

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ  
ІМЕНІ М. М. АМОСОВА»

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ  
ІМЕНІ М. М. АМОСОВА»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**БОНДАРЕЦЬ ДМИТРО ВАДИМОВИЧ**

УДК 616.132.2-008.64:578.834]-089.819

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕРВЕНЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМ  
КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19**

22 – охорона здоров'я

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Д.В. Бондарець

Науковий керівник: Руденко Костянтин Володимирович, доктор медичних наук,  
член-кореспондент НАМН України, старший дослідник

**Київ – 2025**

## АНОТАЦІЯ

*Бондарець Д.В.* Особливості інтервенційного лікування хворих з гострим коронарним синдромом в умовах пандемії Covid-19. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – охорона здоров'я). – Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України», м. Київ, 2025.

Дисертація захищається в Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України», м. Київ, 2025.

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове бачення проблеми в галузі серцево-судинної хірургії щодо підвищення ефективності інтервенційного лікування хворих з гострим коронарним синдромом в умовах пандемії COVID-19. Наукова новизна дослідження полягає в тому, що одержано теоретичні положення, які висвітлюють питання особливостей та проблем інтервенційного лікування хворих з гострим коронарним синдромом в умовах пандемії COVID-19:

- встановлено, що наявність супутньої патології, такої як цукровий діабет II типу, артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця та інфаркт міокарда, ініціювала розвиток гострого коронарного синдрому під час маніфестації COVID-19;

- з'ясовані ризики, які корелювали з кількістю ураження вінцевих артерій та наявністю супутньої патології; з'ясовано, що цукровий діабет II типу та порушення ритму серця достовірно частіше спостерігалися у пацієнтів основної групи, а ожиріння – у пацієнтів групи порівняння;

- розраховані коефіцієнти OR вказували на значущість терміну проведення реперфузії. Встановлено, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій був вищим у 3,3 раза;

- ретроспективно визначено коефіцієнт OR у померлих пацієнтів, який показав, що ризик настання летальних подій у них був у 2,56 раза вищий порівняно з пацієнтами основної групи, яким також проведено реперфузію у термін понад 6 годин;
- встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик: «TAP» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження;
- результати проведених досліджень дозволили з'ясувати, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при гострому коронарному синдромі не впливає на вибір методики черезшкірного коронарного втручання, а лише впливає на поширення запального процесу на дистальні відділи вінцевих артерій та не збільшує кількість їх уражень.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає у суттєвому доповненні до вирішення теоретичних положень у серцево-судинній хірургії щодо проблеми підвищення ефективності інтервенційного лікування хворих з гострим коронарним синдромом в умовах пандемії COVID-19.

Практичне значення результатів дослідження полягає в тому, що його результати дозволили напрацювати та впровадити у практику алгоритм інтервенційного лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом при COVID-19. Також отримані в результаті даного дисертаційного дослідження дані стали підґрунтям для удосконалення існуючої системи надання інтервенційної допомоги пацієнтам з гострим коронарним синдромом в умовах пандемії COVID-19 шляхом вдосконалення системи маршрутизації, транспортування та надання допомоги пацієнтам з гострим коронарним синдромом на тлі клінічної маніфестації COVID-19.

Для забезпечення мети дослідження учасників було розподілено на дві групи за принципом наявності COVID-19. До основної групи увійшли пацієнти ( $n = 50$ ) з гострим коронарним синдромом на тлі маніфестації COVID-19, а до групи порівняння – пацієнти ( $n = 50$ ) з гострим коронарним синдромом без респіраторно-вірусної інфекції з негативним результатом полімеразно-

ланцюгового тесту. Учасників основної групи додатково розподілено на дві підгрупи за принципом наявності підтвердженого діагнозу COVID-19 на момент госпіталізації. До підгрупи I (n = 21) увійшли пацієнти у яких на момент госпіталізації був наявний та підтвержений тестом полімеразно-ланцюгової реакції COVID-19. До підгрупи II (n = 29) включені пацієнти з гострим коронарним синдромом у яких під час госпіталізації клінічні ознаки COVID-19 були відсутні, а інфікування відбулося в стаціонарі.

Проаналізовано основні скарги, які висловлювали пацієнти під час госпіталізації. Встановлено, що частота найпоширеніших скарг була подібною серед учасників основної групи і групи порівняння ( $p \geq 0,05$ ). Виключенням стали скарги на періодичні болі в області серця та наявність порушень ритму серця, які достовірно частіше виказували пацієнти групи порівняння ( $\chi^2 = 9,06$ ;  $p = 0,003$ ) та ( $\chi^2 = 5,23$ ;  $p = 0,02$ ) відповідно. Проаналізовано середній час від появи факультативних скарг, притаманних гострому коронарному синдрому, до проведення реперфузійних втручань. В результаті з'ясовано, що частка осіб, яким проведено реперфузію у термін до 6 годин від початку ангінозного болю, була достовірно вищою серед учасників групи порівняння ( $\chi^2 = 67,22$ ;  $p = 0,0001$ ). Щодо встановлення кількості пацієнтів, які поступили до спеціалізованого кардіохірургічного стаціонару у термін понад 6 годин, встановлено, що в основній групі частота осіб, яким проведено реперфузію через понад 6 годин, була достовірно вищою ( $\chi^2 = 8,23$ ;  $p = 0,004$ ).

Аналізуючи поширеність супутньої патології, яка патогенетично пов'язана з тромбоутворенням та підвищує ризик важкого перебігу та розвитку ускладнень, з'ясовано, що частота цукрового діабету II типу була достовірно вищою серед пацієнтів основної групи ( $\chi^2 = 9,84$ ;  $p = 0,002$ ); частота артеріальної гіпертензії була подібною ( $p \geq 0,05$ ); частота порушень ритму серця достовірно частіше траплялася серед пацієнтів основної групи ( $\chi^2 = 5,23$ ;  $p = 0,02$ ); частота інфаркту міокарда була дещо вищою серед пацієнтів основної групи ( $p \geq 0,05$ ); а частота ожиріння була достовірно вищою у групі порівняння ( $\chi^2 = 10,17$ ;  $p = 0,001$ ).

Кількісний аналіз уражених вінцевих артерій показав, що односудинні та двосудинні їх ураження достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $\chi^2 = 21,10$ ;  $p = 0,0001$ ) та ( $\chi^2 = 4,73$ ;  $p = 0,03$ ) відповідно. А частота багатосудинних уражень була достовірно вищою в групі порівняння ( $\chi^2 = 129,29$ ;  $p = 0,0001$ ). Визначені достовірні відмінності вказують на те, що у пацієнтів основної групи ураження вінцевих артерій ініційовано запальним інфекційним процесом, викликаним вірусом SARS-CoV-2.

При аналізі 30-денної виживаності пацієнтів даного дослідження встановлено, що 30-денна виживаність становила 98,0%. Летальні випадки мали місце виключно серед пацієнтів основної групи; вони спостерігалися у 2 осіб, що становило 4,0% від кількості пацієнтів основної групи та 2,0% від основної вибірки. При ретельному розгляді причин, що призвели до летальних наслідків, з'ясовано, що два летальні випадки відбулися після ЧКВ на 16 та 23 день лікування. Встановлено, що у померлих пацієнтів реперфузія проводилася у термін понад 6 годин від початку проявів гострого коронарного синдрому. Встановлено, що 30-денна виживаність пацієнтів з гострим коронарним синдромом та COVID-19 достовірно залежала від своєчасності звернення за медичною допомогою, вчасності/затримки реперфузії та наявності COVID-19. Визначено коефіцієнт OR, який вказує, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій зростає у понад 3 рази (OR = 3,30; 95%CI: 1,21 - 9,14,  $p = 0,016$ ,  $\chi^2 = 5,76$ ). Також було ретроспективно розраховано ризик втручань в групі пацієнтів, у яких після втручання розвинулися летальні ускладнення з урахуванням часу проведення у них реперфузії. З'ясовано, що ризик настання летальних подій був вищим у 2,56 рази порівняно з пацієнтами основної групи, яким також проведена реперфузія у термін понад 6 годин (OR = 2,56; 95%CI: 1,30 - 5,01,  $p = 0,0069$ ,  $\chi^2 = 7,29$ ).

Для встановлення асоціативних взаємозв'язків у дисфункції лівого шлуночка та розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та COVID-19 були вивчені основні показники ефективності реперфузії за даними ехокардіографії. Аналізуючи фракцію викиду лівого шлуночка при

госпіталізації, встановлено, що вона була вищою на 2,4% серед пацієнтів основної групи ( $p \geq 0,05$ ). Також з'ясовано, що у пацієнтів основної групи після проведення реперфузії фракція викиду у середньому зросла на 1,2% порівняно з її значенням до реперфузії ( $p \geq 0,05$ ), в той час, як у пацієнтів групи порівняння середні значення фракції викиду до та після реперфузії не змінилися. А середні значення кінцевого діастолічного об'єму та кінцевого систолічного об'єму були подібними в групах дослідження ( $p \geq 0,05$ ). В результаті проведення порівняльного аналізу значень фракції викиду після реперфузії з'ясовано, що вона збільшилася у 52,0% пацієнтів основної групи та у 48,0% осіб групи порівняння, що безпосередньо вказує на ефективність проведеного ендovasкулярного та хірургічного лікування. Визначений коефіцієнт OR вказує на зниження ризику розвитку серцевої недостатності у 0,85 раза у пацієнтів групи порівняння за умови збільшення скоротливої здатності міокарда шляхом проведення ефективної реперфузії (OR = 0,85; 95% CI: 0,36 - 2,01 RR = 0,92; 95% CI: 0,62 - 1,37,  $p = 0,8$ ). При визначенні коефіцієнта OR з'ясовано, що за умови незмінності показників фракції викиду після реперфузії ризик розвитку серцевої недостатності зменшується у 0,78 раза для пацієнтів групи порівняння (OR = 0,78; 95%CI: 0,26 - 2,31 RR = 0,82; 95%CI: 0,37 - 1,80,  $p = 0,8$ ). Встановлено, що у хворих, у яких показник фракції викиду після проведення хірургічних втручань, спрямованих на забезпечення реперфузії, зменшився, вказує на підвищення ризику розвитку серцевої недостатності у 1,47 раза у пацієнтів групи порівняння (OR = 1,47; 95%CI: 0,57 - 3,79 RR = 1,31; 95%CI: 0,71 - 2,40  $p = 0,5$ ).

Аналіз взаємозв'язку кількості уражень вінцевих артерій та фракції викиду після реперфузії проведено за допомогою визначення коефіцієнтів OR. Визначені коефіцієнти OR демонструють асоціативні зв'язки зниження ризику розвитку серцевої недостатності у пацієнтів групи порівняння з односудинними (OR = 0,67; 95%CI: 0,06 - 7,31,  $p = 0,5$ ); двосудинними (OR = 0,40; 95%CI: 0,01 - 10,17,  $p = 0,5$ ) та багатосудинними (OR = 0,79; 95%CI: 0,26 - 2,38,  $p = 0,8$ ) ураженнями вінцевих артерій за умови ефективної реперфузії. Встановлено асоціативні зв'язки підвищеного ризику розвитку серцевої недостатності для пацієнтів з гострим

коронарним синдромом при односудинних (OR = 4,67; 95%CI: 0,29 - 90,01, p = 0,4) та багатосудинних (OR = 3,29; 95%CI: 0,74 - 16,66, p = 0,01;  $\chi^2 = 5,71$ ) ураженнях вінцевих артерій за умови проведення неефективної реваскуляризації.

Аналізуючи дані щодо наявності щеплення, з'ясовано, що кількість осіб, щеплених від COVID-19 була достовірно вищою у групі порівняння ( $\chi^2 = 14,63$ ; p = 0,0001). Зазначимо, що учасники дослідження віддавали перевагу чотирьом вакцинам: Pfizer, Coronovac, AstraZeneca та Moderna, причому вакциною Pfizer та AstraZeneca скористалася достовірно вища кількість осіб ( $\chi^2 = 4,07$ ; p = 0,04) та ( $\chi^2 = 7,79$ ; p = 0,005) відповідно. Встановлено, що переважна більшість учасників дослідження вакцинувалися обраними вакцинами 2 рази як в основній групі (73,1 %), так і в групі порівняння (72,7 %) (p  $\geq$  0,05). З'ясовано, що неповний цикл щеплення від COVID-19 (вакцинувалися 1 раз) пройшла достовірно вища кількість осіб серед учасників основної групи ( $\chi^2 = 3,57$ ; p = 0,059). Визначено, що у пацієнтів основної групи перебіг COVID-19 середньої тяжкості достовірно частіше був у щеплених хворих ( $\chi^2 = 9,95$ ; p = 0,002). В той час, як у невакцинованих хворих основної групи достовірно частіше спостерігався тяжкий перебіг COVID-19 ( $\chi^2 = 31,86$ ; p = 0,0001). Слід зазначити, що наявність ускладнень була вірогідно поширенішою у невакцинованих пацієнтів ( $\chi^2 = 6,44$ ; p = 0,01). Щодо вивчення летальності у 30-денний період, з'ясовано, що в групі порівняння летальні випадки були відсутні взагалі, а серед пацієнтів основної групи 30-денна летальність була достовірно вищою і спостерігалася у 3 пацієнтів (6,0%) ( $\chi^2 = 4,30$ ; p = 0,038). При аналізі 30-денної летальності серед пацієнтів основної групи з урахуванням вакцинації від COVID-19, встановлено, що серед щеплених пацієнтів померла 1 особа (3,8%), а серед нещеплених – 2 (8,3%) (p  $\geq$  0,05).

Установлено, що ураження проксимальних і середніх відділів вінцевих артерій в групах дослідження були подібними (p  $\geq$  0,05), а ураження дистальних відділів вінцевих артерій достовірно превалювали у пацієнтів основної групи (p = 0,03,  $\chi^2 = 4,58$ ), що вказує на наявність цитокінового шторму та реакції гіперзапальної відповіді під час клінічної маніфестації COVID-19.

З'ясовано, що серед 78 пацієнтів, яким проведені черезшкірні коронарні втручання, у 39,7% осіб виконані біфуркаційні стентування, а у 60,3% – прямі стентування. Причому серед випадків біфуркаційних стентувань переважала одностентова методика «Provisional», яка мала місце у 48,4% випадків біфуркаційних уражень, а двостентові методики «TAP» (29,0%) та «Culotte» (22,6%) застосовувались майже з однаковою частотою. Встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик: «TAP» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження. З'ясовано, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при гострому коронарному синдромі не впливала на вибір методики черезшкірного коронарного втручання, а лише впливала на поширення запального процесу на дистальні відділи вінцевих артерій, не збільшуючи кількість їх уражень. У пацієнтів з біфуркаційними ураженнями стовбура лівої вінцевої артерії напрацьовано методику покращення конструкції ендопротеза у її стовбурі, на яку оформлено технологію (номер державної реєстрації 0623U000160). Основною метою цієї технології стало створення більшої жорсткості конструкції судинного ендопротеза під час послідовної імплантації у стовбур лівої вінцевої артерії ендопротеза та стент-системи, що забезпечує зміцнення всієї конструкції ендопротеза, внаслідок чого зменшується частота післяопераційних ускладнень: тромбозів та рестенозів.

Також проаналізовано ефективність черезшкірних коронарних втручань, яка в даному дослідженні становила 73,1%. У решти 26,9% були виконані повторні втручання у ранньому післяопераційному періоді: у 17 осіб (21,8%) – повторне ендоваскулярне втручання та у 4 осіб (5,1%) – аортокоронарне шунтування. Установлено, що повторні черезшкірні коронарні втручання достовірно частіше траплялися серед пацієнтів основної групи ( $p = 0,001$ ,  $\chi^2 = 11,45$ ), як і випадки аортокоронарного шунтування ( $p = 0,04$ ,  $\chi^2 = 4,23$ ).

**Ключові слова:** черезшкірні коронарні втручання, гострий коронарний синдром, реперфузія, вінцеві артерії, маніфестація COVID-19.



## SUMMARY

*Bondarets D.V.* Peculiarities of interventional treatment of patients with acute coronary syndrome in the conditions of the Covid-19 pandemic. - Qualifying scientific work. The manuscript.

Thesis for scientific degree of the Doctor of Philosophi (PhD) on the specialty 222 – Medicine. – State Institution "National Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2025.

The dissertation in defended at State Institution "National Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2025.

The dissertation made a theoretical generalization and proposed a new vision of the problem in the field of cardiovascular surgery to improve the effectiveness of interventional treatment of patients with acute coronary syndrome in the conditions of the COVID-19 pandemic. The scientific novelty of the research lies in the fact that theoretical provisions have been obtained that highlight the issues of peculiarities and problems of interventional treatment of patients with acute coronary syndrome in the conditions of the Covid-19 pandemic:

- it was found that the presence of comorbidities, such as type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiac arrhythmias and myocardial infarction, initiated the development of acute coronary syndrome during the manifestation of COVID-19;

- the risks that correlated with the number of coronary artery lesions and the presence of comorbidities were identified; it was found that type 2 diabetes mellitus and cardiac arrhythmias were significantly more common in patients in the main group, and obesity was observed in patients in the comparison group;

- the calculated OR coefficients indicated the significance of the reperfusion period. It was found that in patients who underwent reperfusion for more than 6 hours, the risk of fatal events was 3.3 times higher;

- the OR coefficient in deceased patients was retrospectively determined, which showed that the risk of fatal events in them was 2.56 times higher compared to patients in the main group who also underwent reperfusion for more than 6 hours;

- it was established that the use of the single-stent technique "Provisional" (66.7%) significantly prevailed over the double-stent techniques: "TAP" and "Culotte" (33.3%) in both study groups;

- the results of the conducted studies made it possible to find out that the presence of clinical manifestations of COVID-19 in acute coronary syndrome does not affect the choice of the method of percutaneous coronary intervention, but only affects the spread of the inflammatory process to the distal sections of the coronary arteries and does not increase the number of their lesions.

The theoretical significance of the obtained results is a significant addition to the solution of theoretical provisions in the field of medicine - cardiovascular surgery regarding the problem of increasing the effectiveness of interventional treatment of patients with acute coronary syndrome in the conditions of the COVID-19 pandemic.

The practical significance of the research results is that its results made it possible to develop and put into practice an algorithm for the interventional treatment of patients with acute coronary syndrome due to COVID-19. Also, the data obtained as a result of this dissertation study became the basis for improving the existing system of providing interventional care to patients with acute coronary syndrome in the conditions of the COVID-19 pandemic by improving the existing system of routing, transportation and providing care to patients with acute coronary syndrome against the background of clinical manifestation of COVID-19.

To ensure the purpose of the study, the participants were divided into two groups based on the presence of COVID-19. The main group included (n = 50) patients with acute coronary syndrome against the background of the manifestation of COVID-19 and a comparison group (n = 50): patients with acute coronary syndrome without respiratory viral infection with a negative polymerase chain test result. The participants of the main group were further divided into two subgroups based on the presence of a confirmed diagnosis of COVID-19 at the time of hospitalization. Subgroup I (n = 21) included

patients who had COVID-19 at the time of hospitalization and confirmed by polymerase chain reaction test. Subgroup II (n = 29) included patients with acute coronary syndrome who did not have clinical signs of COVID-19 at the time of hospitalization, and the infection occurred in the hospital.

The main complaints expressed by patients during hospitalization were analyzed. It was established that the frequencies of the most common complaints were similar among the participants of the main group and the comparison group ( $p \geq 0.05$ ). The exceptions were complaints of periodic pain in the heart area and the presence of heart rhythm disorders, which were significantly more often reported by patients in the comparison group ( $\chi^2 = 9.06$ ;  $p = 0.003$ ) and ( $\chi^2 = 5.23$ ;  $p = 0.02$ ), respectively.

The average time from the appearance of facultative complaints inherent in acute coronary syndrome to reperfusion interventions was analyzed. As a result, it was found that the proportion of people who underwent reperfusion within 6 hours from the onset of anginal pain was significantly higher among the participants of the comparison group ( $\chi^2 = 67.22$ ;  $p = 0.0001$ ). As for determining the number of patients who were brought to a specialized cardiac surgical hospital in more than 6 hours, it was established that in the main group, the frequency of people who underwent reperfusion after more than 6 hours was significantly higher ( $\chi^2 = 8.23$ ;  $p = 0.004$ ).

Analyzing the frequency of the most common concomitant pathology, which is pathogenetically associated with thromboembolism and increases the risk of a severe course, the development of complications, it was found that the frequency of type II diabetes was significantly higher among patients of the main group ( $\chi^2 = 9.84$ ;  $p = 0.002$ ); the frequency of arterial hypertension was similar ( $p \geq 0.05$ ); the frequency of heart rhythm disorders was significantly more frequent among patients of the main group ( $\chi^2 = 5.23$ ;  $p = 0.02$ ); the frequency of myocardial infarction was slightly higher among patients of the main group ( $p \geq 0.05$ ); and the frequency of obesity was significantly higher in the comparison group ( $\chi^2 = 10.17$ ;  $p = 0.001$ ). Quantitative analysis of affected coronary arteries revealed that single-vessel and double-vessel lesions significantly prevailed in patients of the main group ( $\chi^2 = 21.10$ ;  $p = 0.0001$ ) and ( $\chi^2 = 4.73$ ;  $p = 0.03$ ) in accordance. And the frequency of multivessel lesions was significantly higher in the

comparison group ( $\chi^2 = 129.29$ ;  $p = 0.0001$ ). The identified significant differences indicate that in the main group of patients, coronary artery lesions were initiated by an inflammatory infectious process caused by the SARS-CoV-2 virus.

When analyzing the 30-day survival rate of patients in this study, it was found that the 30-day survival rate was 98.0 %. Fatal cases occurred exclusively among patients of the main group, they were observed in 2 people, which was 4.0 % of the number of patients of the main group and 2.0 % of the main sample. Upon careful consideration of the causes leading to fatal outcomes, it was found that two deaths occurred after PCI on the 23rd and 16th day of treatment. It was also found that deceased patients underwent reperfusion more than 6 hours after the onset of acute coronary syndrome. It was found that the 30-day survival of patients with acute coronary syndrome and COVID-19 was significantly dependent on the timeliness of seeking medical help, the timeliness/delay of reperfusion, and the presence of COVID-19. The OR ratio was determined, which indicates that in patients who underwent reperfusion for more than 6 hours, the risk of fatal events increases by more than 3 times (OR = 3.30; 95% CI: 1.21 - 9.14,  $p = 0.016$ ,  $\chi^2 = 5.76$ ). The risk of interventions in the group of patients who developed fatal complications after the stroke was also retrospectively calculated, taking into account the time of their reperfusion. It was found that the risk of fatal events was 2.56 times higher compared to patients in the main group who also underwent reperfusion for more than 6 hours (OR = 2.56; 95%CI: 1.30 - 5.01,  $p = 0.0069$ ,  $\chi^2 = 7.29$ ). In order to establish associative relationships between left ventricular dysfunction and the development of heart failure in patients with acute coronary syndrome and COVID-19, the main indicators of reperfusion efficiency were studied using echocardiography data. Analyzing the ejection fraction of the left ventricle during hospitalization, it was found that it was higher by 2.4 % among patients of the main group ( $p \geq 0.05$ ). It was also found that in the patients of the main group, after reperfusion, the ejection fraction increased by 1.2 % on average compared to its value before reperfusion ( $p \geq 0.05$ ). While the average values of the ejection fraction before and after reperfusion did not change in the patients of the comparison group. And the average values of end-diastolic volume and end-systolic volume were similar between

the study groups ( $p \geq 0.05$ ). As a result of a comparative analysis of the values of the ejection fraction after reperfusion, it was found that it increased in 52.0 % of the patients of the main group and in 48.0 % of the subjects of the comparison group, which directly indicates the effectiveness of the endovascular and surgical treatment. The determined OR coefficient indicates a 0.85-fold reduction in the risk of developing heart failure in patients of the comparison group, provided that the contractility of the myocardium is increased by effective reperfusion (OR = 0.85; 95%CI: 0.36 - 2.01 RR = 0.92; 95% CI: 0.62 - 1.37,  $p = 0.8$ ). When determining the OR coefficient, it was found that, if the parameters of the ejection fraction remain unchanged after reperfusion, the risk of developing heart failure decreases by 0.78 times for patients in the comparison group (OR = 0.78; 95% CI: 0.26 - 2.31 RR = 0.82; 95% CI: 0.37 - 1.80,  $p = 0.8$ ). It was established that in patients in whom the ejection fraction indicator decreased after surgical interventions aimed at ensuring reperfusion, which indicates an increase in the risk of developing heart failure by 1.47 times in patients of the comparison group (OR = 1.47; 95% CI: 0.57 - 3.79 RR = 1.31; 95% CI: 0.71 - 2.40  $p = 0.5$ ).

