популяции достигнуто не было. Продолжительность жизни лиц со смешанным БС статистически значимо отличается от продолжительности жизни больных с поражением только одного сосудистого бассейна (только ПХ:  $p < 0,0001$ ; только СТ:  $p < 0,0001$ ). Самой тяжелой группой ожидаемо оказалась группа с поражением двух бассейнов, которая статистически значимо отличалась от других групп ( $p < 0,0001$  для только ПХ и только СТ). Медиана продолжительности жизни в этой группе составила 7,0 лет, момент времени, когда умирает 25% популяции, составил 4,2 года, момент времени, когда умирает 75% популяции, составил 13,6 лет. Таким образом, медиана продол-

жительности жизни для мужчин этой категории уменьшается более чем на 17,9 лет по сравнению с теми, кто не имеет симптомов.

Было установлено, что кривые изолированных ПХ и СТ статистически значимо не различаются между собой как для смертности от всех причин ( $p = 0,217$ ), так и для смертности от ССЗ ( $p = 0,156$ ).

Несмотря на большее распространение изолированной СТ (5,8%) по сравнению с изолированной ПХ (0,7%), различий в выживаемости не обнаружено. Мы проанализировали также выживаемость отдельно в двух возрастных категориях 35-54 и 55-71 лет. Оказалось, что у более молодых (35-54 лет) кривые ПХ и СТ практически совпадают ( $p = 0,492$ ). В старшей

*Mortality Risk for Angina Pectoris and Intermittent Claudication*  
*Риск смертности при стенокардии и перемежающейся хромоте*



**Figure 1. Survival curves for death from all causes (A) and for death from cardiovascular diseases (B) in a cohort of 35-71-year-old men depending on different categories of pain syndrome**

**Рисунок 1. Кривые выживаемости при смерти от всех причин (A) и при смерти от ССЗ (B) в когорте мужчин 35-71 года в зависимости от различных категорий болевого синдрома**

группе различия кривых визуально выражены больше, хотя статистические значимые различия также не выявлены ( $p=0,224$ ).

Кривые выживаемости для ССЗ схожи с выживаемостью от всех причин. Однако различие между кривыми дожития без БС и с поражением двух бассейнов составило более 20 лет (рис. 1B). На рисунке хорошо видно, что группа с сочетанной патологией сильно отличается от других, и демонстрирует наименьшую выживаемость, несмотря на малое число случаев наблюдений в группе. В этом анализе также установлено отсутствие статистической значимости между кривыми выживаемости в группах только СТ и только ПХ, как для лиц молодого возраста ( $p=0,384$ ), так и в старшей возрастной группе ( $p=0,219$ ).

В табл. 3 представлены результаты однофакторного и многофакторного анализа, выявляющие ассоциации риска общей смертности при различных вариантах БС и изучаемых показателей. Надо отметить, что оба вида анализа позволили установить, что пациенты с наличием любого БС имели существенно более высокий риск умереть по сравнению с теми, кто не испытывал типичных болей в ногах и в груди. При однофакторном анализе выявлен повышенный риск смерти в группах с симптоматикой только ПХ (в 2 раза) и только СТ (в 1,75 раз) по сравнению с лицами без БС. Больные с локализацией боли в двух сосудистых бассейнах имели риск умереть в 5,3 раз выше, чем лица без БС. Однофакторный анализ показал значимость практически всех включенных переменных. В многофакторном ана-

лизе при введении в модель таких переменных как ИМАН, выраженные изменения на ЭКГ, нарушения ритма и проводимости, и сильных и независимых ФР – курение, повышенное давление, повышенная ЧСС, риск смерти от ПХ и СТ снизился по сравнению с результатами однофакторных моделей, но остался в пределах статистической значимости ( $p<0,005$ ). Следует отметить, что при многофакторном анализе не ассоциировались со смертностью употребление алкоголя (более 168 г/нед) и повышенные уровни ТГ и ХС ЛПНП.