The analysis of the relationship between the number of lesions of the coronary arteries and the ejection fraction after reperfusion was carried out using the determination of OR coefficients. The determined OR coefficients demonstrate associative relationships of a reduction in the risk of developing heart failure in patients of the comparison group with single-vessel patients (OR = 0.67; 95% CI: 0.06 - 7.31,  $p = 0.5$ ); two-vessel (OR = 0.40; 95%CI: 0.01 - 10.17,  $p = 0.5$ ) and multivessel (OR = 0.79; 95%CI: 0.26 - 2.38,  $p = 0.8$ ) lesions of the coronary arteries under the condition of effective reperfusion. Associative relationships of increased risk of developing heart failure were established for patients with acute coronary syndrome in single-vessel (OR = 4.67; 95%CI: 0.29 - 90.01,  $p = 0.4$ ) and multi-vessel (OR = 3.29; 95% CI: 0.74 - 16.66,  $p = 0.01$ ;  $\chi^2 = 5.71$ ) lesions of coronary arteries in case of ineffective revascularization. Analyzing the data on the availability of vaccination, it was found that the number of people vaccinated against COVID-19 was significantly higher in the comparison group ( $\chi^2 = 14.63$ ;  $p = 0.0001$ ). It was found that the study participants preferred four vaccines: Pfizer, Coronovac, AstraZeneca and Moderna, and the Pfizer

and AstraZeneca vaccine was used by a significantly higher number of people ( $\chi^2 = 4.07$ ;  $p = 0.04$ ) and ( $\chi^2 = 7.79$ ;  $p = 0.005$ ) respectively. It was established that the vast majority of study participants were vaccinated with the selected vaccines 2 times, both in the main group (73.1%) and in the comparison group (72.7 %) ( $p \geq 0.05$ ). It was found that a significantly higher number of people among the participants of the main group underwent an incomplete cycle of vaccination against COVID-19 (vaccinated once) ( $\chi^2 = 3.57$ ;  $p = 0.059$ ). It was determined that in the patients of the main group, the course of COVID-19 of moderate severity was significantly more frequent in vaccinated patients ( $\chi^2 = 9.95$ ;  $p = 0.002$ ). While the severe course of COVID-19 occurred significantly more often in not vaccinated patients of the main group ( $\chi^2 = 31.86$ ;  $p = 0.0001$ ). It should be noted that the presence of complications was probably more common in unvaccinated patients ( $\chi^2 = 6.44$ ;  $p = 0.01$ ). Regarding the study of mortality in the 30-day period, it was found that in the comparison group there were no fatal cases at all, and among the patients of the main group, the 30-day mortality was significantly higher and was observed in 3 patients (6.0 %) ( $\chi^2 = 4.30$ ;  $p = 0.038$ ). When analyzing 30-day mortality among patients in the main group, taking into account vaccination against COVID-19, it was established that 1 person (3.8 %) died among vaccinated patients, and 2 (8.3 %) among unvaccinated patients ( $p \geq 0,05$ ).

It was established that lesions of the proximal and middle sections of the coronary arteries in the study groups were similar ( $p \geq 0.05$ ). It was determined that lesions of the distal parts of the coronary arteries significantly prevailed in patients of the main group ( $p = 0.03$ ,  $\chi^2 = 4.58$ ), which indicates the presence of a cytokine storm and a hyperinflammatory response during the clinical manifestation of COVID-19. It was found that among 78 patients who underwent percutaneous coronary interventions, bifurcation stenting was performed in 39.7 % and direct stenting in 60.3 %. Moreover, among the cases of bifurcation stenting, the one-stent method "Provisional" prevailed, which occurred in 48.4 % of cases of bifurcation lesions, and the two-stent methods "TAP" (29.0 %) and "Culotte" (22.6 %) were used almost with the same frequency. It was established that the use of the single-stent method "Provisional" (66.7 %) was significantly more common than the two-stent methods: "TAP" and "Culotte" (33.3 %)

in both groups of the study. It was found that the presence of a clinical manifestation of COVID-19 in acute coronary syndrome did not affect the choice of technique through percutaneous coronary intervention, but only contributed to the spread of the inflammatory process to the distal parts of the coronary arteries, and also did not increase the number of their lesions. In patients with bifurcation lesions of the trunk of the left coronary artery, a technique was developed to improve the design of the endoprosthesis in its trunk, for which the technology was issued (state registration number 0623U000160). The main goal of this technology was to create greater rigidity of the vascular endoprosthesis structure during sequential implantation into the trunk of the left coronary artery of the endoprosthesis and the stent system, which ensures the strengthening of the entire endoprosthesis structure, due to which the frequency of postoperative complications: thrombosis and restenosis decreases.

The effectiveness of percutaneous coronary interventions was also analyzed, which in this study was 73.1 %, in the remaining 26.9 % repeated interventions were performed in the early postoperative period: in 17 people (21.8 %) repeated endovascular interventions and in 4 people (5.1 %) underwent aortocoronary bypass surgery. It was established that repeated percutaneous coronary interventions were significantly more common among patients of the main group ( $p = 0.001$ ,  $\chi^2 = 11.45$ ), as were cases of aortocoronary bypass surgery ( $p = 0.04$ ,  $\chi^2 = 4.23$ ).

**Key words:** percutaneous coronary interventions, acute coronary syndrome, reperfusion, coronary arteries, manifestation of COVID-19.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення етіопатогенетичних засад розвитку дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та клінічною маніфестацією COVID-19. Запорізький медичний журнал. 2025;27(1):20-4. doi:10.14739/2310-1210.2025.1.316151. *(Особистий внесок здобувача – підготовка вступу, аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків і підготовка публікації до друку). (Web of Science)*
2. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення впливу супутньої патології на інтервенційне лікування гострого коронарного синдрому під час всесвітньої пандемії COVID-19. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2024;4:26-31. doi: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.4.15067>. *(Особистий внесок здобувача – аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків і підготовка публікації до друку).*
3. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення впливу вакцинації від COVID-19 на клінічний перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2024;Том 18(4): 16-20. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-2> *(Особистий внесок здобувача – підготовка вступу, аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків і підготовка публікації до друку).*
4. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому на тлі маніфестації коронавірусної хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24, вип.4(88):25-9. doi:10.31718/2077–1096.24.4.25. *(Особистий внесок здобувача – планування мети і дизайну дослідження, розподіл учасників на групи дослідження, аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків).*



***Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

5. Технологія «Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця». Державний реєстраційний номер: 0623U000160.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	21
ВСТУП .....	25
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА У ПОЄДНАННІ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ: ВІД ГОСТРИХ СТАНІВ ДО ХРОНІЧНИХ НАСЛІДКІВ (Огляд літератури) .....	32
1.1 Основні ланки патогенезу COVID-19 та прояви гіперзапальної реакції .....	32
1.2 Зменшення частоти гострого коронарного синдрому, але збільшення часу ішемії: наукове підґрунтя .....	36
1.3 COVID-19 і гострий коронарний синдром: від патофізіології до клінічних перспектив .....	39
1.4 Епідеміологічний парадокс гострого коронарного синдрому під час COVID-19.....	41
1.5 Механізми розвитку гострого коронарного синдрому при клінічній маніфестації COVID-19 .....	43
1.6 Перспективи лікування гострого коронарного синдрому у пацієнтів з COVID-19 .....	44
1.7 Вивчення впливу COVID-19 на періопераційний перебіг гострого коронарного синдрому та оцінка прогнозу.....	45
Висновки до розділу 1.....	50
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	52
2.1 Клініко-лабораторні дослідження.....	54
2.1.1 Полімеразний ланцюговий тест для верифікації COVID-19.....	55
2.2 Клініко-функціональні методи дослідження .....	56
2.3 Коронарографія .....	58

2.4 Коронарне шунтування .....	63
2.5 Статистичний аналіз.....	65
РОЗДІЛ 3	
ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ МАНІФЕСТАЦІЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ .....	67
3.1 Особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому на тлі маніфестації COVID-19 .....	67
3.2 Вивчення впливу наявної супутньої патології на інтервенційне лікування гострого коронарного синдрому під час всевітньої пандемії COVID-19 .....	73
Висновки до розділу 3 .....	78
РОЗДІЛ 4	
АНАЛІЗ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА КЛІНІЧНОЮ МАНІФЕСТАЦІЄЮ COVID-19 ...	80
4.1. Вивчення етіопатогенетичних засад розвитку дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та COVID-19 .....	80
4.2. Вивчення впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів з гострим коронарним синдромом .....	87
Висновки до розділу 4 .....	90
РОЗДІЛ 5	
ВИБІР МЕТОДИКИ СТЕНТУВАННЯ ВА ЗАЛЕЖНО ВІД КІЛЬКОСТІ ТА ПРОТЯЖНОСТІ ЇХ УРАЖЕННЯ ТА ВІД ВАЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 .....	92
Висновки до розділу 5 .....	100
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	103

ВИСНОВКИ .....	118
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	122
ДОДАТОК А. Акти впровадженнь .....	140
ДОДАТОК Б. Список публікацій здобувача за темою дисертації ....	145

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ	— артеріальна гіпертензія
АКШ	— аорто-коронарне шунтування
АПФ2	— ангіотензинперетворюючий фермент 2
АТ	— артеріальний тиск
АТ2	— ангіотензин-2
ВА	— вінцеві артерії
ГРДС	— гострий респіраторний дистрес-синдром
ГКС	— гострий коронарний синдром
Ехо-КГ	— ехокардіографія
ЕКГ	— електрокардіографія
ЕТ-1	— ендотелін - 1
ЖЕЛ	— життєва ємкість легень
ЗІЗ	— засоби індивідуального захисту
ЗС	— задня стінка
ІЛ	— інтерлейкін
ІМ	— інфаркт міокарда
ІФА	— імуноферментний аналіз
ІХД	— імпульсно-хвильова доплерографія
ІХС	— ішемічна хвороба серця
КА	— коронарні артерії
КГ	— коронарографія
КДК	— кольорове доплерівське картування
КДО	— кінцевий діастолічний об'єм
КДР	— кінцевий діастолічний розмір
КСО	— кінцевий систолічний об'єм

КС	— коронарні судини
КСР	— кінцевий систолічний розмір
КТ	— комп'ютерна томографія
КШ	— коронарне шунтування
ЛКА	— ліва коронарна артерія
ЛП	— ліве передсердя
ЛШ	— лівий шлуночок
Me	— медіана варіаційного ряду
МІ	— мозковий інсульт
МОЗ України	— міністерство охорони здоров'я України
МРТ	— магнітно-резонансна томографія
МФЗ	— мультифакторне захворювання
МШП	— міжшлуночкова перегородка
ОГ	— огинаюча гілка
ОРГК	— оглядова рентгенографія грудної клітки
ОФВ	— об'єм форсованого видиху
ОФВ/ФЖЕЛ	— індекс Тіфно
ПКА	— права коронарна артерія
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
ПМШГ	— права міжшлуночкова гілка
ПЛТ	— полімеразний ланцюговий тест
ПП	— праве передсердя
ПРС	— порушення ритму серця
ПХД	— постійно-хвильова доплерографія
ПШ	— правий шлуночок
РААС	— ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РНК	— рибонуклеїнова кислота

СРБ	— С-реактивний білок
РСС	— раптова серцева смерть
СВ	— серцевий викид
ССЗ	— серцево-судинні захворювання
СН	— серцева недостатність
ССС	— серцево-судинна система
ССХ	— серцево-судинна хірургія
ТЕЛА	— тромбоемболія легеневої артерії
ТТЕхо КГ	— трансторакальна ехокардіографія
ТФ	— тканинний фактор
УЗД	— ультразвукова діагностика
УО	— ударний об'єм
ФВ	— фракція викиду
ФЖЕЛ	— фізіологічна життєва ємкість легень
ФП	— фібриляція передсердь
ХОЗЛ	— хронічне обструктивне захворювання легень
ХСК	— хвороби системи кровообігу
ЧКВ	— черезшкірні коронарні втручання
ЧСС	— частота серцевих скорочень
ЦД II	— цукровий діабет II типу
ШК	— штучний кровообіг
АТ1R	— ангіотензиновий рецептор 1 типу
В1R-1	— рецептор брадикініну - 1
Cat B/L	— протеази катепсину В/Л
CD	— кластер диференціювання
cDNA	— комплементарна ДНК
CI	— довірчий інтервал

COVID-19	— коронавірусна хвороба
IFN	— фактор некрозу пухлин
IRR	— коефіцієнт захворюваності
LPS	— ліпосахарид
MINOCA	— інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій
NCEP ATP III	— National Cholesterol Education Program Adult Treatment Program III
OPCAB	— коронарне шунтування на працюючому серці
OR	— відношення шансів
P	— вірогідність
RR	— відносний ризик
RT	— реальний час
rRT-PCR	— реверс-транскрипційна полімеразна ланцюгова реакція
SARS-CoV-2	— коронавірус
STEMI	— гострий коронарний синдром з елевацією на ЕКГ сегмента «ST»
T	— клітинний рецептор TCR
TIMI	— Thrombosis in Myocardial Infarction
TLR	— toll-подібні рецептори



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) це інфекційне, надзвичайно контагіозне вірусне захворювання, що спричиняється вірусом SARS-CoV-2, вражає переважно легені, але потенційно може призвести до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [44]. 27 лютого 2020 року було оголошено національну пандемію [121, 141]. Пандемія COVID-19 призвела до швидких змін у розподілі ресурсів в системі охорони здоров'я та створила безпрецедентне навантаження на неї у всьому світі.

Незважаючи на те, що COVID-19 безпосередньо вражає легені, у 10-30% випадків дана вірусна хвороба пов'язана із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Наявність ураження міокарда у пацієнтів з COVID-19 спостерігається у 7-36% випадків [70].

До невідкладних неінфекційних станів належать всі хвороби системи кровообігу (ХСК), лівова частка яких представлена гострим коронарним синдромом (ГКС). У пацієнтів з COVID-19 на тлі його клінічної маніфестації наявно багато повідомлень про ГКС, які можуть впливати на клінічний перебіг як COVID-19, так і самого ГКС, обумовлюючи ускладнення і смертність пацієнтів [115]. ГКС є поширеним гострим захворюванням, при якому забезпечення швидкої діагностики та лікування знижує смертність і захворюваність.

Основний патогенетичний вплив COVID-19 на серцево-судинну систему (ССС) та розвиток серцевої недостатності (СН) залишається до кінця нез'ясованим. На сьогодні існує декілька гіпотез про можливі механізми, включаючи дисбаланс постачання кисню, безпосереднє ушкодження вірусними клітинами ендотелію, системну запальну реакцію опосередковану цитокінами, мікросудинний тромбоз та ендотеліальну дисфункцію [85]. Важкий гіпоксичний стан у поєднанні з іншими синдромами, про які часто повідомляють при COVID-19, а саме: сепсисом, тахіаритміями, анемією, гіпотензією та шоком, може спричинити пошкодження міокарда через невідповідність між надходженням і потребою у забезпеченні киснем та призвести до інфаркту міокарда (ІМ) [98].

Крім того, COVID-19 викликає нестабільність атеросклеротичної бляшки та утворення тромбів, що також може спровокувати ІМ [102]. При ІМ з підйомом сегмента ST (STEMI) кожна 10-хвилинна затримка реперфузії призводить до додаткових 0,34 смертей на 100 пацієнтів, які отримували черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), зростаючи до 3,34 додаткових смертей на 100 осіб, які отримували ЧКВ з гемодинамічною нестабільністю [113]. Середовище пандемії COVID-19 вплинуло на лікування ГКС на кожному кроці – від звернення пацієнта до госпіталізації та лікування. Опубліковано звіти з багатьох країн світу, в яких йдеться про зменшення обсягів проявів ГКС до 50% під час пандемії COVID-19 [27, 38, 74]. У зазначених звітах також повідомляється про значні затримки від появи симптомів ГКС до часу проведення реперфузії [119, 123]. Крім того, у пацієнтів з важким клінічним перебігом COVID-19 під час діагностики часто виявляють зниження кількості тромбоцитів, більш високі рівні фактора Віллебранда, тканинного фактора та подовження протромбінового часу, що відображає протромботичний індекс [115]. Активація COVID-19 тканинного фактора, фактора Віллебранда, тромбоксану та інгібітора активатора плазміногену-1 обумовлює протромботичний статус. Крім того, ендотеліальні клітини генерують аніони супероксиду, який провокує посилення локального окислювального стресу та ендотелін-1 (ЕТ-1), що впливає на баланс вазодилатора/вазоконстриктора, обумовлюючи агрегацію тромбоцитів [16]. Через вищезазначені патогенетичні механізми викликало занепокоєння те, що кількість пацієнтів з ХСК, які мали симптоми ГКС, не звернуться до лікарні вчасно, що потенційно призведе до гірших результатів через повторний ІМ, зупинку серця, зниження відновлення міокарда й підвищить летальність під час пандемії COVID-19 [102].

Тому оптимальне лікування пацієнтів з COVID-19 є складною задачею не тільки з клінічної точки зору. Необхідно передбачити складнощі в логістиці та ізоляції пацієнтів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дослідження проводилось у рамках тематичного плану науково-дослідних робіт

Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»: «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стовбуру лівої коронарної артерії» (№ держреєстрації 0121U111747 прикладна науково-дослідна робота, термін виконання: 2022-2024 рр.), де дисертант був виконавцем.

**Мета дослідження:** визначити фактори, які сприяють підвищенню ефективності інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19.

**Завдання дослідження,** обумовлені поставленою метою, передбачали:

1. На основі аналізу одноцентрового проспективного клінічного дослідження з ретроспективним субаналізом вивчити особливості розвитку та перебігу коронавірусної хвороби у хворих з ГКС;
2. Провести аналіз оперативних втручань при ГКС з COVID-19 для обрання оптимальної тактики реваскуляризації;
3. Порівняти дані виживаності пацієнтів після інтервенційного втручання при ГКС в умовах COVID-19 та без вірусної інфекції;
4. Вивчити результати раннього післяопераційного лікування пацієнтів з ГКС, ускладненим COVID-19;
5. Розробити тактику вибору методики інтервенційного лікування хворих ГКС в умовах COVID-19.

**Об'єкт дослідження** – гострий коронарний синдром (ГКС) у пацієнтів хворих на COVID-19.

**Предмет дослідження** – патогенетичні особливості ендотелію коронарних судин, гіперзапальна реакція та серцево-судинні фактори ризику розвитку ГКС.

**Методи дослідження.** У дослідженнях безпосередньо та в різних комбінаціях використані наступні методи наукового дослідження:

- 1) *аналітичні* (бібліосемантичний) – для вивчення даних наукової літератури щодо патогенезу ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19;

2) *медико-соціальні та фізіологічні*: (метод натурних спостережень, аналіз інформації з первинної облікової документації: історії хвороби, виписки з амбулаторної карти) – для оцінки факторів ризику розвитку ХСК;

3) *клініко-лабораторні*: (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз, протромбіновий індекс, фактори згортання крові) – для визначення гіперзапальної реакції та стану тромбоутворення; імуноферментний аналіз (ІФА), полімерназний ланцюговий тест (ПЛТ) – для підтвердження COVID-19;

4) *загальноклінічні*: (загальний клінічний огляд, клініко-функціональні методи: оглядова рентгенографія грудної клітки (ОРГК), спірометрія, електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини) – для забезпечення якості надання стаціонарної медичної допомоги та вивчення загального стану здоров'я учасників дослідження, виявлення супутньої патології та визначення функціонального стану серцево-судинної та дихальної систем;

5) *методи медичної візуалізації*: (ехокардіографія (Ехо-КГ), кольорове доплерівське картування (КДК), магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням; коронарографія (КГ)) – для діагностики порушень прохідності коронарних судин (КС);

6) *математико-статистичні*: використовували пакет PSPP (програмне забезпечення, що не потребує ліцензії) та стандартний пакет програм Microsoft Office (2018), таблиці спряженості з визначенням критерію  $\chi^2$ , критерій Колмогорова-Смірнова, t-критерій (Стьюдента); при ненормальному розподілі частот застосовували медіану (Me), непараметричний метод Мана-Уїтні (для незалежних вибірок), Уїлкоксона (для залежних вибірок)) – для перевірки визначених показників та встановлення достовірності (відмінності визначених частот вважали значущими при ймовірності нульової гіпотези  $< 5\%$  ( $p < 0,05$ )), розробка алгоритму інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах COVID-19.

**Основними джерелами інформації** були документи первинної облікової документації: «Виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного)

хворого» (ф. 027/о), «Історія хвороби» (ф.003/о), а також результати натурних досліджень – проведення клінічного огляду та збір анамнезу хвороби, життя та інфекційного. Джерелами інформації також слугували дані опитувальників та клінічного обстеження пацієнтів; протоколи загальноклінічних лабораторних та клініко-функціональних досліджень, серед яких візуалізаційні: ЕКГ, Ехо-КГ, КГ, ОРГК тощо. Використовувались дані наукових бібліографічних баз «Medline» і «Pubmed».

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає в тому, що в результаті виконання дисертаційної роботи одержано теоретичні положення, які висвітлюють питання особливостей та проблем інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19:

- встановлено, що наявність супутньої патології, такої як цукровий діабет II типу, артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця та інфаркт міокарда, ініціювала розвиток гострого коронарного синдрому під час маніфестації COVID-19;

- з'ясовані ризики, які корелювали з кількістю ураження вінцевих артерій та наявністю супутньої патології; з'ясовано, що цукровий діабет II типу та порушення ритму серця достовірно частіше спостерігалися у пацієнтів основної групи, а ожиріння – у пацієнтів групи порівняння;

- розраховані коефіцієнти OR вказували на значущість терміну проведення реперфузії. Встановлено, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій був вищим у 3,3 раза;

- ретроспективно визначено коефіцієнт OR у померлих пацієнтів, який показав, що ризик настання летальних подій у них був у 2,56 раза вищий порівняно з пацієнтами основної групи, яким також проведено реперфузію у термін понад 6 годин;

- встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик: «TAP» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження;

- результати проведених досліджень дозволили з'ясувати, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при гострому коронарному синдромі не впливає на вибір методики черезшкірного коронарного втручання, а лише впливає на поширення запального процесу на дистальні відділи вінцевих артерій та не збільшує кількість їх уражень.

**Теоретичне значення** отриманих результатів полягає у суттєвому доповненні до вирішення теоретичних положень в серцево-судинній хірургії щодо проблеми підвищення ефективності інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19.

**Практичне значення** результатів дослідження полягає в тому, що його результати дозволили опрацювати та впровадити в практику алгоритм інтервенційного лікування пацієнтів з ГКС при COVID-19. Також отримані в результаті представленого дисертаційного дослідження дані стали підґрунтям для удосконалення наявної системи надання інтервенційної допомоги пацієнтам з ГКС в умовах пандемії COVID-19 шляхом покращення системи маршрутизації, транспортування та надання допомоги пацієнтам з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19.

**Впровадження результатів** дослідження в практику проводилося на етапах його виконання. На основі отриманих результатів вперше запропоновано технологію покращення конструкції ендопротеза у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яку було означено в технології (Державний реєстраційний номер 0623U000160, 2024 р.) та впроваджено в практику наступних закладів: ДУ «Науково-навчальний центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска НАМН України»; ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»; Комунального некомерційного підприємства «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»; Комунального неприбуткового підприємства ІФ ОККЦ Івано-Франківської обласної ради; Комунальної міської лікарні «Коломийська центральна районна лікарня» Коломийської міської ради.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто розробив ідею та підготував програму дослідження, обрав сучасні адекватні методи для його реалізації. Провів патентно-інформаційний пошук та детальний аналіз сучасної світової та вітчизняної літератури з теми дисертаційної роботи. Дисертант особисто брав участь у наборі первинного матеріалу дисертаційного дослідження: опитував учасників дослідження; створював базу даних; визначив мету і завдання дослідження. Результати дослідження співавторів в дисертації не наводяться. В публікаціях, що підготовлені у співавторстві, дисертант представив матеріал для дослідження, обґрунтував клінічне обстеження й способи інтервенційного лікування та сформулював висновки. Самостійно опрацював всю клінічну частину дослідження. Проведені науковий аналіз, статистична обробка даних, узагальнення результатів дослідження, обґрунтування висновків і практичних рекомендацій, також виконані безпосередньо дисертантом. Здобувачем підготовлені до друку статті, написані всі розділи дисертаційної роботи, визначено характер, обсяг і розподіл ілюстрованого матеріалу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на Науково-практичній конференції «Сучасні тенденції та новітні технології в медицині: погляд молодого вченого», м. Київ, 24 листопада 2023 року.

**Публікації результатів дослідження.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 4 статті в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України, серед яких 1 стаття у виданні, яке індексується в міжнародній наукометричній базі Web of Science та 1 технологія.

**Обсяг та структура дисертації:** рукопис викладено на 146 сторінках, основна частина дисертації становить 121 аркуш, містить 19 таблиць, 11 рисунків. Робота складається з традиційних розділів: анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (142 джерела, із них: кирилицею – 6, латиницею – 136); двох додатків.

## РОЗДІЛ 1

### КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА У ПОЄДНАННІ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ: ВІД ГОСТРИХ СТАНІВ ДО ХРОНІЧНИХ НАСЛІДКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Основні ланки патогенезу COVID-19 та прояви гіперзапальної реакції

У грудні 2019 року в китайському місті Ухань з'явилися випадки коронавірусного захворювання (COVID-19), спричиненого коронавірусом (SARS-CoV-2), а 27 лютого було оголошено національну пандемію [121, 141]. Пандемія COVID-19 призвела до швидких змін у розподілі ресурсів у системі охорони здоров'я та створила безпрецедентне навантаження на неї у всьому світі. Вірус SARS-CoV-2 є етіологічним агентом COVID-19, який є новим видом коронавірусу, що з'явився у 2019 році, патогенез і шляхи передачі якого спричинили переважну пандемію з неперерахованими руйнівними подіями для світової громадської системи охорони здоров'я. Пандемія COVID-19 вразила понад 200 країн, обумовивши високу кількість летальних випадків, які перевищили 1,5 мільйона осіб [107].

Коронавіруси представляють сімейство одноланцюгових РНК-вірусів з оболонкою, широко поширені серед людей і тварин, викликають гострі та хронічні захворювання [43].

Специфічний білок вірусу SARS-CoV-2 є ключовим компонентом його патогенезу, оскільки саме через цей білок вірус проникає в клітину-господаря, в клітини альвеолярного епітелію типу II, які є найбільш тропними до ураження вірусною інфекцією, де він зв'язується з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 типу (АПФ-2), який експресується, головним чином, у позалегеневих тканинах, таких як клітини серця, нирок, крові, судин і шлунково-кишковому тракті [134]. АПФ-2 виконує низку завдань, одним з яких є розщеплення [des-Arg9] брадикініну: біоактивного кініну, який утворюється шляхом кініногену. Зв'язуючись із рецептором брадикініну 1 (B1R), підвищені рівні [des-Arg9]



брадикініну, зокрема в контексті COVID-19, призводять до важкого пошкодження легень, їх запалення та набряку, підвищення коагуляції, артеріальної гіпертензії (АГ) та гіпертрофії міокарда, що є характеристиками хворих на COVID-19 [116].

Інфікування епітеліальних клітин дихальних шляхів вірусом SARS-CoV-2 спричинено дією ендосомальних цистеїнових протеаз катепсину В і L (CatB/L), які відповідають за активацію вірусних S-білків, що взаємодіють з рецептором АПФ-2, обумовлюючи проникнення вірусу у клітину. Зазначений рецептор поглинається вірусом, знижуючи його експресію на клітинній мембрані. Ензим АПФ-2 більш сильно експресується в клітинах легень типу II, ніж в інших клітинах респіраторного епітелію, і має фізіологічну функцію деградації ангіотензину II (АТ-2) [140]. Коли рівень АТ-2 знижується, концентрація ангіотензину II зростає, що посилює його дію на рецептор ангіотензину II типу 1 (АТ-1): компонент клітинної мембрани, який з'єднується з рецептором білка G. Коли білок G взаємодіє з АТ-2, він викликає серію клітинних реакцій, найважливішою з яких є вазоконстрикція. У цьому випадку відбувається дисбаланс ренін-ангіотензинової системи (РААС), порушується функція легень, що призводить до утворення набряку та пошкодження ендотелію капілярів [57, 67, 71].

Вірус-опосередкована негативна регуляція АПФ-2 спричиняє сплеск вивільнення запальних цитокінів через пригнічення РААС (АПФ/АТ-2/ангіотензиновий рецептор 1 (АТ1R)). Процеси проникнення та реплікації вірусу SARS-CoV-2 призводять до запальних реакцій і вироблення запальних компонентів, а також дисбалансу (РААС) і зміни співвідношення АТ-2/ангіотензіноген (Ang) [76, 86].

Показано, що активація АПФ-2 індукує протизапальні реакції в макрофагах [88]. Він бере участь у перетворенні Ang I в Ang II, який надає свою дію через рецептори ангіотензину II типу 1 і типу 2 (АТ1R і АТ2R). АПФ-2 перетворює ангіотензин I (Ang I) і II (Ang II), хоча Ang II зв'язується з рецептором Ang II типу 1 (АТ1R) та індукує запалення. Однак Ang I відіграє захисну роль, зв'язуючись із рецептором Mas-1 (Mas-1R) пригнічуючи запалення шляхом виробництва

протизапальних цитокінів, а підвищені рівні Ang II можуть індукувати позитивну петлю зворотного зв'язку, підвищуючи ризик запалення, коагуляції та тромбозу.

Контур зворотного зв'язку – це система, яка використовується для регулювання рівня змінної та має розпізнаваний рецептор (датчик), центр керування (інтегратор або компаратор), ефектори та канали зв'язку. Вірусна інфекція SARS-CoV-2 впливає, серед інших елементів, на шляхи ендотеліального та тканинного фактора (ТФ), які генерують активацію каскаду коагуляції [49].

Клінічні прояви COVID-19 варіюються від безсимптомних до летальних через 2–3 тижні від початку інфікування. Патогенез COVID-19 можна розділити за ступенем запального процесу та ураженням легенів на легкий, середній, важкий або критичний [135].

Близько 30% госпіталізованих пацієнтів є критично хворими з невтішним прогнозом та мультисистемними клінічними наслідками, включаючи ГРДС або легеневі тромботичні події, і ці події тісно пов'язані зі смертністю від хвороби (рис. 1.1).

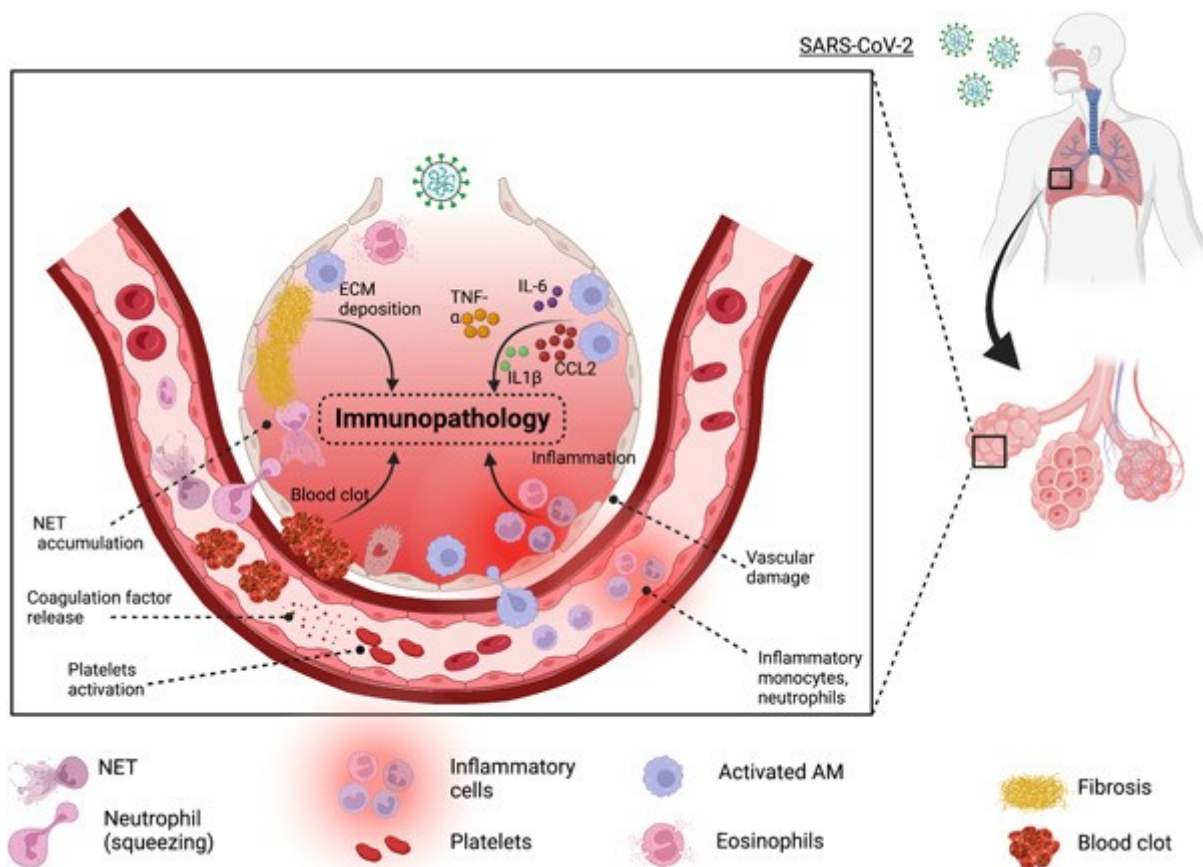


Рисунок 1.1 – Патогенез ГРДС при COVID-19 [8]

Отже, слід враховувати, що COVID-19 є мультисистемним захворюванням з різними патофізіологічними проявами: легeneвими, коагуляційними, серцево-судинними, неврологічними, нирковими, печінковими та шлунково-кишковими.

Гістологічно SARS-CoV-2 спершу викликає пошкодження легень із бронхіолярним просочуванням вйчастих епітеліальних клітин, набряком і відкладенням покритих гіаліном альвеолярних мембран, які перешкоджають обміну кисню. Потім, у проміжку часу від 2 до 5 тижнів, відбувається відкладення фібрину та концентрація медіаторів запалення і фібробластів. Потім приблизно з 6-го до 8-го тижня хвороби на COVID-19 фіброз консолидується з поширенням колагену та клітинною інфільтрацією інтерстиціальних просторів. Саме тому пневмофіброз корелює з тяжкістю захворювання та його тривалістю [82].

На ранніх стадіях гострого запального процесу (такого як запалення легень) міграція лейкоцитів, нейтрофілів та інших клітин імунної системи є однією з перших реакцій, від яких може поширитися пневмонія [22]. Запалення починається, коли вірус розмножується в локальних макрофагах, що призводить до апоптозу. Т-клітини та макрофаги експресують Toll-подібні рецептори (TLR). Макрофаги та Т-клітини, які вивільняють запальні цитокіни, активуються лігандами TLR, такими як ліпосахарид (LPS), ДНК, РНК та інші мікробні компоненти. Макрофаги також активують Т-клітини через кластер диференціювання (CD) 80/CD28 і Т-клітинний рецептор (TCR) [84].

Цитозольні багатобілкові олігомери, звані інфламасомами, змушують імунну систему активувати запальні реакції. Ці внутрішньоклітинні імунні комплекси асоціюються з апоптозом і можуть бути активовані різними внутрішніми або зовнішніми подразниками, включаючи бактеріальну та вірусну інфекцію [18].

Дослідник Чен та співавт. показали, що у пацієнтів із COVID-19 білки, що передають сигнали про запалення, присутні в позаклітинних пастках нейтрофілів людських тромбів і пов'язані з цитрулінованим гістоном [17].

## 1.2 Зменшення частоти ГКС, але збільшення часу ішемії: наукове підґрунтя

ГКС – це сукупність клінічних симптомів, що є поширеними гострими захворюваннями, при яких швидке обстеження та лікування знижує смертність і захворюваність, а затримка лікування пов'язана з гіршими результатами. [15, 121].

При ГКС STEMI кожна 10-хвилинна затримка реперфузії призводить до додаткових 0,34 смерті на 100 пацієнтів, які отримували ЧКВ, зростаючи до 3,34 додаткових смертей на 100 пацієнтів, які отримували ЧКВ з гемодинамічною нестабільністю [103]. Середовище пандемії вплинуло на лікування ГКС на кожному етапі – від звернення пацієнта до госпіталізації та лікування. Опубліковані звіти з Італії, Іспанії, Англії та США повідомляють про зменшення обсягу проявів ГКС до 50% під час пандемії COVID-19 [27, 38, 74, 96, 113]. Подібні звіти також задокументували значні затримки від появи симптомів до прояву хвороби та реваскуляризації [119, 123].

Населення австралійського штату Вікторія становить 5,93 мільйона осіб, де в березні та квітні 2020 року спостерігалось початкове зростання випадків COVID-19, насамперед серед мандрівників, які повернулися, та їхніх прямих контактів. Оперативна політика фізичного дистанціювання, встановлена урядом, і обмеження масових зібрань ефективно придушили цю «першу хвилю», що призвело до зниження кількості випадків у травні 2020 року [100]. Однак подальше пом'якшення обмежень у червні 2020 року призвело до ще більшої «другої хвилі» відродження випадків COVID-19 зі збільшенням частоти безсимптомного носійства та передачі інфекції серед населення [106].

Зміни в моделях звернення пацієнтів і системах кардіологічної допомоги викликали занепокоєння щодо того, що ССЗ і смертність можуть зрости під час пандемії COVID-19 [102].

Імовірність того, що пацієнти з симптомами ГКС не звернуться до лікарні або звернуться зі значними затримками, потенційно може призвести до гірших

результатів через повторний ІМ, зупинку серця та зниження відновлення міокарда.

Під час першої та другої хвилі спалаху COVID-19 у Мельбурні спостерігалось зменшення кількості пацієнтів, які потрапили до кардіохірургічних центрів з ГКС. Місцеві інтервенційні кардіологи виявили тенденцію до збільшення загального часу ішемії під час першої хвилі, зі значним збільшенням загального часу ішемії у другій хвилі, із затримкою обох симптомів до першого контакту з лікарем у всіх пацієнтів з ГКС, а також збільшенням середнього часу реперфузії у пацієнтів із STEMI [115].

Своєчасна діагностика та ефективне лікування ГКС необхідні для запобігання значній захворюваності та смертності з найбільшою користю для пацієнтів із STEMI. Час від першого медичного контакту до первинного ЧКВ є сильним предиктором несприятливих наслідків, з кожною 10-хвилинною затримкою, пов'язаною з підвищенням смертності у пацієнтів із ІМ STEMI [103]. Спостереження австралійських дослідників свідчать про необхідність активних втручань для усунення як системних факторів, так і факторів, пов'язаних із пацієнтами, що призводять до зниження проявів та відстроченого лікування пацієнтів із ГКС під час пандемії.

Висновки про зниження частоти госпіталізації при ГКС NSTEMI узгоджуються з даними зі Сполученого Королівства, згідно з якими прояви NSTEMI залишалися відносно стабільними, тоді як кількість госпіталізацій ГКС STEMI зменшилася [74]. Попередні австралійські дані не виявили змін в абсолютній кількості пацієнтів, яким проводили ЧКВ з приводу ГКС [123]. Дослідники спостерігали тривожне абсолютне зниження проявів ГКС із більшою часткою пацієнтів із ГКС, яким проводили інтервенційне лікування за допомогою КГ та реваскуляризації. Цікаво, що у штаті Вікторія не спостерігалось відповідного збільшення випадків зупинки серця поза лікарнею [9], на відміну від італійських спостережень, де відбувалося підвищення частоти зупинок серця поза лікарнею [10].

Цілком можливо, що фактичні показники ГКС могли знизитися через зменшення участі в аеробних вправах, зменшення забруднення повітря та зміни способу життя і дієти, пов'язані з пандемічним середовищем [7]. Збільшення частоти позалікарняних зупинок серця в Італії та Нью-Йорку не підтверджує гіпотезу про зниження фонові захворюваності на ГКС [10, 68]. Іншим можливим поясненням зменшення проявів ІМ NSTEMI та ГКС без аналогічного зменшення проявів STEMI є те, що фонові захворюваність на ГКС не змінилася і, швидше за все, пацієнти з менш вираженими симптомами уникали або відкладали звернення до лікарні.

Отже, висновки про збільшення частки КГ та реваскуляризації протягом періоду пандемії підтверджують зниження гостроти проявів. Крім того, у результаті затримки лікування деякі пацієнти могли прогресувати до більш важких ГКС, і ми спостерігали збільшення випадків ГКС у листопаді–грудні 2020 року на 20% після послаблення обмежень у сфері охорони здоров'я порівняно з попереднім роком [115]. Розумно очікувати, що у пацієнтів, які мали нелікований ГКС, може розвинутися відстрочена захворюваність від повторного ІМ та СН, яка не буде помітна протягом тривалості нашого спостереження; і служби охорони здоров'я повинні бути готові виявляти та контролювати ці довгострокові наслідки в найближчі місяці або роки, з подальшими дослідженнями, щоб встановити, чи це так.

Існує кілька механізмів, за допомогою яких середовище пандемії та необхідні заходи охорони здоров'я, які були вжиті для зменшення передачі COVID-19, можуть впливати на поведінку пацієнтів із ГКС у зверненні за медичною допомогою. Заходи фізичного дистанціювання могли призвести до ізоляції вразливих пацієнтів [131], яким, відокремленим від друзів, родини та колег, може не вистачати засобів або заохочення звернутися за медичною допомогою. Звичайне висвітлення та інформація в соціальних мережах у періоді пандемії також могли відмовити пацієнтів від госпіталізації як через страх заразитися COVID-19 у середовищі високого ризику, так і через свідоме бажання не перевантажувати систему охорони здоров'я [74, 119].

Затримки, пов'язані як з пацієнтом, так і з системою, могли вплинути на час ішемії під час спалаху COVID-19, тому спостерігалось статистично значуще збільшення DTV і загального часу ішемії під час другої хвилі пандемії. Середній час DTV у пацієнтів, які зверталися із STEMI під час першої та другої хвилі, порівняно з контрольним періодом збільшився на 9 та 15 хвилин відповідно, із пов'язаним зменшенням частки пацієнтів із STEMI, яким було проведено реваскуляризацію протягом 60 та 90 хвилин. Збільшення часу DTV було відзначено в інших центрах [30] і може бути наслідком збільшення часу, необхідного для оцінки, транспортування та початку КГ з відповідним використанням засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) для зниження ризику для персоналу.

### **1.3 COVID-19 і ГКС: від патофізіології до клінічних перспектив**

У пацієнтів з COVID-19 часто повідомляють про виникнення гострих коронарних синдромів, які можуть впливати на клінічний перебіг хвороби та рівень смертності [36].

Попри те, що основний патогенез залишається неясним, висунуто гіпотезу про декілька потенційних механізмів, включаючи дисбаланс постачання/попиту на кисень, пряме пошкодження вірусом клітин, системну запальну реакцію з опосередкованим цитокінами пошкодженням, мікросудинний тромбоз і ендотеліальну дисфункцію. Важкий гіпоксичний стан у поєднанні з іншими станами, про які часто повідомляють при COVID-19, а саме сепсисом, тахіаритміями, анемією, гіпотензією та шоком, може спричинити пошкодження міокарда через невідповідність між надходженням і потребою у кисні та призвести до ІМ.

Крім того, COVID-19 викликає нестабільність атеросклеротичної бляшки та утворення тромбів, що може також спровокувати розвиток ІМ. Пацієнти з важким захворюванням часто виявляють зниження кількості тромбоцитів, більш високі рівні d-димеру, ультравеликих мультимерів, фактора фон Віллебранда, тканинного фактора та подовження протромбінового часу, що відображає

протромботичний стан. Ендотеліальна дисфункція була описана як наслідок прямого вірусного впливу та гіперзапального середовища. Експресія тканинного фактора, фактора фон Віллебранда, тромбоксану та інгібітора активатора плазміногену-1 сприяє протромботичному статусу. Ендотеліальні клітини генерують аніони супероксиду, що посилює локальний окислювальний стрес, та ET-1, який впливає на баланс вазодилататора/вазоконстриктора та агрегацію тромбоцитів.

Оптимальне лікування пацієнтів з COVID-19 є складним завданням як з логістичних, так і з клінічних причин. Глибше розуміння патофізіології ГКС може дати нові дослідницькі ідеї та терапевтичні перспективи для пацієнтів з COVID-19 із високим серцево-судинним ризиком [36].

Незважаючи на те, що COVID-19 в основному вражає дихальні шляхи, клінічний перебіг COVID-19 може бути ускладнений кількома системними та потенційно небезпечними для життя станами. Є повідомлення про внутрішньолікарняну смертність від 9% до 15% [110]. Також часто повідомляють про ураження ССС під час пандемії COVID-19, яке може вплинути на клінічні результати пацієнтів і ризик смертності [20, 99, 104, 108].

Наявні наукові повідомлення про ГКС у значної частини пацієнтів із COVID-19 [41, 89].

Нерідко повідомлялося про ІМ без обструкції КС у пацієнтів із COVID-19 [91, 96]. Основні механізми ІМ без обструкції коронарних артерій (КА) (MINOCA), хоч і теоретичні, в основному недостатньо досліджені через труднощі з виконанням інвазивних і неінвазивних діагностичних досліджень, включаючи внутрішньосудинне зображення, фармакологічний провокаційний тест і МРТ-дослідження серця [21, 26, 94].

Під час пандемії COVID-19 часто повідомлялося про синдром Такоцубо – стан, який симулює ГКС [69]. Обсерваційні дослідження госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та лабораторні дані про ураження міокарда показали, що число пацієнтів з синдромом Такоцубо коливається від 2% до 4% випадків [34, 50]. Незважаючи на те, що синдром Такоцуба був запропонований як прямий



прояв COVID-19, він також може бути наслідком фізичного та емоційного стресу, пов'язаного з інфекцією SARS-CoV-2, що призводить до перевантаження симпатичного відділу нервової системи [50].

Найбільший ризик виникнення синдрому Такоцубо був також описаний у контексті пандемії, незалежно від інфекції SARS-CoV-2. У когортному дослідженні послідовних пацієнтів, які були госпіталізовані з підозрою на ГКС у клініку Клівленда, діагноз «синдром Такоцубо» був зареєстрований у 7,8% пацієнтів під час першої хвилі пандемії, що було значно вищим, ніж у передпандемічний період [58]. Ці висновки вважалися наслідком психологічного стресу, пов'язаного з контекстом пандемії (страх перед зараженням, соціальне дистанціювання та ізоляція), але потребували підтвердження в більших проспективних дослідженнях [40].

#### **1.4 Епідеміологічний парадокс ГКС під час COVID-19**

Незважаючи на те, що COVID-19 може ускладнюватися нестабільністю коронарних бляшок і дисбалансом постачання/потреби міокарда в кисні, численні дослідники в усьому світі повідомили про помітне зниження рівня госпіталізації з приводу ГКС під час пандемії.

Дані з реєстру піка ISACS-STEMI COVID-19 показали значне зниження кількості пацієнтів з IM STEMI, які пройшли інвазивне лікування з 2019 по 2020 рік, зі зменшенням госпіталізації з приводу STEMI на 18,9% за останній рік. Пацієнти, які отримували лікування у 2020 році, також мали довшу ішемію та час «від дверей до балона» [48].

Інше дослідження, проведене в Китаї, показало, що кількість первинних ЧКВ скоротилася більш ніж вдвічі за перші три місяці 2020 року порівняно з 2018 і 2019 роками, тоді як кількість пацієнтів, які отримували фібриноліз, зросла в 2-3 рази. Також у цьому дослідженні повідомлялося про довший час до реперфузії серед пацієнтів, які отримували лікування у 2020 році [138].

Значне зниження госпіталізації з приводу ГКС, зареєстроване в усьому світі, пов'язане зі значним зменшенням загальної кількості проведених та невідкладних

КГ [14, 38, 42, 74, 96]. Незважаючи на затримку часу реперфузії, більшість пацієнтів із STEMI без COVID-19 пройшли термінову КГ та первинне ЧКВ відповідно до стандарту лікування [77]. І, навпаки, пацієнти з COVID-19 із STEMI часто не отримували лікування, рекомендованого керівництвом, і у великій кількості випадків повідомлялося про використання фібринолізу замість ЧКВ [93, 133]. У когорті з 78 пацієнтів із COVID-19 із STEMI неінвазивне лікування з фібринолізом замість первинного ЧКВ було визнано найбільш ефективною стратегією у 3-х з 4-х випадків [48].

Зміни в епідеміології STEMI можуть мати кілька потенційних інтерпретацій.

По-перше, соціальне дистанціювання, страх заразитися та привернення уваги засобів масової інформації до неконтрольованого поширення хвороби могли знизити обізнаність населення щодо інших небезпечних для життя станів, таких як ГКС.

По-друге, перерозподіл ресурсів охорони здоров'я в боротьбі з надзвичайною пандемією міг послабити місцеві мережі екстреної допомоги, про що свідчить повідомлення про системні затримки. Крім того, незважаючи на те, що це здається суперечливим, враховуючи ризик тромботичних ускладнень, пов'язаних із COVID-19, не можна виключити внесок фактичного зниження ГКС через меншу емоційну та фізичну активацію, що є ймовірним явищем після швидкого впровадження національного карантину протягом першого періоду пандемії [111].

Нижча частота госпіталізації з приводу ІМ STEMI була пов'язана зі збільшенням частоти позалікарняних зупинок серця та механічних ускладнень, про які повідомлялося в цей період [10, 28, 29]. Це привернуло увагу організацій охорони здоров'я в усьому світі та вимагає обережності та подальших розслідувань.

## 1.5 Механізми розвитку ГКС при клінічній маніфестації COVID-19

Потенційних основних механізмів розвитку ГКС при COVID-19 може бути декілька, і на сьогодні вони недостатньо вивчені.

Спектр патофізіологічних механізмів відображає відмінні клінічні особливості пацієнтів із підтвердженим діагнозом ІМ, такі як ангіографічні ознаки прохідності КС, тромбоз стента, множинні тромботичні ураження та високе тромбозне навантаження [11, 19, 48]. Іноді ІМ був першим проявом захворювання, що свідчить про те, що ГКС треба розглядати як специфічне тромботичне ускладнення інфекції SARS-CoV-2 [11, 114].

Найбільш визнані механізми включають опосередковану цитокінами системну запальну відповідь, протромботичну активацію коагуляційного каскаду, ендотеліальну дисфункцію та гіпоксичне ураження внаслідок дисбалансу постачання/попиту на кисень (рис. 1.2).