Схожие результаты были получены при анализе смертности от ССЗ (табл. 4). Следует также отметить выраженный риск для всех категорий БС, особенно, для лиц с поражением обоих сосудистых бассейнов. Даже при многофакторном анализе риск умереть от ССЗ составил максимальное значение для этой категории больных отношение риска (ОР) (95% доверительный интервал [ДИ]) 2,54 [1,53-4,20]. Хотя надо отметить, что группы с наличием любого из БС статистически значимо отличались от группы с отсутствием БС. Из показателей семейного статуса менее подвержены риску умереть те мужчины, которые никогда не были женаты, а больший риск имеют овдовевшие или находящиеся в разводе к началу исследования. По-видимому, состояние «не в браке» является неоднородным, и никогда не бывшие женатыми отличаются от разведенных и овдовевших. Такой ФР, как курение, был статистически значим в однофакторной модели и сохранял свою значимость в многофакторной ре-

**Table 3. Mortality from all causes**  
**Таблица 3. Смертность от всех причин**

Показатели	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
<b>Болевой синдром</b>						
нет БС	референс	–	–	референс	–	–
смешанный БС	1,26	[1,23-1,35]	<0,005	1,15	[1,09-1,21]	<0,005
только ПХ	2,05	[1,62-2,59]	<0,005	1,55	[1,21-1,99]	<0,005
только СТ	1,75	[1,60-1,91]	<0,005	1,29	[1,17-1,43]	<0,005
ПХ и СТ	5,31	[3,71-7,61]	<0,005	2,48	[1,68-3,68]	<0,005
<b>Возраст (лет)</b>						
35-44	референс	–	–	референс	–	–
45-54	1,15	[1,10-1,20]	<0,005	1,73	[1,63-1,84]	<0,005
55-71	2,08	[1,98-2,19]	<0,005	2,99	[2,78-3,22]	<0,005
<b>Образование</b>						
среднее	референс	–	–	референс	–	–
начальное	1,66	[1,58-1,73]	<0,005	1,23	[1,16-1,31]	<0,005
высшее	0,62	[0,59-0,65]	<0,005	0,82	[0,77-0,87]	<0,005
<b>Семейное положение</b>						
женат	референс	–	–	референс	–	–
не был женат	0,86	[0,76-0,99]	0,03	1,22	[1,06-1,40]	0,01
в разводе	1,29	[1,19-1,40]	<0,005	1,34	[1,23-1,47]	<0,005
вдовец	1,60	[1,32-1,93]	<0,005	1,23	[1,01-1,50]	0,04
<b>Курение</b>						
не курил	референс	–	–	референс	–	–
бросил	0,90	[0,85-0,95]	<0,005	1,10	[1,02-1,18]	0,01
курит	1,53	[1,46-1,60]	<0,005	1,73	[1,63-1,85]	<0,005
<b>Алкоголь</b>						
<168 г/нед	референс	–	–	референс	–	–
≥168 г/нед	1,14	[1,07-1,22]	<0,005	1,01	[0,94-1,09]	0,73
<b>Клинико-лабораторные показатели</b>						
АД ≥140/90 мм рт.ст.	1,64	[1,57-1,72]	<0,005	1,40	[1,33-1,47]	<0,005
ЧСС >80 уд/мин	1,55	[1,46-1,64]	<0,005	1,34	[1,25-1,43]	<0,005
ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,14	[1,08-1,21]	<0,005	1,03	[0,97-1,10]	0,27
ХС ЛПВП ≤1,0 ммоль/л	1,10	[1,04-1,17]	<0,005	1,09	[1,02-1,16]	0,01
ХС ЛПНП ≥3,0 ммоль/л	0,94	[0,89-1,00]	0,04	0,99	[0,93-1,04]	0,61
ИМТ ≥30,0 кг/м <sup>2</sup>	1,23	[1,15-1,31]	<0,005	1,12	[1,04-1,20]	<0,005
<b>Признаки ССЗ</b>						
ИМАН	2,01	[1,83-2,21]	<0,005	1,32	[1,18-1,47]	<0,005
ГЛЖ	1,44	[1,33-1,57]	<0,005	1,37	[1,25-1,49]	<0,005
НРП	3,13	[2,42-4,05]	<0,005	2,21	[1,66-2,94]	<0,005
Депрессия ST-T	2,77	[2,44-3,15]	<0,005	1,91	[1,65-2,21]	<0,005
Большие зубцы Q-QS	2,66	[2,29-3,09]	<0,005	1,56	[1,32-1,85]	<0,005

БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМАН – инфаркт миокарда в анамнезе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НРП – нарушения ритма и проводимости

грессии Кокса. Установлено, что риск смерти у бросивших курить переставал статистически значимо отличаться от некурящих. Неумеренное потребление алкоголя в однофакторной модели не сказывалось на риске смерти.

## Обсуждение

Распространенность ПХ в исследуемой когорте мужчин 35-71 лет была невысока, и составила 0,9%, изолированная ПХ была выявлена только у 0,7%. Частота изолированного синдрома СТ значительно

**Table 4. Mortality from cardiovascular diseases**

**Таблица 4. Смертность от ССЗ**

Показатели	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
<b>Болевой синдром</b>						
нет БС	референс	–	–	референс	–	–
смешанный БС	1,29	[1,21-1,37]	<0,005	1,17	[1,09-1,25]	<0,005
только ПХ	2,83	[2,15-3,73]	<0,005	2,16	[1,60-2,91]	<0,005
только СТ	2,28	[2,04-2,54]	<0,005	1,45	[1,27-1,64]	<0,005
ПХ и СТ	7,17	[4,62-11,15]	<0,005	2,54	[1,53-4,20]	<0,005
<b>Возраст (лет)</b>						
35-44	референс	–	–	референс	–	–
45-54	1,15	[1,09-1,22]	<0,005	1,91	[1,75-2,09]	<0,005
55-71	2,45	[2,29-2,62]	<0,005	3,51	[3,17-3,88]	<0,005
<b>Образование</b>						
среднее	референс	–	–	референс	–	–
начальное	1,59	[1,49-1,69]	<0,005	1,30	[1,20-1,41]	<0,005
высшее	0,67	[0,62-0,71]	<0,005	0,86	[0,79-0,94]	<0,005
<b>Семейное положение</b>						
женат	референс	–	–	референс	–	–
не был женат	0,70	[0,57-0,85]	<0,005	0,98	[0,79-1,21]	0,84
в разводе	1,16	[1,04-1,31]	0,01	1,29	[1,14-1,46]	<0,005
вдовец	1,70	[1,32-2,19]	<0,005	1,24	[0,96-1,62]	0,10
<b>Курение</b>						
не курил	референс	–	–	референс	–	–
бросил	1,01	[0,94-1,08]	0,85	1,09	[0,99-1,19]	0,09
курит	1,37	[1,28-1,45]	<0,005	1,65	[1,52-1,80]	<0,005
<b>Алкоголь</b>						
<168 г/нед	референс	–	–	референс	–	–
≥168 г/нед	0,98	[0,88-1,08]	0,63	0,89	[0,80-0,99]	0,03
<b>Клинико-лабораторные показатели</b>						
АД ≥140/90 мм рт.ст.	2,04	[1,91-2,17]	<0,005	1,64	[1,53-1,76]	<0,005
ЧСС >80 уд/мин	1,61	[1,49-1,74]	<0,005	1,35	[1,24-1,47]	<0,005
ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,35	[1,26-1,45]	<0,005	1,12	[1,04-1,21]	<0,005
ХС ЛПВП ≤1,0 ммоль/л	1,27	[1,17-1,37]	<0,005	1,15	[1,06-1,25]	<0,005
ХС ЛПНП ≥3,0 ммоль/л	1,09	[1,01-1,18]	0,02	1,09	[1,00-1,18]	0,04
ИМТ ≥30,0 кг/м <sup>2</sup>	1,49	[1,37-1,62]	<0,005	1,24	[1,13-1,36]	<0,005
<b>Признаки ССЗ</b>						
ИМАН	2,77	[2,48-3,10]	<0,005	1,55	[1,36-1,77]	<0,005
ГЛЖ	1,73	[1,55-1,92]	<0,005	1,61	[1,43-1,80]	<0,005
НРП	5,06	[3,81-6,73]	<0,005	3,27	[2,38-4,49]	<0,005
Депрессия ST-T	4,16	[3,59-4,83]	<0,005	2,32	[1,96-2,76]	<0,005
Большие зубцы Q-QS	3,93	[3,30-4,67]	<0,005	1,83	[1,50-2,23]	<0,005