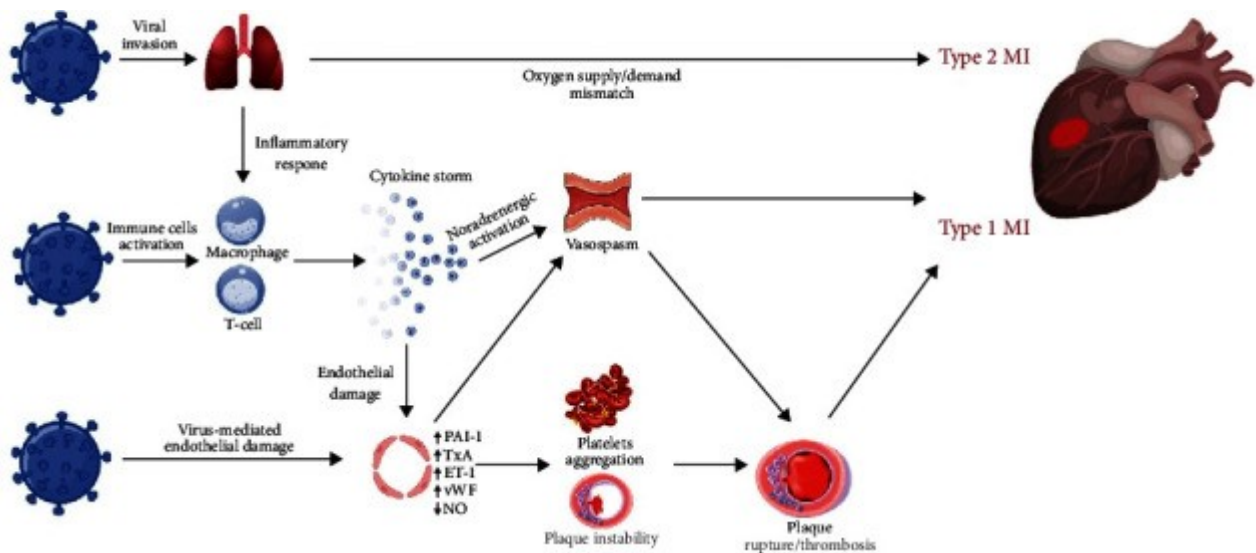


Рисунок 1.2 – Механізми, залучені в патофізіологію ГКС у пацієнтів із COVID-19 [36]

SARS-CoV-2, зв'язуючись з рецепторами АПФ-2, які експресуються на поверхні клітини-господаря, може інфікувати пневмоцити, макрофаги та ендотеліальні клітини. Порушення дихання, пов'язані з ураженням легень, від

пневмонії до ГРДС у важких формах, спричиняють гіпоксію та ІМ NSTEMI через невідповідність надходження/попиту на кисень.

Інфекція викликає аномальну запальну відповідь, що призводить до вивільнення цитокінів і прозапальних молекул: IL-1, IL-6, IL-7, TNF $\alpha$  та IFN $\gamma$ .

Цитокіни можуть пошкоджувати ендотеліальну функцію зі збільшенням виробництва агентів окисного стресу та протромботичних факторів.

SARS-CoV-2 також може справляти прямий клітинний вплив, взаємодіючи з молекулами, що експресуються на поверхні ендотеліальних клітин.

Запальне середовище посилює нестабільність наявних атероматозних бляшок, сприяє активації та агрегації тромбоцитів, а також посилює регуляцію симпатичної нервової системи, що призводить до посилення вазомоторики та коронарного спазму.

Взаємодія всіх вищезазначених механізмів може спричинити розрив бляшок і тромбоз, що призведе до ІМ 1 типу – STEMI [36].

## **1.6 Перспективи лікування ГКС у пацієнтів із COVID-19**

Оптимальне лікування ГКС у пацієнтів із COVID-19 є складним завданням як із логістичних, так і з клінічних причин. Під час першої хвили пандемії, щоб зменшити вплив медичних працівників і ризик зараження, кілька наукових товариств запропонували використовувати фібриноліз як терапію першої лінії у пацієнтів із STEMI з COVID-19 [25, 62, 129]. Однак затримка часу реперфузії обумовлює підвищений ризик смертності та дисфункції ЛШ, а також часта відсутність коронарного ураження, здається, не підтверджує такий підхід як альтернативу рекомендованому в настанові лікуванню з первинним ЧШВ та оптимальною антитромботичною терапією, яка вважається стандартом лікування [56].

Антитромботична терапія при COVID-19 є активною сферою досліджень. Тривають численні рандомізовані клінічні випробування, метою яких є оцінка різних схем лікування з антиагрегантами, антикоагулянтами або їх комбінаціями.

Антитромбоцитарні засоби, окрім того, що вони є наріжним каменем фармакологічного лікування ГКС, можуть заслуговувати на визначну роль у лікуванні ушкодження ендотелію та запалення тромбу, пов'язаних з COVID-19. Їхні протизапальні та антитромботичні ефекти забезпечують патофізіологічне обґрунтування для систематичного використання в цій клінічній ситуації. Активовані тромбоцити вивільняють кілька медіаторів запалення, таких як цитокіни, хемокіни та металопротеїнази, що додатково сприяє підтримці системної запальної відповіді [78]. Крім того, взаємодія між активованими тромбоцитами та нейтрофілами індукує активацію нейтрофілів, деградацію білка позаклітинного матриксу та активацію протромботичного ендотелію [54, 137].

### **1.7 Вивчення впливу COVID-19 на періопераційний перебіг ГКС та оцінка прогнозу**

Пандемія COVID-19 сильно вплинула на охорону здоров'я в усьому світі. Різні підходи до пацієнтів з клінічною маніфестацією COVID-19 вимагали низки змін, які можна було спостерігати у міру проходження послідовних хвиль даної вірусної інфекції. Організації охорони здоров'я повинні були бути різноманітними, щоб захистити пацієнтів із гострими станами, у тому числі й з гострим коронарним синдромом.

Казирод-Вольський та співавт. порівняли пацієнтів з COVID-19 (+) і COVID-19 (-), які отримували лікування з приводу ГКС у 2020 році, і виявили, що пацієнтів з COVID-19 (+) частіше транспортували на інтервенційне лікування протягом 12 годин після появи симптомів, порівняно з пацієнтами з COVID-19 (-) [64]. Це свідчить про адекватну організацію служби невідкладної та інвазивної кардіології та ефективну організацію охорони здоров'я [66]. Подібні результати були опубліковані Matsushita та співавт., які виявили мінімальну затримку перед лікуванням пацієнтів із STEMI та інфекціями COVID-19 [79].

Пацієнти з COVID-19 та ГКС мають гірший прогноз [66], що може бути спричинено різними патофізіологічними станами під час перебігу захворювання. SARS-CoV-2 має здатність пошкоджувати клітини прямо чи опосередковано,

викликаючи надмірну активацію системи згортання крові, аномальну системну запальну відповідь або ендотеліальну дисфункцію [117, 136]. Подальші дослідження в цій галузі можуть сприяти більш ефективному лікуванню пацієнтів із COVID-19.

Інфекції, спричинені SARS-CoV-2, пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень. Кацуларіс та інші дослідники оцінили ризик ГКС як вищий у пацієнтів із COVID-19 (+), ніж у контрольній групі в дослідженні, в якому брала участь велика група пацієнтів. Для ГКС, за винятком дня контакту, коефіцієнт захворюваності (IRR) становив 2,53 (1,29–4,94), а відношення шансів (OR) у контрольній групі становило 3,41 (1,58–4,94) на 2-му тижні інфікування COVID-19. Для аналізу, включаючи день 0, IRR становив 2,56 (1,31–5,01), а OR – 6,61 (3,56–12,20) [65].

Аналіз нашої досліджуваної популяції показав, що перипроцедурна смертність була пов'язана з раптовою зупинкою серця на догоспітальному етапі, діагнозом нестабільна стенокардія та NSTEMI з початком болю через 2–12 годин після першого контакту з лікарем [65].

У попередніх дослідженнях повідомлялося про зв'язок між вакцинацією та перебігом ГКС. Японський дослідник Шоукаталі та його колеги провели дослідження на когорті пацієнтів ( $n = 89$ ) з діагнозом ГКС та наявністю коронарного тромбу на КГ. У цій групі 37 пацієнтів, що становило 42,0%, були щеплені проти COVID-19 вакцинами COVISHIELD та Covaxin за один-чотири тижні до інфікування SARS-CoV-2 [109]. Подібні спостереження щодо наявності тромбів у КС та ймовірного зв'язку з вакцинацією проти COVID-19 повідомили Tajstra та співавт. У описі випадку 86-річного пацієнта з ГКС було виявлено три тромби в КС, імовірно пов'язані з вакцинацією проти COVID-19. Цьому пацієнту була введена вакцина Pfizer-BioNTech [118]. У дослідженні [64], проведеному на великій вибірці ( $n = 243\ 515$ ), не було виявлено істотного зв'язку між перипроцедурною смертністю під час перебігу ГКС та вакцинацією проти COVID-19 протягом короткого (чотири тижні) або тривалого (шість тижнів) періодів.

У боротьбі з пандемією COVID-19 наголошено на актуальності вакцин. Попри те, що вони забезпечують різні рівні захисту, вони показали високу ефективність у запобіганні тяжкому перебігу COVID-19, госпіталізації або смерті, спричиненої інфекцією, що вивчається. На даний момент розроблено декілька типів вакцин. Вони індукують адекватні імунні відповіді за допомогою різних механізмів. Згідно з дослідженнями, проведеними щодо імунної відповіді після вакцинації проти COVID-19, перший вимірний рівень антитіл у осіб без попередньої інфекції SARS-CoV-2 виникає через 14–28 днів після першої дози вакцини [109]. Друга доза призводить до значного підвищення титрів антитіл, причому пік припадає на кілька днів після вакцинації [130]. Поствакцинальна імунна відповідь залежить від типу вакцини, кількості доз, віку людини та того, чи була вона інфікована до першої дози вакцинації. У реконвалесцентів підвищення рівня антитіл більше після першої дози [128, 130].

Найобговорюваніша тема, яка часто супроводжує щеплення, – це побічні реакції. У випадку найпоширеніших вакцин серед побічних реакцій, про які найчастіше повідомляють, є: головний біль, втома, біль у місці ін'єкції, нудота та біль у м'язах. Що стосується впливу вакцин на ССС, точаться деякі дискусії щодо ускладнення міокардиту, спричиненого мРНК-вакцинами. Великий метааналіз оцінив частоту таких ускладнень у 11 випадках на 10 000 вакцинованих [126]. В іншому дослідженні загальна частота міоперикардиту після вакцинації проти COVID-19 у 22 дослідженнях становила 33,3 випадку (95% ДІ, 15,3–72,6) на мільйон доз вакцини [73].

Під час лікування міокардиту, спричиненого COVID-19, стероїдна терапія може показувати добрі результати. Використання інших засобів, таких як інгібітори ІЛ-6, внутрішньовенний імуноглобулін і колхіцин, виглядає сумнівним [101].

Пандемія COVID-19, яка виникла між 2020 та 2021 роками, спричинила значні зміни в системі охорони здоров'я та лікуванні пацієнтів, зокрема у пацієнтів з ГКС при інвазивному лікуванні. Пандемія стала новим елементом в оцінці хворих на ГКС. Так, наприклад, у Польщі протягом першого року пандемії

кількість ГКС значно зменшилася [112]. Автори висловили припущення, що пацієнти не хотіли звертатися до лікарень під час піка пандемії. З іншого боку, перешкодою могли бути організаційні проблеми з доступом до спеціалізованої допомоги. Протягом другого року аналізу спостерігалася відносна нормалізація ситуації. Розбіжностей через пандемію було не уникнути. Отримані результати дозволяють достовірно відтворити перебіг ГКС у перші два роки пандемії [64]. Автори дослідження [64] внесли поправку на шеститижневий період після вакцинації і встановили, що псоріаз виявився прогностично значущим фактором. Вплив псоріазу на прогноз пацієнтів з ГКС вже описано. Псоріаз є системним запальним захворюванням [127] і має вплив не тільки на шкіру. Дане дослідження продемонструвало вплив псоріазу на ССС, причому ризик смерті від серцево-судинних причин, за оцінками дослідників, на 57% вищий у пацієнтів із важким псоріазом [80]. Інші автори вказують на підвищений ризик ІМ (HR: 1,21) у пацієнтів з тяжким псоріазом [35]. Спроба пояснити кореляцію псоріазу з підвищенням атеросклерозу та підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС) полягає в тому, що обидва захворювання демонструють подібність імунозапальних механізмів, пов'язаних з активацією Т-хелперів Th1 і Th17 клітин і зниженням регуляторної функції Т-клітин [35]. На сьогодні дані про псоріаз і ГКС під час пандемії COVID-19 та їх вплив на ці захворювання обмежені. Однак виявляється, що переважне запалення, яке лежить в основі перебігу цих трьох захворювань, може взаємодіяти одне з одним і викликати посилений ефект. Доведено, що у хворих на COVID-19 симптоми псоріазу загострюються [75]. Цікаві дані надало рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому було показано, що таке лікування може сприятливо впливати на серцево-судинний ризик шляхом покращення функцій ендотелію [125]. Ендотелій і ступінь його пошкодження є одним із ключових елементів патофізіології при COVID-19. Наше дослідження вказує на необхідність подальшого вивчення впливу псоріазу на ризик ССЗ у пацієнтів із COVID-19.

Відмінності клінічного перебігу різних форм ІХС під час пандемії COVID-19 добре відомі та описані. Дослідник Хакім Р. та співавт. представили наукові



результати, в яких йшлося про 25% зниження інвазивного лікування STEMI з січня по квітень 2020 року (на початку пандемії COVID-19) порівняно з попереднім роком у великому дослідженні за участю французького реєстру [47]. Подібним чином інші дослідники у своїх спостереженнях повідомили про значне зниження інвазивного лікування STEMI під час пандемії COVID-19. В Австрії – 25,5%, Італії – 26,5%, Іспанії – 40%, США – 48%, Китаї – 26% [30, 81, 96, 113, 133].

Спостерігалися також суттєві відмінності в перебігу нестабільної стенокардії під час пандемії. Дослідники з Польщі встановили відмінності в діагнозах, що впливають на прогнози пацієнтів між роками. У 2020 році це були нестабільна стенокардія, короткий період від появи болю до першого контакту з лікарем (<2 год) та мозковий інсульт (МІ) в анамнезі; у 2021 році це – зупинка серця на догоспітальному етапі, жіноча стать і короткий період від першого медичного контакту до КГ (<2 год) [64]. Особливо цікавим відкриттям є вплив пандемії COVID-19 на перебіг стенокардії та її вплив на прогноз життя пацієнтів. Авторський колектив науковців на чолі з Desai досліджували перебіг катетеризації серця за підозри на ГКС у період з 1 січня 2020 р. по 2 червня 2020 р., який було поділено на три підгрупи:

- періоди попередньої ізоляції;
- періоди суворої ізоляції;
- періоди послабленої ізоляції.

Протягом періоду, зазначеного як «попередня ізоляція» до періоду «суворої ізоляції», спостерігалось значне зниження середньої тижневої кількості катетеризацій для NSTEMI/нестабільна стенокардія (8,29 проти 12,5;  $p = 0,019$ ), тоді як середня тижнева кількість випадків катетеризації для NSTEMI/нестабільна стенокардія збільшився на 27% між періодом «суворої ізоляції» та періодом «послаблення ізоляції», що автори пояснюють як «ефект відскоку» [32]. Додатковим фактором, що сприяє такому ефекту, може бути емоційний стрес, особливо під час пандемії COVID-19. Було показано, що стрес через генерацію гіперглікемії у пацієнтів без раніше діагностованого цукрового діабету II типу

(ЩД II) був пов'язаний із гіршим прогнозом у пацієнтів, госпіталізованих з приводу ГКС [13], а отже, міг впливати на різні перебіги нестабільної стенокардії. Можливо, на різницю у даних за 2021 рік від попередніх вплинув період відносної стабільності, впровадження відповідних процедур ведення пацієнтів, масова вакцинація та природна еволюція SARS-CoV-2. Таким чином, різну частоту нестабільної стенокардії та STEMI у дослідженні [64] можна пояснити нетиповою захворюваністю на нестабільну стенокардію та STEMI у період пандемії COVID-19 порівняно з періодом до неї.

Незважаючи на те, що дослідження ще тривають, попередні дані показують значні переваги вакцинації. Однак проблемою може бути поява нових варіантів SARS-CoV-2, а також обмежена ефективність імунної відповіді, спричиненої сучасними вакцинами. У своєму дослідженні польські науковці [64] порівнювали пацієнтів з (+) та (-) COVID-19, у яких був діагностований ГКС. Проведений ними аналіз не виявив істотного впливу вакцинації проти COVID-19 на періопераційну смертність у пацієнтів з ГКС.

### **Висновки до розділу 1**

1. Встановлено, що проблема невідкладних станів з боку ССС під час пандемії COVID-19 насамперед полягала в забезпеченні системою охорони здоров'я надання медичних послуг з урахуванням дотримання санітарно-гігієнічних вимог, які обмежують передачу вірусу.

2. До невідкладних неінфекційних станів належать всі ХСК, лівова частка яких представлена ГКС. У пацієнтів з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19 погіршується прогноз щодо клінічного перебігу як COVID-19, так і самого ГКС, що обумовлює ускладнення і смертність пацієнтів.

3. ГКС є поширеним гострим захворюванням, при якому забезпечення швидкої діагностики та лікування знижує смертність і захворюваність.

4. З'ясовано, що основний патогенетичний вплив COVID-19 на ССС та розвиток СН залишається до кінця нез'ясованим. На сьогодні існує кілька гіпотез про можливі механізми, включаючи дисбаланс постачання кисню, безпосереднє

ушкодження ендотелію вірусними клітинами, системну запальну реакцію, опосередковану цитокінами, мікросудинний тромбоз та ендотеліальну дисфункцію.

5. Встановлено, що COVID-19 викликає нестабільність атеросклеротичної бляшки та утворення тромбів, що також може спровокувати ІМ. При ІМ STEMI кожна 10-хвилинна затримка реперфузії призводить до додаткових 0,34 смертей на 100 пацієнтів, які отримали ЧКВ, зростаючи до 3,34 додаткових смертей на 100 пацієнтів, які отримували ЧКВ з гемодинамічною нестабільністю.

6. Пандемія COVID-19 вплинула на лікування ГКС від першого звернення пацієнта до його госпіталізації та безпосередньо лікування. Опубліковано звіти з багатьох країн світу, при аналізі яких з'ясовано зменшення обсягів проявів ГКС до 50,0% під час пандемії COVID-19, а також про значні затримки від появи симптомів ГКС до часу проведення реперфузії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 2020–2024 рр. в умовах стаціонару відділу рентгенхірургічних методів діагностики та лікування захворювань серця та судин на базі ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України» проведено реперфузійні втручання на міокарді (n=100) як чоловічої (n=64), так і жіночої статі (n=36). Віковий діапазон учасників даної вибірки становив від 33 до 93 років, середній вік  $63,5 \pm 4,8$  року.

Дизайн дослідження полягав у розподілі учасників на дві групи. До **основної групи** (n = 50) увійшли пацієнти з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19. Учасників основної групи додатково розподілено на дві підгрупи за принципом наявності підтвердженого діагнозу COVID-19 на момент госпіталізації. До **підгрупи I** основної групи (n = 21) увійшли пацієнти у яких на момент госпіталізації був наявний та підтвержений тестом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЦР) COVID-19. До **підгрупи II** основної групи (n = 29) включені пацієнти з ГКС у яких під час госпіталізації клінічні ознаки COVID-19 були відсутні, а інфікування відбулося в стаціонарі.

**В групу порівняння** (n = 50) включено пацієнтів з ГКС без ознак респіраторно-вірусних хвороб, з негативним результатом тесту ПЦР.

Матеріалом для аналізу стали дані з первинної облікової медичної документації: «Виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого» (ф. 027/о), «Історія хвороби» (ф.003/о) та дані фізикального, клініко-лабораторного, інструментального обстеження, протоколів інтервенційних втручань та коронарне шунтування (КШ), а також результати тестів ПЦР для підтвердження COVID-19.

Всім пацієнтам даного дослідження проведено реперфузійні втручання: 78 пацієнтам – інтервенційні втручання, а 22 особам з метою реваскуляризації міокарда виконано КШ. Загальна характеристика пацієнтів груп дослідження представлена у табл. 2.1 та 2.2.

Таблиця 2.1 – Загальна характеристика учасників дослідження за методом забезпечення реперфузії (n = 100)

Показник, n (%)	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)
Середній вік, роки, M±m	65,4±6,7	61,5±6,9
Інтервенційні втручання	36 (72,0)	42 (84,0)
Середня кількість стентів (варіаційний ряд)	2 (1-2)	2 (1-4)
КШ	14 (28,0)	8 (16,0)
Середня кількість накладених анастомозів (варіаційний ряд)	2 (1-4)	3 (1-6)

Таблиця 2.2 – Характеристика учасників основної групи дослідження за принципом наявності підтвердженого діагнозу COVID-19 на момент госпіталізації, (n = 50)

Показник, n (%)	Основна група (n = 50)	
	Підгрупа I (n = 21)	Підгрупа II (n = 29)
Середній вік, роки, M±m	64,4±10,4	66,4±8,7
Інтервенційні втручання	16 (32,0)	20 (40,0)
Середня кількість стентів (варіаційний ряд)	2 (1-2)	2 (1-2)
КШ	6 (12,0)	8 (16,0)
Середня кількість накладених анастомозів (варіаційний ряд)	2 (1-4)	2 (1-4)

Критеріями *включення* у дослідження стали:

- ретроспективно клінічно підтверджений діагноз ГКС;
- підтверджений за допомогою полімеразно-ланцюгового тесту діагноз COVID-19 на етапі госпіталізації до стаціонару та / або під час стаціонарного лікування;
- вік пацієнтів старше 18 років.

Матеріалом для вивчення та аналізу стали дані натурних спостережень:

- збір анамнезу хвороби, скарг;

- дані з первинної облікової документації («Виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого» (ф. 027/о), «Історія хвороби» (ф.003/о);
- результати клініко-лабораторних досліджень: протоколи загальноклінічних лабораторних та клініко-функціональних досліджень, серед яких дані дослідження візуалізаційних методів – ЕКГ, Ехо-КГ, КГ, МРТ, КТ тощо.

Всім учасникам дослідження проводили клінічне обстеження та лікування згідно з протоколом надання стаціонарної медичної допомоги, затвердженим МОЗ України. У клінічному обстеженні брали участь наступні фахівці: кардіолог, рентгенолог, лікар функціональної діагностики, лікар інтервенційний кардіолог, лікар-хірург серцево-судинний.

Пацієнти, які брали участь у дослідженні, були проінформовані про мету та обсяг дослідження, а також про конфіденційність наданої ними інформації і включались у дослідження лише за умови підписання «Інформованої добровільної згоди пацієнта на участь в проведенні обстеження». Форма інформованої добровільної згоди була затверджена Комітетом з питань біоетики ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України» (протокол № 04/01-23 від 20.01.2023 р.). Матеріали, використані під час дослідження, не порушують принципів біоетики, про що отримано витяг з протоколу № 04/01-23 засідання Комісії з біоетики Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» від 20 січня 2023 року. Всі пацієнти, які брали участь у дослідженні, підписали інформовану добровільну згоду.

## **2.1 Клініко-лабораторні дослідження**

Значення показників клініко-лабораторних досліджень розцінювались за критеріями NCEP АТР III:

- загальний аналіз крові з визначенням показників: гемоглобіну, гематокриту, лейкоцитів, еритроцитів, ШОЕ, тромбоцитів;

- біохімічний аналіз крові за стандартними методиками (В.Б. Гаврилов, 1988; Є.Ф. Давиденкова, 1990; Д. Мід, 1979) з визначенням показників: креатинін, глюкоза, холестерин, тригліцериди, сечовина,  $\beta$ -ліпопротеїди, загальний білок;

- загальний аналіз сечі з визначенням показників: Ph, питома вага, білок, цукор, еритроцити, лейкоцити.

Всі засоби вимірювальної техніки, що використовувались при проведенні досліджень, своєчасно метрологічно повірені.

### **2.1.1 Полімеразний ланцюговий тест для верифікації COVID-19.**

Джерелом інфекції COVID-19 є хворий, у тому числі та особа яка в даний час перебуває в інкубаційному періоді. Інкубаційний період в середньому триває від 2 до 14 днів. Найбільша контагіозність спостерігається від хворого на COVID-19 через пару днів до появи симптомів і в перші 5 - 7 днів захворювання на COVID-19.

Шляхи передачі вірусу SARS-CoV-2:

- Основний шлях передачі вірусу – крапельний. У складі дрібних крапель хворий (заражений) виділяє вірус при розмові, важкому диханні, кашлі, чханні, співі, сяканні. Вірус можна вдихнути або руками занести на слизові (рот, ніс, очі). Вірус може потрапити на руки через рукостискання або предмети (дверні ручки, столи, кнопки ліфта, поручні), забруднені виділеннями хворого.

- Вірус виділяється з калом хворого (частіше за тяжкого перебігу), що також вимагає дотримання правил гігієни й запобіжних заходів.

Визначити COVID-19 можуть тільки спеціальні лабораторні дослідження. Дослідження на нуклеїнові кислоти – кращий, регламентований МОЗ України метод діагностики інфекції COVID-19. Під час дослідження на COVID-19 застосовують тест-системи для молекулярної діагностики, які призначені для якісного виявлення РНК, специфічної для коронавірусу 2019 nCoV з детекцією таргетних генів N, E, RdRP в клінічних зразках з організму пацієнта.

Процедура виявлення проводиться методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі (RT), з подальшою детекцією амплікона за

допомогою флуоресцентної мітки. На цей час зазначені методи є «золотим стандартом» для підтвердження діагнозу коронавірусної інфекції SARS-CoV-2. Тест на кількісне визначення РНК коронавірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР є широко використовуваним для діагностики COVID-19 – захворювання, спричиненого цим коронавірусом. Цей метод аналізу проводять у лабораторних умовах на спеціальному обладнанні, а його результати отримують через кілька годин або днів. За його допомогою виявляють наявність частин коронавірусу (точніше його РНК, яка є носієм генетичної інформації).

*Значення rRT-PCR у боротьбі з COVID-19.* rRT-PCR став ключовим інструментом у діагностиці та моніторингу COVID-19 з двох основних причин:

1. Висока чутливість: rRT-PCR може визначити навіть дуже низькі рівні генетичного матеріалу вірусу. Це дозволяє виявляти інфекцію на ранніх стадіях, коли пацієнт може бути асимптомним, але все ще інфікованим.
2. Специфічність: метод rRT-PCR специфічно розпізнає генетичний матеріал вірусу SARS-CoV-2, уникаючи хибнопозитивних результатів внаслідок схожості з іншими вірусами.

## **2.2 Клініко-функціональні методи дослідження**

У дослідженні було залучено наступні клініко-функціональні методи. Вимірювання АТ на руках (проводилося за класичною методикою Короткова);

З метою виключення/встановлення дихальної недостатності та об'єктивізації функціонального стану бронхолегеневого апарата всім обстеженим проводилось визначення функції зовнішнього дихання із застосуванням спірометрії (крива потік/об'єм) з аналізом таких показників як:

- життєва ємність легень (ЖЄЛ);
- форсована ЖЄЛ (ФЖЄЛ);
- об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>);
- індекс ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ;
- пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ<sub>вид</sub>);



- хвилинна об'ємна швидкість на відтинках 25, 50, 75% ЖЄЛ (ХОШ<sub>25</sub>, ХОШ<sub>50</sub>, ХОШ<sub>75</sub>).

Всім учасникам проводили ЕКГ на апараті «Cardiofax» фірми «NIPON KONDEN» з використанням 12 стандартних відведень за Небу. При змінах на ЕКГ діагноз ГКС підтверджується.

Оглядова рентгенографія органів грудної клітки (ОРГК), верифікація діагнозу відбувалась на підставі змін оглядових рентгенограм органів грудної клітки.

Ехо-КГ-дослідження виконувалось на апаратах експертного класу: «Arlio 400» фірми «Toshiba» (Японія) з датчиками 5,0 МГц, 3,5 МГц, 2,5 – 13 МГц. Стандартне Ехо-КГ-дослідження охоплювало одномірне та двомірне сканування із застосуванням доплерографії в імпульсних і безперервних режимах, а також кольорове картування кровотоку. Для оптимальної візуалізації структур серця застосовували такі позиції установки датчиків:

- парастернальну;
- верхівкову;
- субкостальну;
- супрастернальну, використовуючи перетин по довгих та коротких осях.

Дослідження було проведено 100 (100%) пацієнтам з визначенням наступних критеріїв:

- розміри ЛП (в нормі: поздовж. 31–51; попереч. 25–38 мм);
- розміри ПП (в нормі: поздовж. 34–49; попереч. 29–45 мм);
- розміри ПШ (в нормі: 19–27 мм);
- розміри ЛШ:
- кінцевий діастолічний розмір (КДР) (в нормі: до 55 мм);
- кінцевий систолічний розмір (КСР) (в нормі: до 37 мм);
- кінцевий діастолічний об'єм (КДО) (в нормі: 92–147 мм);
- кінцевий систолічний об'єм (КСО) ( в нормі: 62–92 мм);
- ударний об'єм (УО) (в нормі: 62–88 мм);
- фракція викиду (ФВ) (в нормі: 60–70 мм);

- товщина МШП (в нормі: 0,9–1,1 мм);
- товщина задньої стінки (ЗС) ЛШ (в нормі: 0,9 – 1,0 мм).

### 2.3 Коронарографія

Для підтвердження діагнозу ГКС та особливостей його перебігу з метою визначення локалізації, ступеня вираженості, протяжності ураження ВА та їх кількості, для оцінки функціонального стану міокарда ЛШ усім хворим проведено селективну КГ за методом Jadcins (за потреби виконували вентрикулографію). КГ виконувалася на ангиографі «Аxiom Artis» (Siemens), обладнаному програмним забезпеченням для кількісної оцінки ступеня звуження КА за даними КГ (Quantitative Coronary Analysis (QCA), «Syngo X» Workspace Software). Візуальна оцінка стенозів проводилася досвідченими операторами та контролювалася програмним розрахунком.

Спеціально модельовані діагностичні катетери для лівої коронарної артерії (ЛКА) і правої коронарної артерії (ПКА) підводяться до гирла артерій. Необхідно стежити, щоб катетер не перекривав просвіт артерії. Цього можна досягти, під'єднавши катетер до спеціальної планшети, що дозволяє одночасно вивести на монітор криву тиску і маніпулювати зондом, вводючи контрастну речовину. Ми віддавали перевагу мануальному введенню контрастної речовини в просвіт судини, оскільки це дає можливість у будь-який момент контролювати міру заповнення. Діагностичні катетери добиралися індивідуально залежно від розмірів висхідної аорти. У нашому дослідженні використовувалася низькомолекулярна неіонна мономірна водорозчинна рентгенконтрастна речовина «Томогексол» фірми «Фармак».

Візуалізація коронарного русла проводилася в правій і лівій передній косих проєкціях, правій і лівій передніх косих проєкціях з краніально-каудальним нахилом, а також у бічній проєкції. Вентрикулографія проводилася в правій передній косій проєкції.

Скоротливість ЛШ визначалася за допомогою комп'ютерної програми.

Традиційна ангиографічна класифікація базується на візуальній оцінці

зменшення діаметра ВА (стенозу) порівняно з нормальним сегментом і розраховується в проєкції, де спостерігається найбільше звуження.

Класифікація ступеня стенозу відбувалась наступним чином:

- норма (<25%);
- стеноз низького ступеня (25–49%);
- стеноз середнього ступеня (50–74%);
- стеноз високого ступеня (75–90%);
- субтотальний стеноз (91–99%);
- повна оклюзія (100%).

Гемодинамічно вираженими стенозами вважали звуження >50% діаметра судини і гемодинамічно незначущими – звуження <50%.

Тип кровопостачання серця визначався залежно від того, яка з коронарних артерій кровопостачає задню стінку лівого шлуночка. При домінуванні правого типу задня стінка живилася переважно правою коронарною артерією, при переважанні лівого типу – лівою коронарною артерією (її огинаючою гілкою), а при збалансованому типі – обома коронарними артеріями.

Якісний аналіз стенозів проводився за класифікацією ACC/AHA:

тип А (дискретний (<10 мм), концентричний, сегмент без кутів <45°, рівний контур, невелика кальцифікація або її відсутність, менше ніж повністю оклюзійний, не остіальний за розташуванням, немає великої бокової гілки, відсутність тромбу;

- тип Б (тубулярний (10-20 мм), ексцентричний, помірна звивистість проксимального сегмента, кут 45-90°, нерівний контур, кальцифікація від середньої до вираженої, остіальні за розташуванням біфуркаційні ураження, що потребують подвійних провідників, присутність деяких тромбів.

Це можна розділити на дві підкатегорії:

- тип В1: має одну з наведених вище характеристик;
- тип В2: має дві або більше з перерахованих вище характеристик;
- тип С: дифузний, надмірна звивистість проксимального сегмента, кут >90°, нездатність захистити велику бічну гілку, дегенерований венозний графт з рихлим

ураженням.

Колатеральний кровотік ми оцінювали за наступною класифікацією:

- 0 ступінь – відсутність видимого кровотоку в колатерелях;

- I ступінь – кровотік у бічних гілках КА через колатералі, але без візуалізації епікардіальних сегментів;

- II ступінь – частковий кровотік в епікардіальних сегментах який забезпечується колатерелями.

- III ступінь – повний кровотік в епікардіальних сегментах який забезпечується колатерелями

Ангіографічні ознаки порушення перфузії визначали за шкалою ТІМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction):

- ТІМІ 0 (відсутність перфузії) – повна відсутність контрастної речовини за зоною обструкції;

- ТІМІ 1 (мінімальна перфузія) – контрастна речовина проходить за зону обструкції, але не заповнює дистальне русло;

- ТІМІ 2 (часткова перфузія) – контрастна речовина проходить за зону обструкції, добре заповнюючи дистальне русло, але повільніше проходить в дистальну частину та повільніше йде з проксимальної;

- ТІМІ 3 (повна перфузія) – заповнення ділянки за зоною обструкції відбувається швидко, добре контрастується дистальна частина.

Передусім вибір основної техніки ЧКВ при ураженнях ВА залежить від анатомічних особливостей самих уражень та кваліфікації оператора – лікаря інтервенційного кардіолога. В табл. 2.3 представлені основні сучасні методики стентування ВА.

Таблиця 2.3 – Особливості основних сучасних методик стентування

Методика	Особливості
<b>Одностентова</b> (Single Stent Technique) Provisional stenting	Застосовується при ураженнях основного стовбура без значного ураження бічної гілки. <i>Переваги:</i> менша тривалість процедури, знижений ризик тромбозу стента, простота виконання. <i>Недоліки:</i> менш ефективна при складних анатоміях.
<b>Двостентова</b> (Two-Stent Technique) «T-stenting»	Застосовується при ураженнях як основного стовбура, так і бічної гілки. <i>Переваги:</i> гарне армування гирла бічної гілки якщо кут відходження 80-90°; можливість закінчити процедуру одним стентом (пряме T-стентування); прогнозований повторний кросинг при реінтервенціях. <i>Недоліки:</i> неповне покриття бічної гілки або компрометація магістральної гілки при гострих кутах відходження; сумнівна клінічна перевага перед прямим T-стентуванням.
<b>«TAP»</b> (T and small Protrusion)	<i>Переваги:</i> повністю армується гирло бічної гілки; швидке виконання та хороший результат у простих випадках. <i>Недоліки:</i> протрузія стента бічної гілки в просвіт магістральної гілки; теоретично можуть бути складнощі з кросингом при повторних реваскуляризаціях.
<b>«Crush»</b> (Crush Technique) «DK Crush» (Double Kissing Crush)	<i>Переваги:</i> гарантована безпосередня прохідність обох гілок; особливо підходить коли бічна гілка клінічно важлива, але є технічні складнощі проведення в неї провідника; гарне покриття гирла бічної гілки. <i>Недоліки:</i> складність виконання фінального кісінг роздування внаслідок складності повторного кросингу провідника в бічну гілку і доставлення балона; висока концентрація металу в проксимальному сегменті магістральної гілки.
<b>«Culotte»</b> (Culotte Stenting)	<i>Переваги:</i> підходить для всіх кутів відходження бічної гілки; близьке до ідеалу покриття гирла бічної гілки; хороше покриття біфуркаційної зони, використовується для пацієнтів із ширшим кутом між ПМШГ та ОГ ЛКА. <i>Недоліки:</i> висока концентрація металу в карині та проксимальній частині магістральної гілки (2 шари); тривалість процедури та підвищений ризик тромбозу стента через складність імплементації.

Одностентова техніка застосовується при ураженнях ВА без значного ураження передньої міжшлуночкової (ПМШГ) та огинаючої (ОГ) гілок ЛКА. Дослідження показують, що ця техніка ефективна у пацієнтів з простими

анатомічними ураженнями. Рівень успішності процедури становить 95–97%, частота рестенозу досягає до 10% протягом 12 місяців за умови адекватної антиагрегантної терапії [5].

Методики «T-stenting» і «TAP» мають вибіркоче застосування для простих біфуркаційних уражень ВА. Вони забезпечують швидкість виконання, проте мають меншу довгострокову ефективність у складних випадках. Рівень успішності у простих випадках становить понад 90% [5].

За результатами порівняльного аналізу, рівень тромбозу за методикою «Culotte» вищий порівняно з «DK Crush», але ця методика легша для імплементації у повсякденну практику [5]. Дослідження DKCRUSH V (2021) показало переваги техніки «Crush» та «DK Crush», які полягали у зниженні частоти виникнення рестенозу на 2,9% (4,3% порівняно з 7,2% у «Culotte») та виникнення тромбозу порівняно з іншими двостентовими підходами.

У дослідженні RESTORE DKCRUSH (2022) було показано, що ризик виникнення рестенозу знижується на 20%, а частота необхідності проведення повторної реваскуляризації знизилася на 30% порівняно зі стандартною методикою «Crush» [5].

Отже, правильний вибір методики стентування ВА є ключовим фактором, від якого залежить успіх всієї процедури. Вибір методики втручання повинен бути обумовлений особливостями ураження не лише великих анатомічних структур ВА, таких як, наприклад, стовбур лівої КА, але й основної та бокових гілок. З метою досягнення оптимальних безпосередніх та віддалених результатів стентування ВА необхідною умовою є дотримання методології виконання втручання, особливо у пацієнтів, що потребують первинно використання двостентової методики [5]. Варто зауважити, що використання одностентової методики може призвести до необхідності переходу на двостентову маніпуляцію. Найпростішим є перехід на методики «TAP» і «Culotte». Необхідною умовою успішного виконання стентування є використання задовільної внутрішньосудинної візуалізації, оскільки це дозволяє максимально точно

підібрати необхідне обладнання та запобігти виникненню ризику рестенозу в стентованому сегменті ВА у віддаленому періоді [5].

Таким чином, правильний вибір методики стентування ВА є ключовим фактором успіху процедури.

#### **2.4 Коронарне шунтування**

КШ – операція на серці, яка радикально усуває стенокардію і продовжує життя у хворих на ІХС. Застосовують КШ у випадках, коли існують протипоказання до виконання стентування або ангіопластики. За допомогою КШ відновлюється кровотік до серцевого м'яза для достатнього доправлення кисню та поживних елементів до серця. Штучно створюється новий приплив артеріальної крові в обхід закритої ділянки ВА за допомогою формування нових судин з власної артерії або вени пацієнта – так званих «шунтів». Для КШ використовуються не тільки вени, а й внутрішні грудні артерії – мамарокоронарне шунтування (МКШ). МКШ дає кращий результат, особливо у пацієнтів молодого віку. Це пов'язано з тим, що у таких анастомозах зберігається власна природна інервація, адже ми відсікаємо лише один кінець судини (той, що пришиємо до серця), наче «переспрямовуємо» рух крові з одного маршруту на інший. Мамарні артерії найбільш близькі за анатомічною будовою до ВА, менш схильні до атеросклеротичного ураження або тромбозу. Таким чином, тривалість роботи даних анастомозів вища, ніж венозних. Додатковим плюсом використання внутрішніх грудних артерій є те, що вони «краще пристосовуються» до роботи в умовах підвищеного чи низького АТ, і це дає кращий віддалений результат для роботи серця.

Вени ніг, що використовуються при КШ не мають еластичності та не можуть адаптуватись під зміну АТ. Ще для КШ застосовують кондуїти з променевої артерії.

Отже, в результаті КШ нормалізується кровопостачання міокарда, зникає біль і суттєво знижується загроза виникнення ІМ.

КШ може виконуватись як класичним методом, так і мініінвазивним. Під час класичного шунтування серця доступ до серця здійснюють через розріз груднини (рис. 2.1).

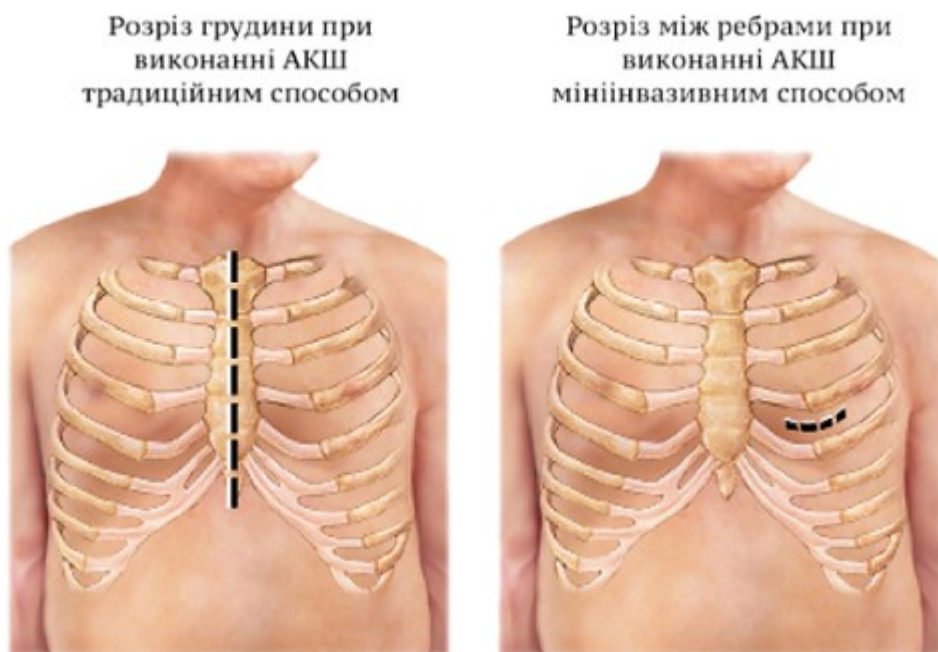


Рисунок 2.1 – Хірургічні доступи при виконанні КШ різними методами

Після операції пацієнт проходить етап реабілітації. Лікар добирає оптимальну підтримуючу терапію. Орієнтовно на 7 добу пацієнт виписується зі стаціонару, а близько 1 місяця потому він приступає до активного життя без болю в серці і загрози розвитку ІМ.

Сучасне технічне оснащення дозволяє виконувати КШ всім пацієнтам з різною тяжкістю захворювання серця, різного віку та за наявності супутніх захворювань.

#### **Показання до проведення КШ:**

- стеноз артерій;
- повторне звуження артерій після хірургічного втручання;
- стенокардія, несумісна з медикаментозним лікуванням;
- порушення прохідності крові та закупорка КА на 70% і більше;
- неможливість застосування стентування або ангіопластики КА;
- атеросклероз КА, поєднаний з ураженням серцевих клапанів;



- гострий ІМ;
- ГКС;
- стабільна стенокардія III-IV ФК;
- вади серця з ішемією міокарда;
- знижена переносимість фізичних навантажень.

## 2.5 Статистичний аналіз

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували стандартний метод хі-квадрату ( $\chi^2$ ) та співвідношення шансів – Odds Ratio (OR) для визначення вірогідності відмінностей у розподілі варіантів дистальних анастомозів при ІХС.

*Визначення  $\chi^2$ .* Математичну обробку результатів дослідження проводили з використанням електронних таблиць MS Excel (2018). Достовірність відмінностей в частотах ознак, що вивчаються, між групою хворих і контролем при рівні значущості 0,05 визначали за критерієм  $\chi^2$  з поправкою Йетса.

*Визначення Odds Ratio (OR)* – відношення шансів. Про асоціацію медико-соціальних та медико-біологічних факторів ризику розвитку ХСК, як маркерів ризику розвитку ГКС розмірковували за величиною OR за формулою (2.1), що визначає у скільки разів шанс опинитися в групі «випадок» (хворі з ГКС) більший від шансу опинитися в групі «контролю» (здорові) для носія показника, який вивчався.

$$OR = [A/B] / [C/D] \quad (2.1),$$

де А і В – відсоток або абсолютні числа хворих з ознаками що вивчалися «випадок» відповідно, а С та D – ті ж ознаки у групі «контролю». OR свідчить про величину асоціації між захворюванням та експозицією до певного фактора. Ситуація, при якій величина OR буде  $>1$ , свідчить про те, що рівень захворюваності серед осіб досліджуваної групи вищий у порівнянні з контрольною групою. У випадку, коли  $OR < 1$ , відношення має зворотне значення.

Також, оцінка ризику розвитку ГСК в данному дослідженні базувалася визначенні сили асоціації супутньої патології та їх поєднань в залежності від

кількості уражених ВА. Для цього застосовували коефіцієнт відносного ризику (RR) за формулою 2.2. Дисперсія показника RR за формулою (2.3), яка необхідна для обчислення 95% довірчого інтервалу (CI) для RR за формулою (2.4):

$$\mathbf{R} = \frac{A_1/A_0}{N_1/N_0} \quad , \quad (2.2)$$

де  $RR$  – відносний ризик;

$$\mathit{var}[\ln(RR)] = \frac{N_1 - A_1}{N_1 \cdot A_1} + \frac{N_0 - A_0}{N_0 \cdot A_0} \quad , \quad (2.3)$$

де  $\ln(RR)$  – дисперсія (D);

$$\mathbf{D} = e^{\ln(RR) \mp 1.96 \cdot \sqrt{\mathit{var}[\ln(RR)]}} \quad , \quad (2.4)$$

де  $e$  – основа натурального  $e \approx 2,7128$  логарифму, а

$\ln$  – натуральний логарифм.

### РОЗДІЛ 3

## ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ МАНІФЕСТАЦІЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

### 3.1 Особливості клінічного перебігу ГКС на тлі маніфестації COVID-19

До вибірки дослідження увійшло 100 осіб з ГКС, яким проведено реперфузійні втручання. Учасники дослідження розподілені на 2 групи: до основної групи увійшли пацієнти з ГКС на тлі маніфестації COVID-19 ( $n = 50$ ), а до групи порівняння увійшли пацієнти з ГКС без респіраторно-вірусної інфекції ( $n = 50$ ). З метою порівняння клінічного перебігу ГКС та урахування ранніх і пізніх ускладнень пацієнтів основної групи додатково було розподілено на дві підгрупи за принципом наявності підтвердженого діагнозу COVID-19 на момент госпіталізації. До підгрупи I ( $n = 21$ ) увійшли пацієнти у яких на момент госпіталізації був наявний та підтвержений тестом ПЦР

COVID-19. До підгрупи II ( $n = 29$ ) включені пацієнти з гострим коронарним синдромом у яких під час госпіталізації клінічні ознаки COVID-19 були відсутні, а інфікування відбулося в стаціонарі.

Під час клінічного дослідження були вивчені скарги, які висловлювали учасники дослідження. До основних скарг, які виказували пацієнти під час госпіталізації до стаціонару, належали:

- різкий біль в грудях;
- почуття здавлювання за грудиною;
- іррадіація болю (у нижню щелепу, плече, шию, ліву руку тощо);
- порушення ритму серця (ПРС);
- задишка (у спокої та при незначному фізичному навантаженні);
- запаморочення;
- сильна слабкість;
- почуття тривоги.

Аналіз скарг учасників дослідження представлений у табл. 3.1 та 3.2.

Таблиця 3.1 – Порівняльна характеристика скарг, які виказували учасники дослідження під час госпіталізації (n = 100)

Скарги під час госпіталізації, n (%)	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	p, $\chi^2$
<b>Біль у грудях стискаючого характеру</b>			
Відсутній	1 (2,0)	-	$p \geq 0,05$
У спокою	12 (24,0)	12 (24,0)	$p \geq 0,05$
При незначному фізичному навантаженні	37 (74,0)	38 (76,0)	$p \geq 0,05$
<b>Характер ангінозного болю</b>			
Відсутні	17 (34,0)	15 (30,0)	$p \geq 0,05$
Періодичні	24 (48,0)	30 (60,0)	$p = 0,003$ , $\chi^2=9,06$
Постійні	9 (18,0)	5 (10,0)	$p \geq 0,05$
<b>ПРС</b>			
Відсутні	28 (56,0)	23 (46,0)	$p = 0,02$ , $\chi^2=5,23$
Наявні	22 (44,0)	27 (54,0)	
<b>Задишка у спокою та при незначному фізичному навантаженні</b>			
Відсутня	46 (92,0)	47 (94,0)	$p \geq 0,05$
Наявна	4 (8,0)	3 (6,0)	$p \geq 0,05$
<b>Периферичні набряки</b>			
Відсутні	31(62,0)	29 (58,0)	$p \geq 0,05$
Наявні	19 (38,0)	21 (42,0)	$p \geq 0,05$
<b>Загальна слабкість</b>			
Відсутня	-	-	
Наявна	50 (100,0)	50 (100,0)	$p \geq 0,05$

З представлених даних у таблиці 3.1 зрозуміло, що частота найпоширеніших скарг, які висували учасники дослідження, була подібною серед учасників основної групи та групи порівняння ( $p \geq 0,05$ ). Виключенням стали скарги на періодичні болі в області серця та наявність ПРС, які достовірно частіше висловлювали пацієнти групи порівняння ( $p = 0,003$ ;  $\chi^2=9,06$ ) та ( $p = 0,02$ ;  $\chi^2=5,23$ ) відповідно.

Таблиця 3.2 – Порівняльна характеристика скарг, які виказували учасники підгруп основної групи дослідження під час госпіталізації (n = 50)

Скарги під час госпіталізації, n (%)	Основна група		p, $\chi^2$
	Підгрупа I (n = 21)	Підгрупа II (n = 29)	
<b>Біль у грудях стискаючого характеру</b>			
Відсутній	-	1(3,4)	$p \geq 0,05$
У спокою	7 (33,3)	5 (17,2)	$p \geq 0,05$
При незначному фізичному навантаженні	14 (66,7)	23 (79,3)	$p \geq 0,05$
<b>Характер ангінозного болю</b>			
Відсутні	3 (14,3)	14 (48,3)	$p = 0,0001,$ $\chi^2=13,74$
Періодичні	14 (66,7)	10 (34,5)	$p = 0,0001,$ $\chi^2=15,39$
Постійні	4 (19,0)	5 (17,2)	$p \geq 0,05$
<b>ПРС</b>			
Відсутні	16 (76,2)	12 (41,4)	$p = 0,0001,$ $\chi^2=21,75$
Наявні	5 (23,8)	17 (58,5)	
<b>Задишка у спокою та при незначному фізичному навантаженні</b>			
Відсутня	18 (85,7)	28 (96,6)	$p \geq 0,05$
Наявна	3 (14,3)	1 (3,4)	
<b>Периферичні набряки</b>			
Відсутні	11(52,4)	20 (69,0)	$p = 0,04,$ $\chi^2=4,16$
Наявні	10 (47,6)	9 (31,0)	
<b>Загальна слабкість</b>			
Відсутня	-	-	$p \geq 0,05$
Наявна	21 (100,0)	29 (100,0)	

При аналізі даних таблиці 3.2 зрозуміло, що частоти найпоширеніших скарг, які висували учасники підгруп основної групи достовірно відрізнялися, а саме:

- Частота періодичного ангінозного болю була достовірно вищою в підгрупі I, ( $p = 0,0001, \chi^2=15,39$ ), в той час, як відсутність больових відчуттів в області серця була достовірно вищою в підгрупі II, ( $p = 0,0001, \chi^2=13,74$ );

- ПРС достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів підгрупи I, ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2=21,75$ );
- Периферичні набряки, зустрічалися достовірно менше у хворих з підгрупи II, ( $p = 0,04$ ,  $\chi^2=4,16$ );
- Решта скарг, які висували пацієнти основної групи була подібною, ( $p \geq 0,05$ ).