БС – болевой синдром, СТ – стенокардия, ПХ – перемежающаяся хромота, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМАН – инфаркт миокарда в анамнезе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НРП – нарушения ритма и проводимости

выше, и составила 5,8%. Малая доля ПХ, вероятно, свидетельствует о недостаточной чувствительности вопросника Роуза на выявление ПХ, о чем мы уже писали ранее [19]. Эти результаты согласуются с данными, полученными в исследовании White Hall, в

котором также использовался оригинальный вопросник Роуза для выявления ПХ в выборке мужчин 40-69 лет, среди которых ПХ была выявлена у 0,8% [20]. В более поздних исследованиях частота ПХ варьировала от 2,5% до 4,5% в зависимости от выборки

и использованного инструмента, СТ изменялась от 2,3% до 8,1% [18,21]

Сочетание симптомов ПХ и СТ в нашем исследовании было выявлено у 32 человек, что составило всего 0,3%. Несмотря на малочисленность выборки, нам удалось оценить влияние этого сочетания на риск смертности как общей, так и от ССЗ. Некоторые авторы, оценивая в популяционных исследованиях сочетание поражения двух сосудистых бассейнов, не включали эту группу в анализ из-за ее малочисленности (22 человека) [18]. Таким образом, всего с патологией коронарного русла и бассейна нижних конечностей в нашем исследовании было 745 человек, из которых у 79 (10,6%) выявлена только ПХ, 634 (85,1%) имели только СТ, и 32 (4,3%) – сочетание двух изучаемых синдромов. Среди больных с ПХ 28,8% имели СТ, а среди больных с СТ 4,8% имели ПХ. Похожие закономерности наблюдаются при сочетаниях БПА и ИБС, хотя частота сочетанных поражений может быть выше [22]. Как уже упоминалось, СТ и ПХ имеют единую причину возникновения: оба синдрома, как правило, усиливаются при физической нагрузке, и сопровождаются нарушением подвижности и снижением выносливости. Распространенность обоих синдромов увеличивается с возрастом и характеризуется похожими ассоциациями с ФР, к тому же надо отметить одинаковый средний возраст в группах с ПХ и СТ, который, однако, выше, чем у тех, кто не имеет БС и ниже, чем у тех, кто имеет сочетанную патологию. Эти две группы не отличались по семейному положению, уровню АД, по некоторым показателям липидного спектра (ТГ и ХС ЛПВП), ИМТ, однако лица с ПХ значительно больше курили, но меньше употребляли алкоголь, чем лица с СТ. Вместе с тем в группе с СТ чаще регистрировались изменения на ЭКГ, характерные для ишемии миокарда, ГЛЖ и ИМАН. Эти больные по анамнезу заболеваний были тяжелее, чем группа с ПХ. Поэтому, как отмечают исследователи [18], КЖ у лиц с СТ существенно хуже, чем у тех, кто имел ПХ. Влияние ПХ на КЖ может быть выражено меньше, потому что пациенты не считают эти симптомы столь угрожающими их здоровью в будущем, например, боль в груди (страх смерти при болях в груди). С одной стороны, пациенты с ПХ просто могут реже обращаться к врачам и им реже диагностируют БПА, чем есть на самом деле, чему есть доказательства [23]. С другой стороны, врачи тоже могут недооценивать прогностическую значимость ПХ по сравнению со стенокардией. В этой недооценке – коварство синдрома ПХ. По результатам нашего исследования вклад СТ в смертность от ССЗ и от всех причин не выше, чем ПХ. СТ и ПХ имеют одинаковую этиологию, что подтверждается совпадением большинства ФР, вносящих статистически значимый вклад в развитие этих пато-