Далі аналізували термін часу від появи факультативних скарг ГКС до реваскуляризації з урахуванням вимог уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 14 вересня 2021 року №1936 [83], а також тривалість стаціонарного лікування та часу проведення реваскуляризації з моменту госпіталізації (табл. 3.3).

**Таблиця 3.3 – Порівняльний аналіз часу від появи скарг, притаманних ГКС, до реперфузійних втручань та тривалості стаціонарного лікування в групах дослідження (n = 100)**

<b>Показник M±m, n (%)</b>	<b>Основна група (n = 50)</b>	<b>Група порівняння (n = 50)</b>	<b>p, <math>\chi^2</math></b>
Середній час від появи скарг до реваскуляризації: <b>до 6 годин</b>	5,7 – M 3,5	4,8 - M 3,0	$p \geq 0,05$
Кількість осіб n (%)	29 (58,0)	41 (82,0)	$p = 0,0001$ , $\chi^2=67,22$
<b>6 та більше годин</b>	15,7±5,1	11,8±4,6	$p \geq 0,05$
Кількість осіб n (%)	21 (42,0)	9 (18,0)	$p = 0,004$ , $\chi^2=8,23$
Середня тривалість стаціонарного лікування, дні	12,3±4,6	10,5±4,3	$p \geq 0,05$

*Примітка:* M – медіана варіаційного ряду

За результатами даних, представлених у таблиці 3.3, встановлено, що відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної,

вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації, затвердженого наказом МОЗ України, важливим моментом є надання реперфузійної допомоги у бажаний час до 6 годин від початку факультативних скарг, притаманних ГКС. Тому нами було проаналізовано середній час від появи скарг, притаманних ГКС, до проведення реперфузійних втручань. В результаті аналізу з'ясовано, що відсоток осіб, яким проведено реперфузію у термін до 6 годин від початку ангінозного болю та висунення інших скарг, був достовірно вищим серед учасників групи порівняння, тобто пацієнтів з ГКС без COVID-19 ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2=67,22$ ).

З'ясовано, що середній час від початку болю до проведення втручань становив 5,3 години і був на 0,9 години тривалішим серед пацієнтів основної групи (ГКС+COVID-19), що, на нашу думку, безпосередньо пов'язано з дотриманням протиепідемічних заходів у пацієнтів з COVID-19.

Щодо встановлення кількості пацієнтів, яка була доставлена до спеціалізованого кардіохірургічного стаціонару у термін понад 6 годин, встановлено, що в основній групі частота осіб, яким проведено реперфузію через понад 6 годин була достовірно вищою ( $p = 0,004$ ;  $\chi^2=8,23$ ). Середній час від появи ангінозного болю до проведення реперфузії становив 13,8 години. Час також був тривалішим на 3,9 години у пацієнтів основної групи ( $p \geq 0,05$ ).

Щодо середньої тривалості стаціонарного лікування, вона становила в даній вибірці 11,4 доби та була на 1,8 вище у пацієнтів основної групи ( $p \geq 0,05$ ).

Далі проводили вивчення 30-денної виживаності пацієнтів в групах дослідження (табл. 3.4).

**Таблиця 3.4 – Аналіз 30-денної виживаності пацієнтів з урахуванням методу реперфузії (n = 100)**

<b>Показник n (%)</b>	<b>Основна група (n = 50)</b>	<b>Група порівняння (n = 50)</b>
Інтервенційні втручання	36 (72,0)	42 (84,0)
30-денна виживаність	34 (68,0)	42 (84,0)
КШ	14 (28,0)	8 (16,0)

30-денна виживаність	14 (28,0)	8 (16,0)
----------------------	-----------	----------

При аналізі 30-денної виживаності пацієнтів даного дослідження встановлено, що вона становила 98,0%. Летальні випадки мали місце у 2 осіб основної групи (ГКС+COVID-19) з підгрупи I – 1 випадок та з підгрупи II – 1 випадок, що становило 4,0% від кількості пацієнтів основної групи та 2,0% – основної вибірки.

Під час ретельного розгляду причин, що призвели до летальних наслідків, з'ясовано, що два летальні випадки відбулися після інтервенційних втручань на 16 та 23 день стаціонарного лікування. Також з'ясовано, що померлим пацієнтам проведено реперфузію у термін понад 6 годин від початку проявів ГКС.

При статистичній обробці отриманих даних встановлено, що 30-денна виживаність пацієнтів з ГКС та COVID-19 достовірно залежала від своєчасності звернення за медичною допомогою, вчасності/затримки реперфузії та наявності COVID-19.

В процесі дослідження визначено коефіцієнт OR, який вказує, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій був вищим у 3,3 раза (OR=3,30; 95% CI: 1,21-9,14,  $p = 0,016$ ,  $\chi^2=5,76$ ). Також було ретроспективно розраховано ризик у пацієнтів з летальними наслідками, з урахуванням часу проведення у них реперфузії від моменту госпіталізації. З'ясовано, що ризик настання летальних подій у зазначеної категорії хворих був вищим у 2,56 раза порівняно з іншими пацієнтами основної групи, яким також проведена реперфузія у термін понад 6 годин (OR=2,56; 95% CI: 1,30-5,01,  $p = 0,0069$ ,  $\chi^2=7,29$ ).

В результаті дослідження визначено, що частота осіб, яким проведено реперфузію у термін понад 6 годин була достовірно вищою у пацієнтів основної групи ( $p = 0,004$ ;  $\chi^2=8,23$ ).

Отримані у дослідженні дані співпадають та доповнюють наукові дослідження [115, 119, 123], в яких йдеться про залежність результатів лікування



від часу появи симптомів ГКС до часу проведення реперфузії та наслідки її затримки.

### **3.2 Вивчення впливу наявної супутньої патології на інтервенційне лікування ГКС під час всесвітньої пандемії COVID-19**

Незважаючи на те, що COVID-19 безпосередньо вражає легені, у 10-30% випадків дана вірусна хвороба пов'язана із ССЗ. Наявність ураження міокарда у пацієнтів із COVID-19 має місце у 7–36% випадків [70].

З'ясовано, що найпоширенішими факторами ризику, які корелюють із важчою клінічною картиною та підвищенням смертності від COVID-19, є вік пацієнтів, чоловіча стать, цукровий діабет (ЦД II типу), наявність в анамнезі ССЗ, артеріальної гіпертензії (АГ), хронічних хвороб нирок та хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ) [12, 39, 45, 51, 95]. Літній вік, ожиріння та ЦД II типу не є єдиними предикторами ризику тяжкості інфекції COVID-19, їх патогенетичний вплив також асоціюється з розвитком і важкістю клінічного перебігу ССЗ у загальній популяції.

Взаємодія між системами SARS-CoV-2 і ССЗ є двосторонньою, що обумовлено наявністю у великої кількості людей ССЗ під час клінічної маніфестації COVID-19. З'ясовано, що такі пацієнти мають гірші результати лікування. До того ж, сам вірус SARS-CoV-2 може спричинити ураження серця та потенціювати виникнення ускладнень з боку ССС. Установлено, що пацієнти, інфіковані на COVID-19 мають певні асоціації з наявними ССЗ у 10–30% випадків [33, 37].

Для забезпечення вивчення впливу супутньої патології було визначено частоту наявності в анамнезі супутньої патології, такої як ЦД II типу, АГ, ПРС, ІМ, ожиріння у пацієнтів з ГКС (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Аналіз супутньої патології, яка патогенетично впливала на результат лікування пацієнтів з ГКС та COVID-19 (n = 100)

Наявність супутньої патології, n (%)	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	p, $\chi^2$
<b>ЦД II типу</b>			
Відсутній	27 (54,0)	34 (76,0)	p = 0,002, $\chi^2=9,84$
Наявний	23 (46,0)	16 (24,0)	
<b>АГ</b>			
Відсутня	1 (2,0)	1 (2,0)	p $\geq$ 0,05
Наявна	49 (98,0)	49 (98,0)	
<b>ПРС</b>			
Відсутні	23 (46,0)	28 (56,0)	p = 0,02, $\chi^2=5,23$
Наявні	27 (54,0)	22 (44,0)	
<b>ІМ</b>			
Відсутній	35 (70,0)	38 (76,0)	p $\geq$ 0,05
Наявний	15 (30,0)	12 (24,0)	
<b>Ожиріння</b>			
Відсутнє	33(66,0)	26 (52,0)	p = 0,001, $\chi^2=10,17$
Наявне	17 (34,0)	24 (48,0)	

Аналізуючи частоту супутньої патології, яка патогенетично пов'язана з тромбоутворенням та підвищує ризик важкого перебігу хвороби, розвиток ускладнень як при ГКС, так і під час маніфестації COVID-19, з'ясовано, що:

- частота ЦД II типу була достовірно вищою серед пацієнтів основної групи (p = 0,002;  $\chi^2=9,84$ );

- частота АГ була однаковою (p  $\geq$  0,05);

- частота ПРС достовірно частіше траплялася серед пацієнтів основної групи (p = 0,02;  $\chi^2=5,23$ );

- частота ІМ була дещо вищою серед пацієнтів основної групи, але не характеризувалася вірогідністю (p  $\geq$  0,05);

- частота ожиріння була достовірно вищою в групі порівняння (p = 0,001;  $\chi^2=10,17$ ).

Далі провели аналіз клініко-ангіографічної картини ураження ВА (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Кількісна клініко-ангіографічна характеристика уражень ВА в учасників дослідження (n = 100)

Кількість уражених ВА n (%)	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	p, $\chi^2$
односудинні ураження	16 (32,0)	5 (10,0)	p = 0,0001 $\chi^2 = 21,10$
двосудинні ураження	9 (18,0)	3 (6,0)	p = 0,03 $\chi^2 = 4,73$
багатосудинні ураження	25 (50,0)	42 (84,0)	p = 0,0001 $\chi^2 = 129,29$

При кількісному аналізі уражених ВА з'ясовано, що:

- односудинні та двосудинні ураження ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи (p = 0,0001;  $\chi^2 = 21,10$ ) та (p = 0,03;  $\chi^2 = 4,73$ ) відповідно;
- частота багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння (p = 0,0001;  $\chi^2 = 129,29$ ).

Визначені достовірні відмінності, на нашу думку, вказують на те, що у пацієнтів основної групи (ГКС+COVID-19) ураження ВА було ініційовано запальним інфекційним процесом, викликаним вірусом SARS-CoV-2.

З метою підтвердження чи спростування даної гіпотези визначені асоціативні зв'язки кількості уражень ВА з наявністю супутньої патології за допомогою розрахунку коефіцієнта OR.

Встановлено, що наявність наступної супутньої патології підвищувала ризик односудинних уражень ВА у пацієнтів основної групи (ГКС+COVID-19):

- ЦД II типу (OR=2,50; 95%CI: 1,25-5,0; RR=1,86; 95%CI: 1,19-2,90 p = 0,007);
- АГ (OR=3,51; 95%CI: 1,19-11,27; RR=1,20; 95%CI: 1,04-1,39 p = 0,02);
- ПРС (OR=2,18; 95%CI: 1,12-4,29; RR=1,59; 95%CI: 1,09-2,32 p = 0,02);
- ІМ (OR=2,19; 95%CI: 1,07-4,57; RR=1,82; 95%CI: 1,08-3,08 p = 0,03).

З'ясовано, що факторами, які підвищували ризик виникнення двосудинних уражень ВА у пацієнтів з ГКС + COVID-19 були:

- ЦД II типу (OR=2,17; 95%CI: 1,03-4,58; RR=1,68; 95%CI: 1,05-2,70 p = 0,04);
- ПРС (OR=1,87; 95%CI: 0,91-3,87; RR=1,44; 95%CI: 0,97-2,13 p = 0,09);
- ІМ (OR=1,83; 95%CI: 0,83-4,05; RR=1,60; 95%CI: 0,90-2,84 p = 0,1).

Встановлено, що при багатосудинних ураженнях ВА наявність супутньої патології, такої як ЦД II типу, АГ, ПРС, ІМ та ожиріння під час маніфестації COVID-19 не підвищувала ризик ГКС, про що свідчать розраховані коефіцієнти OR та RR:

- ЦД II типу (OR=0,66; 95%CI: 0,35-1,20; RR=0,83; 95%CI: 0,64-1,07 p = 0,1);
- АГ (OR=0,23; 95%CI: 0,08-0,58; RR=0,81; 95%CI: 0,72-0,92, p = 0,001);
- ПРС (OR=0,61; 95%CI: 0,32-1,11; RR=0,81; 95%CI: 0,64-1,03 p = 0,1);
- ІМ (OR=0,52; 95%CI: 0,26-0,98; RR=0,74; 95%CI: 0,56-0,98 p = 0,04);
- ожиріння (OR=0,35; 95%CI: 0,18-0,65; RR=0,64; 95%CI: 0,49-0,83 p = 0,0007).

Порівнюючи отримані дані з результатами інших дослідників, ми встановили значну кількість переконливих доказів підвищення захворюваності на ГКС при COVID-19, що відбувається через тромбоз ВА та через недостатнє постачання кисню до міокарда в умовах підвищеної потреби [45]. Інвазія вірусу SARS-CoV-2 у клітини ушкоджує ендотелій судин, після чого відбувається розрив атеросклеротичної бляшки, що є попередником коагуляції та неминуче призведе до тромбоутворення. Тобто всі компоненти тріади Вірхова: гіперкоагуляція, стаз та ураження судин беруть участь у підвищенні тромбоутворення у пацієнтів з COVID-19 [124]. COVID-19 також має підвищені рівні D-димеру, фібриногену, фактора коагуляції VIII і фактора фон Віллебранда, що свідчить про підвищену частоту тромбозу при даній хворобі. Це може мати прояви у вигляді мозкового інсульту (МІ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) або ІМ [87]. Підвищені значення D-димеру корелюють із тяжкістю перебігу COVID-19 та смертністю в перші 28 днів хвороби [120]. ІМ з елевацією сегменту ST виникає як наслідок диспропорції між доступністю та споживанням кисню [90]. Гіпоксемія внаслідок респіраторної інфекції може призвести до невідповідності між надходженням і потребою в кисні, й таким чином обумовити ГКС [60]. Наявні науково обґрунтовані відомості, що пацієнти з COVID-19 із граничним значенням черезшкірного насичення киснем (SpO<sub>2</sub>) без кисневої терапії мають достовірно вищу частоту пошкоджень міокарда. Також до можливих механізмів розвитку

ГКС під час клінічної маніфестації COVID-19 можуть належати емболія ВА (до 3,0%) та фібриляція передсердь (ФП), яка підвищує ймовірність розвитку ГКС удвічі [2]. Також є наукові повідомлення про випадки ГКС внаслідок спонтанної дисекції ВА та тромбозу стента, які можливо усунути лише задовільною реперфузією шляхом екстреного виконання АКШ після неефективності ЧКВ у пацієнтів з COVID-19 [2, 6, 23, 52]. Хоча наразі невелика кількість досліджень або окремих випадків продемонструвала кореляцію виникнення ГКС з інтервенційними ЧКВ під час COVID-19, зазначається, що фактична частота цих ускладнень може бути значно вищою.

Таким чином, в результаті аналізу реєстрації супутньої патології (ЦД II типу, АГ, ПРС, ІМ та ожиріння) у пацієнтів основної групи та групи порівняння, з'ясовано, що частота ЦД II типу, ПРС була достовірно вищою серед пацієнтів основної групи. Також встановлено, що наявність ЦД II типу, АГ, ПРС та ІМ достовірно підвищували ризик односудинних та двосудинних уражень КА у групі пацієнтів з ГКС+COVID-19. Отримані нами дані співпадають з результатами інших авторів, в дослідженні яких йдеться, що під час клінічної маніфестації COVID-19 існує підвищена частота тромбозу, що клінічно реалізується у вигляді МІ, ТЕЛА та ІМ [87].

Патогенетично отримані дані підтверджуються з наявними відомостями, що пацієнтів із COVID-19 з граничним значенням черезшкірного насичення киснем (SpO<sub>2</sub>) існує достовірно вищий ризик ураження міокарда [2]. До того ж, в іноземних публікаціях йдеться про ПРС, такі як ФП, які беруть участь у механізмах розвитку ГКС під час клінічної маніфестації COVID-19, підвищуючи ймовірність його розвитку удвічі [2].

В нашому дослідженні також ПРС підвищували ризик розвитку ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19 у 2,18 раза у пацієнтів з односудинними ураженнями (OR=2,18; 95%CI: 1,12-4,29; RR=1,59; 95%CI: 1,09-2,32 p = 0,02) та у 1,87 раза у пацієнтів з двосудинними ураженнями (OR=1,87; 95%CI: 0,91-3,87; RR=1,44; 95%CI: 0,97-2,13 p = 0,09).

Отже, отримані результати доповнюють наукові дані світових досліджень щодо визначення ролі додаткових серцево-судинних факторів, які зумовлює супутня патологія, у розвитку ГКС та обґрунтовують подальші перспективи для їх глибинного вивчення.

### **Висновки до розділу 3**

На даному етапі дослідження вивчено особливості розвитку ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19 та визначено вплив найбільш поширеної супутньої патології на інтервенційне лікування ГКС.

1. Встановлено достовірні відмінності у скаргах, які висловлювали пацієнти з ГКС з COVID-19 та без нього. З'ясовано, що періодичний ангінозний біль ( $p = 0,003$ ;  $\chi^2 = 9,06$ ) та наявність ПРС ( $p = 0,02$ ;  $\chi^2 = 5,23$ ) достовірно частіше траплялися в групі порівняння.

2. Проаналізовані частоти найпоширеніших скарг, які висували учасники підгруп основної групи і встановлені достовірні різниці у: частоті періодичного ангінозного болю, яка була вищою в підгрупі I, ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2=15,39$ ); ПРС достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів підгрупи I, ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2=21,75$ ); периферичні набряки, зустрічалися достовірно менше у хворих з підгрупи II порівняно з підгрупою I, ( $p = 0,04$ ,  $\chi^2=4,16$ );

3. Розраховані коефіцієнти OR вказують, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій був вищим у 3,3 раза.

4. Визначений ретроспективно коефіцієнт OR вказує, що ризик у пацієнтів які померли, з урахуванням часу проведення реперфузії, був вищим у 2,56 раза порівняно з іншими хворими основної групи, яким також проведена реперфузія у термін понад 6 годин.

5. На підставі визначення достовірних відмінностей у поширеності супутньої патології, яка могла ініціювати розвиток ГКС під час маніфестації COVID-19, з'ясовані ризики, які корелювали з кількістю ураження ВА.

6. Встановлено, що наявність ЦД II типу, АГ, ПРС та ІМ достовірно підвищували ризик односудинних уражень ВА у пацієнтів основної групи.

7. Визначені коефіцієнти OR для ЦД II типу, ПРС та ІМ вказували на підвищений ризик розвитку ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19 з двосудинними ураженнями ВА.

*Результати дослідження знайшли відображення в наступних наукових публікаціях: [2; 4]*

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА КЛІНІЧНОЮ МАНІФЕСТАЦІЄЮ COVID-19

#### 4.1 Вивчення етіопатогенетичних засад розвитку дисфункції ЛШ та СН у пацієнтів з ГКС та COVID-19

З метою вивчення етіопатогенетичних засад розвитку дисфункції ЛШ та СН при ГКС та COVID-19 в обох групах дослідження за даними Ехо-КГ було вивчено показники, що характеризують скоротливу здатність ЛШ – ФВ ЛШ до оперативного лікування та після нього, КДО і КСО, та проведено їх статистичне порівняння (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняльний аналіз показників Ехо-КГ, що характеризують скоротливу здатність міокарда у пацієнтів з ГКС та COVID-19 (n = 100)

Показник, М±m	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	p
ФВ ЛШ до реперфузії	50,4±7,1	48±7,1	p≥ 0,05
ФВ ЛШ після реперфузії	51,2±7,1	48±7,1	p≥ 0,05
КДО	139±8,8	141±9,1	p≥ 0,05
КСО	74±6,2	73±6,3	p≥ 0,05

Аналізуючи ФВ ЛШ при госпіталізації, встановлено, що вона була вищою на 2,4% серед пацієнтів основної групи, але не характеризувалася достовірністю різниці (p≥ 0,05). Також з'ясовано, що у пацієнтів основної групи після проведення реперфузії ФВ ЛШ у середньому зросла на 1,2% порівняно з її значенням до реперфузії (p≥ 0,05). Водночас як і у пацієнтів групи порівняння, середнє значення ФВ ЛШ до та після реперфузії не змінилося. А середні значення КДО та КСО були подібними в групах дослідження (p≥ 0,05).

Також проаналізовано значення показників Ехо-КГ, що характеризують скоротливу здатність міокарда у хворих основної групи яку додатково було



розподілено на підгрупи за принципом наявності підтвердженого діагнозу COVID-19 на момент госпіталізації. До підгрупи I (n = 21) увійшли пацієнти у яких на момент госпіталізації був наявний та підтвержений тестом ПЦР COVID-19. До підгрупи II (n = 29) включені пацієнти з ГКС у яких під час госпіталізації клінічні ознаки COVID-19 були відсутні, а інфікування відбулося в стаціонарі. табл. 4.2.

**Таблиця 4.2 – Порівняльний аналіз показників Ехо-КГ, що характеризують скоротливу здатність міокарда в підгрупах пацієнтів основної групи дослідження, (n = 50)**

Показник, M±m	Основна група, (n = 50)		p
	Підгрупа I (n = 21)	Підгрупа II (n = 29)	
ФВ ЛШ до реперфузії	49,7±10,9	51±9,2	p ≥ 0,05
ФВ ЛШ після реперфузії	50,6±10,9	51,8±9,3	p ≥ 0,05
КДО	138±10,6	140±9,1	p ≥ 0,05
КСО	75±9,4	72±8,3	p ≥ 0,05

У зв'язку з подібністю середніх значень показників Ехо-КГ, що характеризують скоротливу здатність ЛШ та ефективність проведеного хірургічного лікування, проаналізовано значення ФВ ЛШ залежно від ефективності реперфузії (табл. 4.3).

**Таблиця 4.3 – Порівняльний аналіз значень ФВ ЛШ залежно від ефективності реперфузії (n = 100)**

Зміни ФВ ЛШ після реперфузії n (%)	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	OR, RR, p, $\chi^2$
ФВ ЛШ ↑	26 (52,0)	24 (48,0)	OR=0,85; 95%CI: 0,36-2,01 RR=0,92; 95%CI: 0,62-1,37 p = 0,8
ФВ ЛШ без змін	11 (22,0)	9 (18,0)	OR=0,78; 95%CI: 0,26-2,31 RR=0,82;

			95%CI: 0,37-1,80 p = 0,8
ФВ ЛШ ↓	13 (26,0)	17 (34,0)	OR=1,47; 95%CI: 0,57-3,79 RR=1,31; 95%CI: 0,71-2,40 p = 0,5

В результаті порівняльного аналізу значення ФВ ЛШ після реперфузії, з'ясовано, що ФВ ЛШ збільшилася у 52,0% пацієнтів основної групи та у 48,0% осіб групи порівняння, що безпосередньо вказує на ефективність проведеного хірургічного та ендоваскулярного лікування.

Визначений коефіцієнт OR вказує на зниження ризику розвитку СН у 0,85 раза у пацієнтів групи порівняння за умови збільшення скоротливої здатності міокарда шляхом проведення ефективної реперфузії (OR=0,85; 95%CI: 0,36-2,01 RR=0,92; 95%CI: 0,62-1,37 p = 0,8).

Установлена кількість осіб в групах дослідження, в яких після проведення реперфузії показники ФВ ЛШ залишилися без змін, їх частота становила 22,0% в основній групі та 18,0% в групі порівняння ( $p \geq 0,05$ ). При визначенні коефіцієнта OR з'ясовано, що за умови незмінності показників ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН зменшується у 0,78 раза для пацієнтів групи порівняння (OR=0,78; 95%CI: 0,26-2,31 RR=0,82; 95%CI: 0,37-1,80 p = 0,8).

Встановлено, що у пацієнтів, у яких показник ФВ ЛШ після проведення хірургічних втручань, спрямованих на забезпечення реперфузії міокарда, зменшився, відбулося підвищення ризику розвитку СН у 1,47 раза у групі порівняння (OR=1,47; 95%CI: 0,57-3,79 RR=1,31; 95%CI: 0,71-2,40 p = 0,5).

Також проведено порівняльний аналіз значень ФВ ЛШ в залежності від ефективності реперфузії в підгрупах пацієнтів основної групи, табл. 4.4.