логий. При этом отметим статистически значимое различие, которое выявлено лишь для двух ФР: ХС ЛПНП и ИМАН, которые более типичны для группы только с СТ. Анализ смертности при условии коррекции по возрасту и другим показателям не дал доказательств преобладания той или иной группы симптомов по вкладу в смертность. Группы лиц только ПХ и только СТ имеют риск умереть – 1,55 и 1,29 ( $p < 0,005$ ), соответственно. Риск смерти от ССЗ при этом составляет 2,16 и 1,45 ( $p < 0,005$ ), соответственно. В обоих случаях наблюдалось уменьшение вклада некоторых ФР в смертность в более старшем возрасте. Обратим внимание, что практически все показатели остаются значимыми как для общей смертности, так и смертности от ССЗ, за исключением чрезмерного потребления алкоголя, параметров липидного спектра (кроме ХС ЛПВП) и семейного положения. Для смертности от ССЗ алкоголь имеет даже протективное значение, что подтверждается результатами многофакторной регрессии Кокса (табл. 4). Это может объясняться уменьшением частоты злоупотребления алкоголем по мере утяжеления симптомов: от 12,3% в группе лиц, у которых практически нет болевых симптомов, до 3,12% в группе с сочетанием ПХ и СТ (табл. 2). Более того, имеется тенденция снижения частоты этого ФР у лиц со стенокардией сравнительно с теми, у кого только ПХ.

Как показали S.C. Inglis с соавт., в результатах Шотландского исследования здоровья, включившего более 7 тыс участников в возрасте 16-95 лет, с периодом наблюдения за смертностью около пяти лет, различие в пятилетней смертности между пациентами со СТ и ПХ составляет 4,8%, что статистически незначимо ( $p = 0,16$ ). Авторы, тем не менее, сделали вывод о том, что и ПХ, и СТ отрицательно влияют на здоровье и выживаемость даже в относительно молодой популяционной когорте [18].

Одновременный вклад ПХ и СТ изучался в популяционных исследованиях нечасто. Интересные данные сообщает W.V. Kannel с соавт. во Фремингемском исследовании, наблюдая за пациентами с ПХ и СТ в когорте 28-62 лет [17]. По сравнению с контролем у тех, кто имел ПХ, 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний составил с учетом возраста и пола 2,73 ( $p < 0,005$ ), а у лиц с СТ риск был 3,17 ( $p < 0,005$ ). Показатели риска сердечно-сосудистых заболеваний оставались более высокими и статистически значимыми для СТ после корректировки ФР. В нашем исследовании с периодом наблюдения до 30 лет и выборкой только мужчин риск фатальных сердечно-сосудистых событий составил для СТ 1,45,  $p < 0,005$ , для ПХ – 2,16,  $p < 0,005$ ; а для сочетанной патологии – 2,54,  $p < 0,005$ . Значимых различий в риске сердечно-сосудистой смертности между ПХ и СТ не было обнаружено.

С патофизиологической точки зрения причины для избыточной сердечно-сосудистой смертности у пациентов с БПА, а значит, и с ПХ, не полностью понятны. Очевидно, по крайней мере, что часть повышенного риска может быть связана с более серьезным распространением атеросклеротической болезни у пациентов с БПА. Вероятно, могут активизироваться дополнительные механизмы, которые не обязательно связаны с более распространенной атеросклеротической болезнью [18].