**Таблиця 4.4 – Порівняльний аналіз значень ФВ ЛШ залежно від ефективності реперфузії в підгрупах пацієнтів основної групи дослідження, (n = 50)**

Зміни ФВ ЛШ після реперфузії n (%)	Основна група, (n = 50)		OR, RR, p, $\chi^2$
	Підгрупа I (n = 21)	Підгрупа II (n = 29)	

ФВ ЛШ ↑	10 (47,6)	16 (55,2)	OR=0,74; 95%CI: 0,21-2,64 RR=0,86; 95%CI: 0,50-1,50, p=0,8
ФВ ЛШ без змін	5 (23,8)	6 (20,7)	OR=1,20; 95%CI: 0,26-5,56 RR=1,15; 95%CI: 0,40-3,27, p=0,9
ФВ ЛШ ↓	6 (28,6)	7 (24,1)	OR=1,26; 95%CI: 0,29-5,35 RR=1,18; 95%CI: 0,46-3,01, p=0,9

В результаті порівняльного аналізу значення ФВ ЛШ після реперфузії в підгрупах основної групи, з'ясовано, що ФВ ЛШ збільшилася у 47,6% пацієнтів підгрупи I та у 55,2% осіб підгрупи II, що вказує на ефективність проведеного ЧКВ, а визначена різниця між підгрупами показує більшу клінічну важкість пацієнтів підгрупи I. Визначений коефіцієнт OR вказує на зниження ризику розвитку СН у 0,74 раза у пацієнтів підгрупи II порівняно з хворими підгрупи I за умови збільшення скоротливої здатності міокарда шляхом проведення ефективної реперфузії (OR=0,74; 95%CI: 0,21-2,64 RR=0,86; 95%CI: 0,50-1,50 p = 0,8).

Установлена кількість осіб в підгрупах основної групи дослідження, в яких після проведення реперфузії показники ФВ ЛШ залишилися без змін, їх частота становила 23,8% в підгрупі I та 20,7% в підгрупі II, ( $p \geq 0,05$ ). При визначенні коефіцієнта OR з'ясовано, що за умови незмінності показників ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН підвищується у 1,20 рази для пацієнтів підгрупи I (OR=1,20; 95%CI: 0,26-5,56 RR=1,15; 95%CI: 0,40-3,27 p = 0,9).

Встановлено, що у пацієнтів, у яких показник ФВ ЛШ після проведення хірургічних втручань, спрямованих на забезпечення реперфузії міокарда, зменшився, відбулося підвищення ризику розвитку СН у 1,26 рази у підгрупі I (OR=1,26; 95%CI: 0,29-5,35 RR=1,18; 95%CI: 0,46-3,01 p = 0,9).

Наступним кроком дослідження став аналіз взаємозв'язку кількості ураження ВА за даними ангиографічної картини та ФВ ЛШ після проведення реперфузії (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Аналіз взаємозв'язку кількості уражень ВА за даними ангиографічної картини та ФВ ЛШ (n = 100)

Показник, n (%)	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	OR, RR, p, $\chi^2$
<b>Односудинні ураження КА</b>	<b>16 (32,0)</b>	<b>5 (10,0)</b>	<b>p = 0,0001, <math>\chi^2 = 21,10</math></b>
ФВ ЛШ ↑ після реперфузії	8 (50,0)	3 (60,0)	OR=0,67; 95%CI: 0,06-7,31 RR=0,83; 95%CI: 0,35-1,98 p = 0,5
ФВ ЛШ без змін після реперфузії	6 (37,5)	-	OR=не визначаються; RR=не визначаються; p = 0,2
ФВ ЛШ ↓ після реперфузії	2 (12,5)	2 (40,0)	OR=4,67; 95%CI: 0,29-90,01 RR=3,20; 95%CI: 0,59-17,22 p = 0,4
<b>Двосудинні ураження КА</b>	<b>9 (18,0)</b>	<b>3 (6,0)</b>	<b>p = 0,03, <math>\chi^2 = 4,73</math></b>
ФВ ЛШ ↑ після реперфузії	4 (44,4)	2 (66,7)	OR=0,40; 95%CI: 0,01-10,17 RR=0,67; 95%CI: 0,23-1,97 p = 0,5
ФВ ЛШ без змін після реперфузії	3 (33,4)	1 (33,3)	OR=1,0; 95%CI: 0,03-42,59 RR=1,0; 95%CI: 0,16-6,35 p = 0,4
ФВ ЛШ ↓ після реперфузії	2 (22,2)	-	OR=не визначаються; RR=не визначаються; p = 0,9
<b>Багатосудинні ураження КА</b>	<b>25 (50,0)</b>	<b>42 (84,0)</b>	<b>p = 0,0001, <math>\chi^2 = 129,29</math></b>
ФВ ЛШ ↑ після реперфузії	14 (56,0)	21 (50,0)	OR=0,79; 95%CI: 0,26-2,38 RR=0,89; 95%CI: 0,56-1,42 p = 0,8
ФВ ЛШ без змін після реперфузії	8 (32,0)	8 (19,0)	OR=0,50; 95%CI: 0,14-0,50 RR=0,60; 95%CI: 0,26-1,39 p = 0,3
ФВ ЛШ ↓ після реперфузії	3 (12,0)	13 (31,0)	OR=3,29; 95%CI: 0,74-16,66 RR=2,58; 95%CI: 0,81-8,18 p = 0,01; $\chi^2 = 5,71$

Під час кількісного аналізу уражених ВА з'ясовано, що односудинні та двосудинні ураження ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи

( $p=0,0001$ ;  $\chi^2 = 21,10$ ) та ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 4,73$ ) відповідно. А частота багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 129,29$ ).

При проведенні аналізу взаємозв'язку кількості ураження ВА та ФВ ЛШ після реперфузії за допомогою розрахування коефіцієнтів OR з'ясовано наступне. В групі з односудинними ураженнями ВА після ефективної реперфузії (збільшення показника ФВ ЛШ) визначений коефіцієнт OR продемонстрував асоціацію зі зниженням ризику розвитку СН у 0,67 раза у пацієнтів групи порівняння (OR=0,67; 95%CI: 0,06-7,31 RR=0,83; 95%CI: 0,35-1,98  $p = 0,5$ ). А при зниженні ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН асоціюється з підвищенням СН у 4,67 раза також в групі порівняння (OR=4,67; 95%CI: 0,29-90,01 RR=3,20; 95%CI: 0,59-17,22  $p = 0,4$ ).

У групі пацієнтів з двосудинними ураженнями ВА після проведення реваскуляризації міокарда і збільшенні показника ФВ ЛШ ризик розвитку СН асоціювався зі зменшенням у 0,4 раза для хворих групи порівняння (OR=0,40; 95%CI: 0,01-10,17 RR=0,67; 95%CI: 0,23-1,97  $p = 0,5$ ).

У пацієнтів з багатосудинними ураженнями ВА за умови збільшення ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН був нижчим у 0,79 раза серед пацієнтів групи порівняння (OR=0,79; 95%CI: 0,26-2,38 RR=0,89; 95%CI: 0,56-1,42  $p = 0,8$ ). При незмінених показниках ФВ ЛШ ризик розвитку СН знижувався у 0,5 раза для хворих групи порівняння (OR=0,50; 95%CI: 0,14-0,50 RR=0,60; 95%CI: 0,26-1,39  $p = 0,3$ ). А при зниженні ФВ ЛШ і, відповідно, зниженні скоротливої здатності міокарда, ризик розвитку СН зростав у 3,29 раза для пацієнтів групи порівняння (OR=3,29; 95%CI: 0,74-16,66 RR=2,58; 95%CI: 0,81-8,18  $p = 0,01$ ;  $\chi^2 = 5,71$ ).

Таким чином, взаємодія між вірусом SARS-CoV-2 і ССС є двосторонньою, це обумовлено наявністю ХСК у великої кількості людей, які стають декомпенсованими та вимагають ургентної допомоги під час клінічної маніфестації COVID-19. До того ж сам вірус SARS-CoV-2 може спричинити ураження серця та потенціювати виникнення ускладнень з боку ССС у вигляді формування СН.

З'ясовано, що пацієнти, інфіковані на COVID-19, мають певні асоціації з наявними ХСК у 10–30% випадків [37, 59]. Дисфункція ЛШ та розвиток СН часто спостерігаються у хворих на COVID-19 і підвищують смертність. Щоб уникнути затримки діагностики та адекватно адаптувати терапевтичний підхід, необхідна оцінка серцевої діяльності, включаючи дозування тропоніну, моніторинг ЕКГ та Ехо-КГ. Тому, враховуючи високий ризик виникнення ішемії міокарда, а також ризик ускладнень у даної групи пацієнтів, першочергово слід дотримуватися співвідношення користь-ризик від лікування пацієнтів з ГКС та ІМ під час маніфестації COVID-19.

Отже, в результаті аналізу показників Ехо-КГ, які характеризують скоротливу здатність міокарда ЛШ встановлено, що ФВ ЛШ до реперфузії була вищою на 2,4% серед пацієнтів основної групи ( $p \geq 0,05$ ), а після проведення реперфузії ФВ ЛШ у середньому зросла на 1,2% ( $p \geq 0,05$ ).

У пацієнтів групи порівняння середні значення ФВ ЛШ до та після реперфузії не змінилися, а середні значення КДО та КСО були подібними в групах дослідження ( $p \geq 0,05$ ).

Порівняльний аналіз ФВ ЛШ після реперфузії показав, що в середньому ФВ ЛШ збільшилася у 52,0% пацієнтів основної групи та у 48,0% осіб групи порівняння, що безпосередньо вказує на ефективність проведеного лікування. А визначені коефіцієнти OR вказували на зниження ризику розвитку СН у 0,85 раза у пацієнтів групи порівняння за умови збільшення скоротливої здатності міокарда шляхом проведення ефективної реперфузії (OR=0,85; 95%CI: 0,36-2,01 RR=0,92; 95%CI: 0,62-1,37  $p = 0,8$ ). Установлено, що у пацієнтів, в яких ФВ ЛШ не змінилася після реперфузії, ризик розвитку СН зменшується у 0,78 раза для пацієнтів групи порівняння (OR=0,78; 95%CI: 0,26-2,31 RR=0,82; 95%CI: 0,37-1,80  $p = 0,8$ ). Встановлено, що у хворих, в яких показник ФВ ЛШ зменшився, ризик розвитку СН асоціювався зі збільшенням у 1,47 раза для пацієнтів групи порівняння (OR=1,47; 95%CI: 0,57-3,79 RR=1,31; 95%CI: 0,71-2,40  $p = 0,5$ ).

Отримані нами дані співпадають з результатами інших авторів, в публікаціях яких йдеться, що патогенетичні ланки розвитку СН та гіперзапальної реакції при COVID-19 мають спільні механізми [44, 120 ].

#### 4.2 Вивчення впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів з ГКС

Клінічні прояви COVID-19 варіюються від безсимптомних до летальних через 2–3 тижні від початку захворювання. Приблизно одна третина госпіталізованих пацієнтів є більш критично хворими, має гірший прогноз із мультисистемними клінічними наслідками, включаючи ГРДС або легеневі тромботичні події, і ці події тісно пов'язані зі смертністю від хвороби. Тому слід враховувати, що COVID-19 – це мультисистемне захворювання з різними патофізіологічними проявами: легеневими, коагуляційними, серцевими, неврологічними, нирковими, печінковими та шлунково-кишковими.

В нашому дослідженні розглянуто пацієнтів з ГКС під час клінічної маніфестації COVID-19 та без неї і проаналізовано вплив наявності вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення ГКС.

Аналіз кількості вакцинованих осіб та наявності COVID-19 в анамнезі до та після вакцинації представлений в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Аналіз вивчення поширеності щеплення від COVID-19 та наявності в анамнезі коронавірусної хвороби до вакцинації (n = 100)

Показник	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	p, $\chi^2$
Кількість щеплених проти COVID-19, n (%)	26 (52,0)	33 (66,0)	p = 0,0001, $\chi^2 = 14,63$
Назва вакцини, n (%):			
- Pfizer	11 (42,3)	19 (57,6)	p = 0,04, $\chi^2 = 4,07$ p $\geq$ 0,05
- Coronovac	7 (26,9)	11 (33,4)	
- AstraZeneca	8 (30,8)	2 (6,0)	p = 0,005, $\chi^2 = 7,79$ p $\geq$ 0,05
- Moderna	-	1 (3,0)	

Продовження таблиці 4.4

Показник	Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 50)	p, $\chi^2$
Скільки разів щеплювався, n (%):			
- 1 раз	7 (26,9)	3 (9,1)	p = 0,059, $\chi^2 = 3,57$ p $\geq$ 0,05 p $\geq$ 0,05
- 2 рази	19 (73,1)	24 (72,7)	
- 3 рази	-	6 (18,2)	
COVID-19 в анамнезі до вакцинації	41 (82,0)	22 (44,0)	p = 0,0001, $\chi^2 = 145,95$
Скільки разів хворіли на COVID-19 до вакцинації:			
- 1 раз	41 (100,0)	21 (95,4)	p $\geq$ 0,05
- 2 рази	-	1 (4,6)	p $\geq$ 0,05

Аналізуючи дані, представлені у таблиці 4.6, з'ясовано, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою у групі порівняння (p = 0,0001;  $\chi^2 = 14,63$ ).

Встановлено, що учасники дослідження надали перевагу чотирьом вакцинам провідних світових виробників: Pfizer, Coronovac, AstraZeneca та Moderna, причому вакциною Pfizer та AstraZeneca скористалася достовірно вища кількість осіб (p = 0,04;  $\chi^2 = 4,07$ ) та (p = 0,005;  $\chi^2 = 7,79$ ) відповідно.

До того ж, встановлено, що переважна більшість учасників дослідження вакцинувалися обраними вакцинами 2 рази як в основній групі (73,1 %), так і в групі порівняння (72,7 %) (p  $\geq$  0,05). Але разом з тим з'ясовано, що неповний цикл щеплення від COVID-19 (вакцинувалися 1 раз) пройшла достовірно вища кількість осіб серед учасників основної групи (p = 0,059;  $\chi^2 = 3,57$ ).

Далі проводили встановлення асоціативних зв'язків між щепленням від COVID-19 та важкістю клінічного перебігу самого вірусно-інфекційного захворювання та ГКС у пацієнтів основної групи (табл. 4.7).



Таблиця 4.7 – Аналіз клінічного перебігу та ускладнень COVID-19 залежно від наявності щеплення у пацієнтів основної групи (n = 50)

Перебіг COVID-19 n (%)	Основна група (n = 50)		p, $\chi^2$
	Щеплені (n = 26)	Нещеплені (n = 24)	
Легкий	4 (15,4)	6 (25,0)	$p \geq 0,05$
Середньої тяжкості	19 (73,1)	12 (50,0)	$p = 0,002, \chi^2 = 9,95$
Тяжкий	3 (11,5)	6 (25,0)	$p = 0,0001, \chi^2 = 31,86$
Ускладнення	12 (46,1)	16 (66,7)	$p = 0,01, \chi^2 = 6,44$
Летальні випадки	1 (3,8)	2 (8,3)	$p \geq 0,05$

Під час аналізу клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів основної групи, було визначено, що перебіг COVID-19 середньої тяжкості достовірно частіше спостерігався у щеплених осіб ( $p = 0,002; \chi^2 = 9,95$ ). Водночас у вакцинованих хворих основної групи достовірно частіше спостерігався тяжкий перебіг COVID-19 ( $p = 0,0001; \chi^2 = 31,86$ ).

Також варто відзначити, що наявність ускладнень була вірогідно поширенішою у невакцинованих пацієнтів ( $p = 0,01; \chi^2 = 6,44$ ).

Щодо вивчення летальності у 30-денний період, з'ясовано, що в групі порівняння летальні випадки були відсутні взагалі, а серед пацієнтів основної групи 30-денна летальність була достовірно вищою і спостерігалася у 3 пацієнтів (6,0%) ( $p = 0,038; \chi^2 = 4,30$ ).

При аналізі 30-денної летальності серед пацієнтів основної групи з урахуванням вакцинації від COVID-19, встановлено, що серед щеплених пацієнтів померла 1 особа (3,8%), а серед нещеплених – 2 (8,3%) ( $p \geq 0,05$ ).

За даними наукових досліджень встановлено, що COVID-19 викликає тромбоемболічні ускладнення, які впливають на прогноз пацієнта з ГКС. Вакцини від COVID-19 значно покращують прогноз щодо перебігу інфекції [64]. Глобальне застосування вакцин проти COVID-19 різко знизило рівень інфікування на SARS-CoV-2 та, як наслідок, тяжкість і смертність від цієї хвороби [46, 72, 105, 122].

В нашому дослідженні з'ясовано, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою у групі порівняння – 66,0% проти 52,0% серед пацієнтів основної групи ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 14,63$ ).

Порівнюючи отримані результати з даними наукових повідомлень польських колег [64], метою яких було оцінити вплив характеристик пацієнтів, зокрема вакцинації проти COVID-19, на періопераційну летальність від ГКС, можна стверджувати, що сама вакцинація та кількість щеплень є незначущими факторами. Вакцинація проти COVID-19 безпосередньо не впливає на періопераційну летальність, а достовірно підвищує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з ГКС.

#### **Висновки до розділу 4**

В результаті дослідження визначено асоціативні зв'язки розвитку СН залежно від ФВ ЛШ після проведення реперфузії та кількості уражених КА.

1. Визначені коефіцієнти OR демонструють асоціативні зв'язки зниження ризику розвитку СН у пацієнтів групи порівняння з односудинними (OR=0,67; 95%CI: 0,06-7,31,  $p = 0,5$ ), двосудинними (OR=0,40; 95%CI: 0,01-10,17,  $p = 0,5$ ) та багатосудинними (OR=0,79; 95%CI: 0,26-2,38,  $p = 0,8$ ) ураженнями ВА за умови ефективної реперфузії.

2. Встановлено асоціативні зв'язки підвищеного ризику розвитку СН для пацієнтів з ГКС при односудинних (OR=4,67; 95%CI: 0,29-90,01,  $p = 0,4$ ) та багатосудинних (OR=3,29; 95%CI: 0,74-16,66,  $p = 0,01$ ;  $\chi^2 = 5,71$ ) ураженнях ВА за умови проведення неефективної ревааскуляризації.

3. З'ясовано, що ризик розвитку СН знижувався у 0,74 раза у пацієнтів підгрупи II порівняно з хворими підгрупи I за умови збільшення скоротливої здатності міокарда в результаті реперфузії (OR=0,74; 95%CI: 0,21-2,64 RR=0,86; 95%CI: 0,50-1,50  $p = 0,8$ ). За умови проведення реперфузії і незмінності ФВ ЛШ визначений коефіцієнт OR вказував, що ризик розвитку СН підвищується у 1,20 рази для пацієнтів підгрупи I (OR=1,20; 95%CI: 0,26-5,56 RR=1,15; 95%CI: 0,40-3,27  $p = 0,9$ ). Встановлено, що у пацієнтів, у яких показник ФВ ЛШ після

проведення реперфузії міокарда зменшився, відбувається підвищення ризику розвитку СН у 1,26 рази у підгрупі I (OR=1,26; 95%CI: 0,29-5,35 RR=1,18; 95%CI: 0,46-3,01  $p = 0,9$ ).

4. Встановлено, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою в групі порівняння ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 14,63$ ).

5. Учасники дослідження надали перевагу вакцинам Pfizer ( $p = 0,04$ ;  $\chi^2 = 4,07$ ) та Astra Zeneca ( $p = 0,005$ ;  $\chi^2 = 7,79$ ), а 72,9 % пацієнтів вибірки пройшли повний курс щеплення.

6. Під час аналізу тяжкості клінічного перебігу COVID-19 залежно від щеплення встановлено, що перебіг середньої тяжкості COVID-19 притаманний вакцинованим пацієнтам основної групи ( $p = 0,002$ ;  $\chi^2 = 9,95$ ), а тяжкий перебіг був достовірно вищим у невакцинованих хворих ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 31,86$ ).

7. Наявність ускладнень була вірогідно вищою серед невакцинованих пацієнтів основної групи ( $p = 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,44$ ), що підвищує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з ГКС.

8. Встановлено, що 30-денна летальність була достовірно вищою у пацієнтів основної групи ( $p = 0,038$ ,  $\chi^2 = 4,30$ ), але не асоціювалася з вакцинацією проти COVID-19.

*Результати дослідження знайшли відображення в наступних наукових публікаціях: [1], [3].*

## РОЗДІЛ 5

### ВИБІР МЕТОДИКИ СТЕНТУВАННЯ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ ЗАЛЕЖНО ВІД КІЛЬКОСТІ ТА ПРОТЯЖНОСТІ ЇХ УРАЖЕННЯ ТА ВІД ВАЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19

Нагадаємо, що учасників дослідження було розподілено на 2 групи – основну та групу порівняння. До основної групи увійшло 50 пацієнтів з ГКС на тлі маніфестації COVID-19, а до групи порівняння – 50 пацієнтів з ГКС без респіраторно-вірусної інфекції.

Завдяки меншій інвазивності та швидкому відновленню пацієнтів, ЧКВ на ВА набуло популярності у реваскуляризації вінцевих судин. Стентування є технічно складним процесом, оскільки ураження часто пов'язані з біфуркаціями ВА, тобто місцями, де їх основний стовбур поділяється на гілки. Тому для забезпечення оптимального кровотоку та зниження частоти виникнення можливих ризиків, таких як рестеноз та тромбоз стентованих сегментів ВА, важливо обрати правильну техніку стентування [5].

Однією з основних причин рецидиву стенокардії є прогресування атеросклерозу, що обумовлене низьким дотриманням пацієнтами медикаментозної терапії. Стентування ВА вимагає високої кваліфікації оператора та потребує обговорення серцевою командою.

Сучасні технології та двостентові стратегії дозволяють ефективно лікувати складні ураження ВА, мінімізуючи ризики для пацієнта.

Нагадаємо, що всім пацієнтам даного дослідження проведені реперфузійні втручання: 78 пацієнтам проведені інтервенційні втручання – ЧКВ, а 22 особам з метою реваскуляризації міокарда виконано КШ. Причому серед 78 осіб, яким виконано ЧКВ, 36 (46,2%) хворих – це пацієнти основної групи і 42 (53,8%) пацієнти – групи порівняння. Детальна характеристика методик ЧКВ та кількості використаних стентів у пацієнтів дослідження представлена у табл. 5.1–5.2.

Таблиця 5.1 – Детальна характеристика методик ЧКВ та кількості використаних стентів (n = 78)

Показник n (%)	Основна група (n = 36)	Група порівняння (n = 42)
Середній вік, роки, M±m	65,4±6,7	61,5±6,9
Інтервенційні втручання	36 (72,0)	42 (84,0)
Середня кількість стентів (варіаційний ряд)	2 (1-2)	2 (1-4)

Також проаналізували кількість ураження ВА за даними ангіографічної картини серед пацієнтів, яким проведені ЧКВ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Аналіз кількості ураження ВА за даними ангіографічної картини серед пацієнтів, яким проведені ЧКВ (n = 78)

Показник n (%)	Основна група (n = 36)	Група порівняння (n = 42)	p, $\chi^2$
Односудинні ураження ВА	12 (33,4)	4 (9,5)	p = 0,0001, $\chi^2 = 14,29$
Двосудинні ураження ВА	7 (19,4)	3 (7,1)	p ≥ 0,05
Багатосудинні ураження ВА	17 (47,2)	35 (83,4)	p = 0,0001, $\chi^2 = 85,00$

Під час кількісного аналізу уражених ВА серед пацієнтів, яким проведені ЧКВ, з'ясовано, що односудинні ураження ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи (p = 0,0001;  $\chi^2 = 14,29$ ), в той час, як частота багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння (p = 0,0001;  $\chi^2 = 85,00$ ).

Наступним кроком нашого дослідження став якісний аналіз локалізації уражень ВА у пацієнтів дослідження (рис. 5.1–5.2, табл. 5.3).

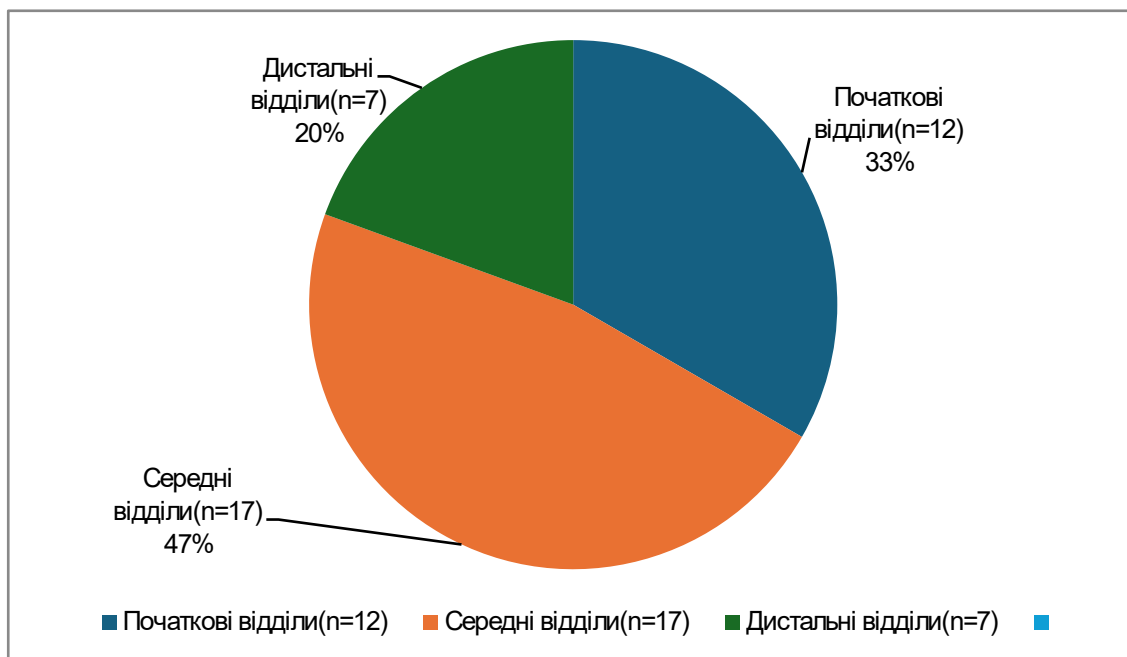


Рисунок 5.1 – Аналіз локалізації уражень ВА у пацієнтів основної групи (n = 36)

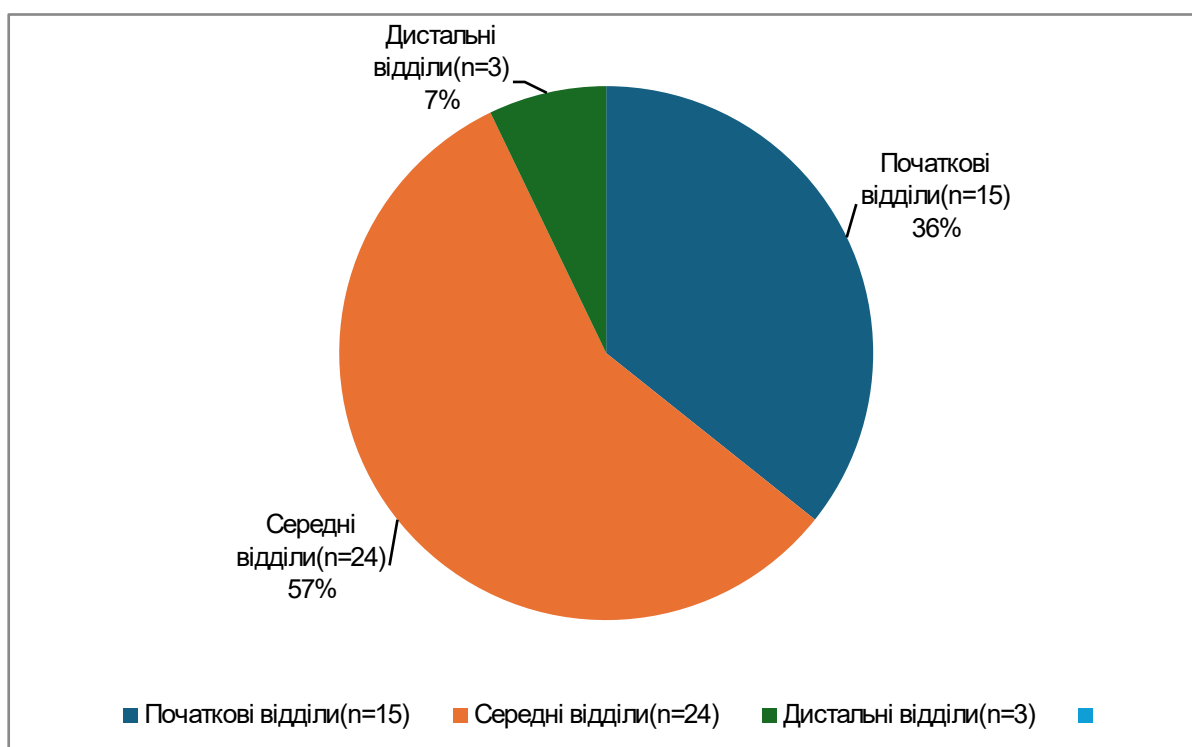


Рисунок 5.2 – Аналіз локалізації уражень ВА у пацієнтів групи порівняння (n = 42)

Таблиця 5.3 – Аналіз локалізації уражень ВА за даними ангіографічної картини (n = 78)

Показник n (%)	Основна група (n = 36)	Група порівняння (n = 42)	p, $\chi^2$
Проксимальні відділи ВА	11 (30,6)	15 (35,7)	$p \geq 0,05$
Середні відділи ВА	17 (47,2)	24 (57,2)	$p \geq 0,05$
Дистальні відділи ВА	8 (22,2)	3 (7,1)	$p = 0,03$ ; $\chi^2 = 4,58$

Аналізуючи отримані результати щодо локалізації уражень ВА, з'ясовано, що ураження проксимальних і середніх відділів КА в групах дослідження були подібними і не характеризувалися статистичною вірогідністю ( $p \geq 0,05$ ). А щодо уражень дистальних відділів ВА, встановлено, що вони достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 4,58$ ). Зазначене підтверджує наявність цитокінового шторму та реакції гіперзапальної відповіді при клінічній маніфестації COVID-19.

Надалі провели аналіз методик, які використовувалися у пацієнтів дослідження залежно від кількості та локалізації уражень ВА (рис. 5.3–5.5).

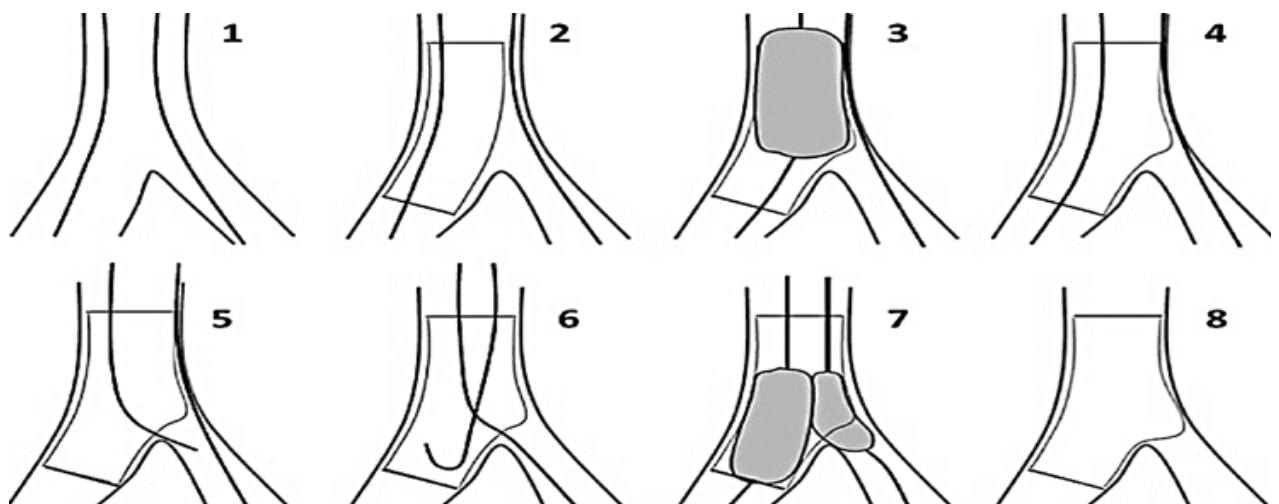


Рисунок 5.3 – Одностентова методика (provisional stenting)

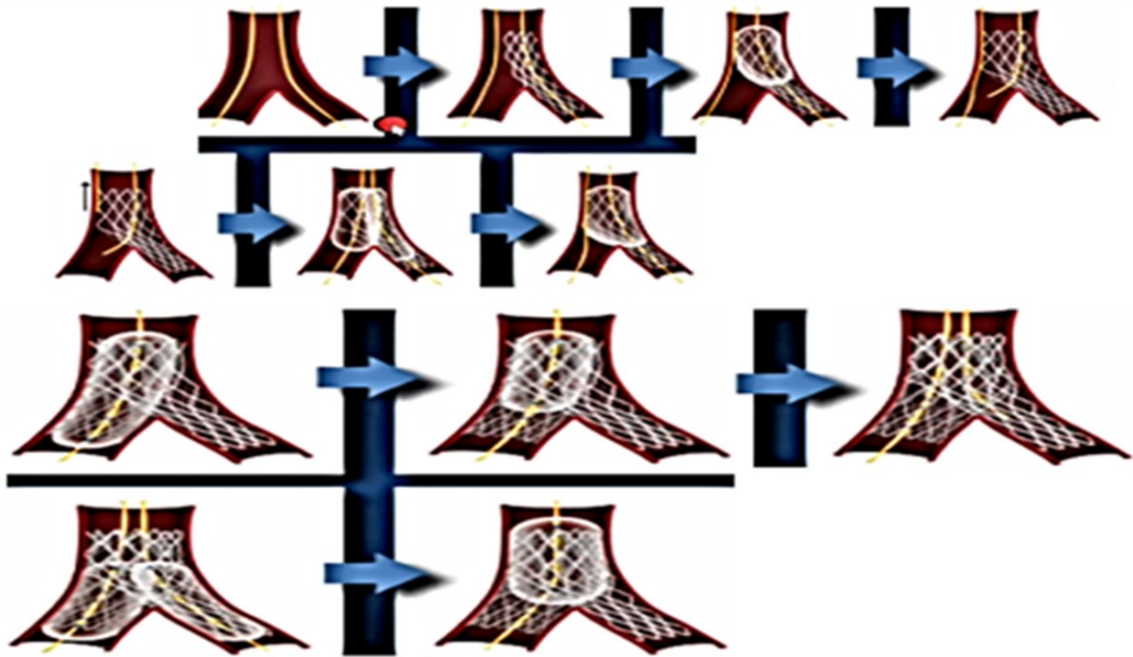


Рисунок 5.4 – Двостентова методика (culotte)

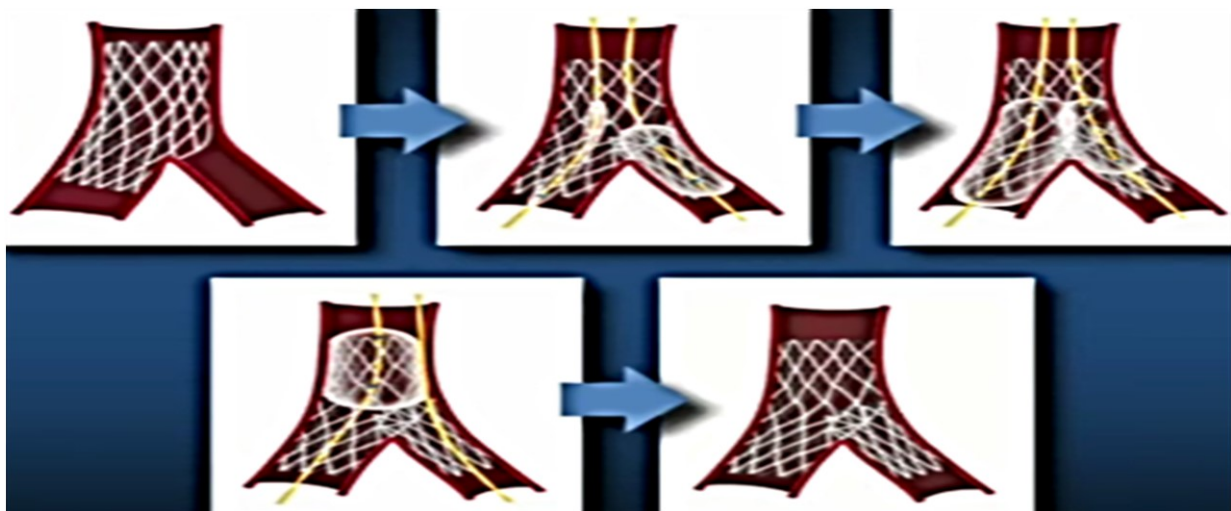


Рисунок 5.5 – Двостентова методика (TAP - T stenting and)

Серед 78 пацієнтів, яким проведені ЧКВ, 31 (39,7%) особі виконані біфуркаційні стентування та 47 (60,3%) прямих стентувань. При аналізі випадків ( $n = 31$ ) біфуркаційних стентувань встановлено, що було проведено:

- 15 (48,4%) Provisional;
- 9 (29,0%) TAP;
- 7 (22,6%) Culotte (рис. 5.6).



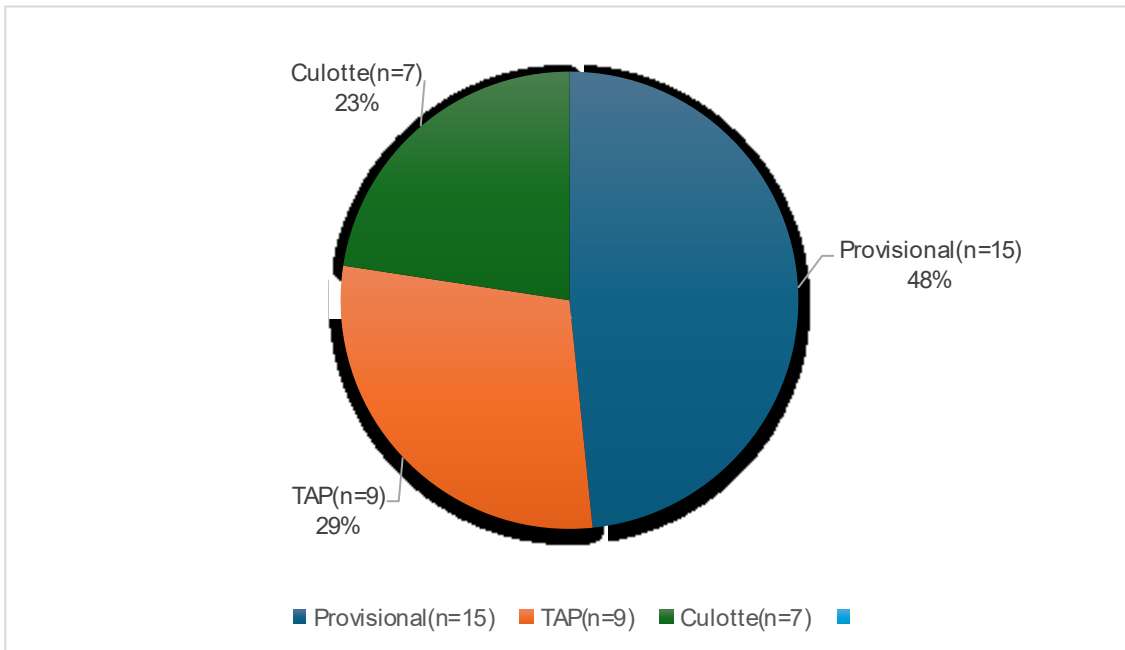


Рисунок 5.6 – Аналіз проведених біфуркаційних ЧКВ (n = 31)

Наступним кроком дослідження став аналіз проведених біфуркаційних ЧКВ (n = 31), під час якого встановлено, що серед біфуркаційних втручань переважала одностентова методика «Provisional», яка мала місце у 48,4% випадків біфуркаційних уражень. Двостентові методики TAP (29,0%) та Culotte (22,6%) застосовувались майже з однаковою частотою при біфуркаційних ураженнях, але TAP дещо переважали. З метою підтвердження вірогідного переважання застосування одностентової методики «Provisional» проведено додатковий порівняльний аналіз (рис. 5.7).

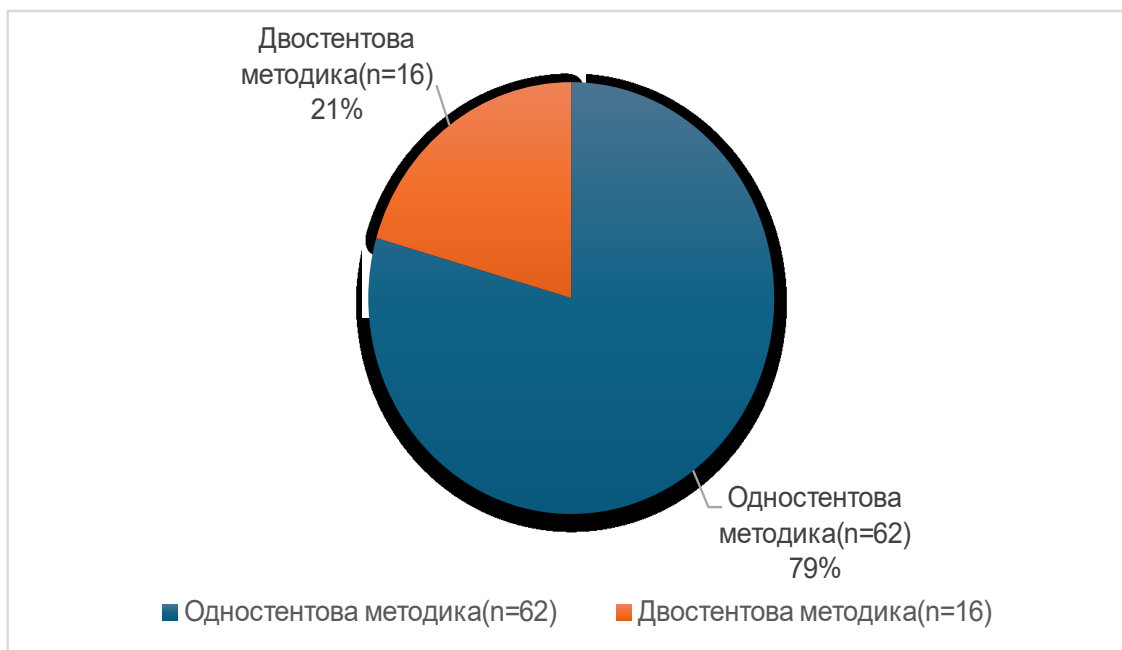


Рисунок 5.7 – Порівняльний аналіз застосування одностентової методики + «Provisional» відносно двостентових методик: «TAP» та «Culotte» (проаналізованих разом)

В результаті проведеного аналізу встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик «TAP» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження. Тобто з'ясовано, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при ГКС не впливала на вибір методики ЧКВ, не збільшувала кількість уражень ВА, а лише впливала на поширення запального процесу на дистальні відділи ВА.

Вищезазначене дозволило нам в процесі даного дослідження створити *технологію* покращення конструкції ендопротеза у стовбурі лівої КА у пацієнтів з ІХС. Метою цієї технології стало створення більшої жорсткості конструкції судинного ендопротеза під час послідовної імплантації у стовбур лівої КА ендопротеза та стент-системи, що забезпечує зміцнення всієї конструкції ендопротеза внаслідок чого зменшується частота виникнення післяопераційних ускладнень, а саме тромбозів та рестенозів.

Суттю даної технології є використання додаткової стент-системи для підсилення конструкції ендопротеза, а саме його радіальної жорсткості у стовбурі лівої КА у пацієнтів з ІХС.

Методика покращення конструкції ендопротеза у стовбурі лівої КА полягає у наступному: під час проведення ендоваскулярного втручання на стовбурі лівої КА у пацієнтів з ІХС проводиться додаткова імплантація стент-системи в попередньо імплантований ендопротез, що посилює радіальну жорсткість та зменшує післяопераційні ризики ускладнень, такі як тромбози та рестенози на стовбурі лівої КА. Таким чином, описана вище технологія застосування двох імплантів (ендопротезів) у стовбурі лівої КА для збільшення радіальної жорсткості дозволяє покращити жорсткість конструкції шляхом проведення послідовної імплантації двох коронарних стентів у стовбур лівої КА, що дає змогу покращити якість та тривалість життя пацієнтів з ІХС, а також зменшити повторні втручання на стовбурі лівої КА. Унікальність технології забезпечує запобігання виникненню раннього рестенозу у стовбурі лівої КА, причому частота рестенозів за умови застосування запропонованої технології зменшується з 8,7% до 1,9%. З метою проведення якісного аналізу отриманих результатів та підтвердження чи спростування даних про підвищене тромбоутворення у пацієнтів під час клінічної маніфестації COVID-19 проведено аналіз результативності ЧКВ, виникнення рестенозів та повторних втручань ЧКВ чи АКШ у пацієнтів даного дослідження (рис. 5.8).

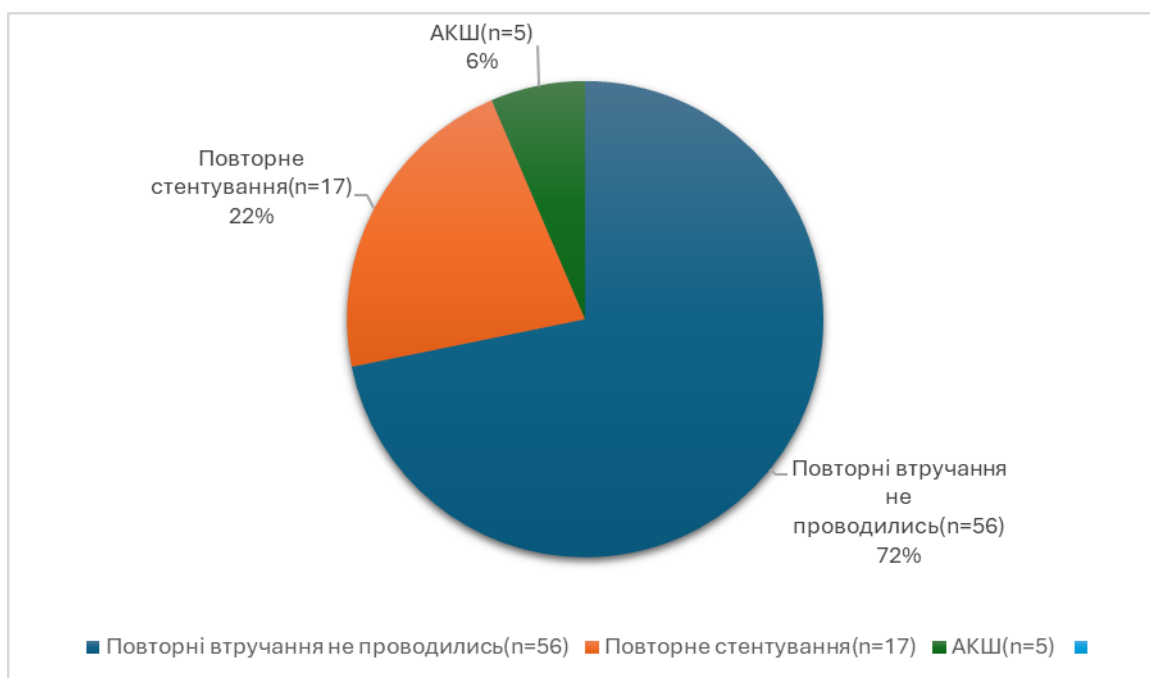


Рисунок 5.8 – Аналіз результативності ЧКВ, виникнення рестенозів та повторних втручань ЧКВ / АКШ у пацієнтів дослідження

В результаті проведеного аналізу встановлено, що ефективність первинних ЧКВ становила 73,1% (56 осіб), у решти 22 осіб (26,9%) були виконані повторні втручання у ранньому післяопераційному періоді – 30-денний термін, а саме: у 17 осіб (21,8%) проведені повторні ЧКВ. Причому у 12 пацієнтів основної групи та 5 осіб групи порівняння ( $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 11,45$ ). Та у 5 осіб (6%) виконано АКШ після ЧКВ через відсутність результативності та виникнення ускладнень.

З'ясовано, що серед 4 пацієнтів, яким проведено АКШ 3 (8,3%) пацієнти основної групи та 1 (2,4 %) пацієнт – групи порівняння ( $p = 0,04$ ;  $\chi^2 = 4,23$ ).

### Висновки до розділу 5

1. Установлено, що правильний вибір методики стентування ВА є ключовим фактором, від якого залежить успіх всієї процедури.

2. Вибір методики втручання повинен бути обумовлений особливостями ураження не лише великих анатомічних структур ВА, але й основної та бокових гілок.

3. З метою досягнення оптимальних безпосередніх та віддалених результатів стентування ВА необхідною умовою є дотримання методології виконання втручання, особливо у пацієнтів, які потребують первинно використання двостентової методики.

4. З'ясовано, що необхідною умовою успішного виконання стентування є використання задовільної внутрішньосудинної візуалізації, оскільки це дозволяє максимально точно підібрати необхідне обладнання та запобігти виникненню ризику рестенозу в стентованому сегменті ВА у віддаленому періоді.

5. З'ясовано, що односудинні ураження ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 14,29$ ), а частота багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 85,00$ ).

6. Установлено, що ураження проксимальних і середніх відділів КА в групах дослідження були подібними і не характеризувалися статистичною вірогідністю ( $p \geq 0,05$ ).

7. Визначено, що ураження дистальних відділів ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 4,58$ ), що вказує на наявність цитокинового шторму та реакції гіперзапальної відповіді під час клінічної маніфестації COVID-19.

8. З'ясовано, що серед 78 пацієнтів, яким проведені ЧКВ у 39,7% осіб виконані біфуркаційні стентування, а у 60,3% – прямі стентування.

9. Серед випадків біфуркаційних стентувань переважала одностентова методика «Provisional», яка мала місце у 48,4% випадків біфуркаційних уражень, а двостентові методики TAP (29,0 %) та Culotte (22,6 %) застосовувалися майже з однаковою частотою.

10. Встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик «TAP» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження.

11. З'ясовано, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при ГКС не впливала на вибір методики ЧКВ, не збільшувала кількість уражень ВА, а лише впливала на поширення запального процесу на дистальні відділи ВА.

12. У пацієнтів з біфуркаційними ураженнями стовбура лівої вінцевої артерії напрацьовано методику покращення конструкції ендопротеза у її стовбурі, на яку оформлено технологію (Державний реєстраційний номер 0623U000160).

13. Проаналізовано ефективність ЧКВ, яка становила 73,1%, У решти 26,9% були виконані повторні втручання у ранньому післяопераційному періоді: у 17 осіб (21,8%) повторні ЧКВ та у 5 осіб (6%) виконано АКШ.

14. Установлено, що повторні ЧКВ достовірно частіше траплялися серед пацієнтів основної групи ( $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 11,45$ ), як і випадки АКШ ( $p = 0,04$ ;  $\chi^2 = 4,23$ ).

*Результати дослідження знайшли відображення в технології «Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця». Державний реєстраційний номер: 0623U000160].*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У грудні 2019 року у місті Ухань з'явилися випадки COVID-19 спричинені, як з'ясувалося