На наш взгляд, одним из наиболее важных в данном исследовании является факт, что оба БС, ПХ и СТ, остаются независимыми от других ФР, статистически значимыми показателями, ухудшающими прогноз. Причем, этот вклад сохраняется при поправке на возраст, курение, значительные ишемические изменения на ЭКГ, свидетельствующие о перенесенном ИМ, существенные нарушения ритма и проводимости, а также повышенное АД, иначе говоря, остается значимым даже после множественной коррекции. Группа лиц с сочетанием двух синдромов СТ и ПХ, несмотря на малое число наблюдений, оказалась изначально более тяжелой по таким характеристикам как возраст, ЧСС, ХС ЛПНП и ИМАН. В исследовании установлено, что наличие двух синдромов СТ и ПХ приводит к сокращению медианы продолжительности жизни на 17,9 лет. По данным эпидемиологических исследований и СТ, и ПХ ухудшают физическое состояние и психическое здоровье, и связанное со здоровьем качество жизни, даже когда каждый симптом встречается изолированно [18].

Правильное понимание роли и влияния этих симптомов на жизнь и здоровье является весьма важным при планировании медицинских услуг и медицинских вмешательств для людей со стенокардией и/или перемежающейся хромотой. Кроме того, полученные данные позволяют настоятельно рекомендовать кор-

рекцию ФР, общность которых доказана для изучаемых состояний. Еще в конце прошлого века во Фремингемском исследовании было показано, что основные сердечно-сосудистые ФР негативно влияют на все сосудистые территории, увеличивая уязвимость сосудов к множественным проявлениям атеросклероза, в том числе СТ и ПХ [23]. Тем более, что коррекция ФР, рекомендуемая для предотвращения конкретного атеросклеротического сердечно-сосудистого события, например, ИМ, позволит предотвратить другие события, например, развитие БПА. В то же время одновременное воздействие на несколько ФР принесет снижение общего сердечно-сосудистого риска, даже при неполном достижении целевых уровней. Наряду с ФР следует осуществлять обязательный скрининг лиц с поражением одного сосудистого бассейна на наличие поражения другого, что позволит вовремя оценить опасность состояния и неотложность назначения лечения.

### **Заключение**

ПХ и СТ у российских мужчин возраста 35-71 лет являются независимыми предикторами смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Однако статистически значимого преобладания риска фатальных осложнений в группах с изолированной ПХ и изолированной СТ не выявлено. При этом наличие сочетанной патологии ПХ и СТ не отличается по вкладу в смертность от вклада каждого из двух изолированных заболеваний. Наличие сочетанной патологии сокращает медиану продолжительности жизни на 17,9 лет по сравнению с лицами без БС.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Demographic yearbook of Russia. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Демографический ежегодник России. Москва: Росстат; 2018].
2. 2018 Demographic and Health Indicators of the Russian Federation. Statistical Digest. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Медико-демографические показатели Российской Федерации 2018 г. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2019].
3. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. The New England Journal of Medicine. 2013;368(21):2004-13. DOI:10.1056/NEJMr1216063.
4. Hiatt W.R., Armstrong E.J., Larson C.J., Brass E.P. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. Circulation Research. 2015;116(9):1527-39. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.303566.
5. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473(7347):317-25. DOI:10.1038/nature10146.
6. Bauersachs R., Zannad F. Rivaroxaban: a new treatment paradigm in the setting of vascular protection? Thrombosis and Haemostasis. 2018;118:512-522. DOI:10.1055/s-0038-1636530.
7. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg P.G., Ford I. Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. Kardiologiya. 2013;53(8):28-33 (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг П.Г., Форд И. от имени участников регистра CLARIFY Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;53(8):28-33].
8. Ferrari R., Ford I., Greenlaw N., Tardif J.C., et al.; CLARIFY Registry Investigators. Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(8):1056-65. DOI:10.1177/2047487314547652.
9. Lampe F.C., Whincup P.H., Wannamethee S.G., et al. Chest pain on questionnaire and prediction of major ischaemic heart disease, events in men. Eur Heart J. 1998;19:63-73. DOI:10.1053/ehj.1997.0729.
10. Bulpitt C.J., Shipley M.J., Demerov J., et al. Predicting death from coronary heart disease using a questionnaire. Int J Epidemiol. 1990;19:899-904. DOI:10.1093/ije/19.4.899.
11. St-Pierre A.C., Cantin B., Lamarche B., et al. Intermittent claudication: From its risk factors to its long-term prognosis in men. The Quebec Cardiovascular study. Can J Cardiol. 2010;26(1):17-21. DOI:10.1016/s0828-282x(10)70328-7.
12. Abtan J., Bhatt D.L., Elbez Y., et al. Geographic variation and risk factors for systemic and limb ischemic events in patients with symptomatic peripheral artery disease: Insights from the REACH Registry. Clin Cardiol. 2017;40(9):710-8. DOI:10.1002/clc.22721.
13. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. Journal of the American Medical Association. 2006;295(2):180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180.
14. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al., One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. Journal of the American Medical Association. 2007;297:1197-206. DOI:10.1001/jama.297.11.1197.
15. Bauersachs R., Zeymer U., Briere J.B., et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. Cardiovasc Ther. 2019;829:50-4. DOI:10.1155/2019/8295054.
16. de Graaff J.C., Ubbink D.T., Kools E.J.C., Chamuleau S.A.J., Jacobs M.J.H.M. The impact of peripheral and coronary artery disease on health-related quality of life. Ann Vasc Surg. 2002;16:495-500. DOI:10.1007/s10016-001-0121-9.
17. Kannel W.B., Evans J.C., Piper S., Murabito J.M. Angina pectoris is a stronger indicator of diffuse vascular atherosclerosis than intermittent claudication: Framingham study. J Clin Epidemiol. 2008;61(9):951-7. DOI:10.1016/j.jclinepi.2007.10.025.
18. Inglis S.C., Lewsey J.D., Lowe G.D.O., et al. Angina and intermittent claudication in 7403 participants of the 2003 Scottish Health Survey: Impact on general and mental health, quality of life and five-year mortality. International Journal of Cardiology. 2013;167(5):2149-55. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.05.099.
19. Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., et al. Assessment of all-cause and cardiovascular death risk in Russian men with leg pain. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2560 (In Russ.) [Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Куценко В.А., и др. 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.
20. Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation. 1990;82:1925-31. DOI:10.1161/01.cir.82.6.1925.
21. Alves L., Cesar J.A., Horta B.L. Prevalence of Angina Pectoris in Pelotas (south of Brazil). Arq Bras Cardiol. 2010;95(2):179-85. DOI:10.1590/s0066-782x2010005000075.
22. Komarov A.L., Panchenko E.P. The damage frequency of different vascular beds and medical treatment of patients with high atherothrombotic risk. Russian results of the international research AGATHA. Kardiologiya. 2004;44(11):39-44 (In Russ.) [Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. Кардиология. 2004;44(11):39-44].
23. Cupples L.A., D'Agostino R.B. Section 34: Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In: Kannel W.B., Wolf P.A., Garrison R.J., eds. Framingham Heart Study: 30 year follow-up. Bethesda: US Department of Health and Human Services; 1987.

### About the Authors:

**Svetlana A. Shalnova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Elena B. Yarovaya** – PhD (Physics and Mathematics), Professor, Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Professor, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University  
**Yulia K. Makarova** – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Post-Graduate Student, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University  
**Vladimir A. Kutsenko** – Junior Researcher, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Post-Graduate Student, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University  
**Anna V. Kapustina** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Yulia A. Balanova** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Asiya E. Imaeva** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Galina A. Muromtseva** – PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Шальнова Светлана Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ  
**Яровая Елена Борисовна** – д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ; профессор, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова  
**Макарова Юлия Константиновна** – программист, лаборатория биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ; аспирант, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова  
**Куценко Владимир Александрович** – м.н.с., лаборатория биostatистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ; аспирант, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова  
**Капустина Анна Владимировна** – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ  
**Баланова Юлия Андреевна** – к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ  
**Имаева Асия Эмверовна** – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ  
**Муromцева Галина Аркадьевна** – к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦТПМ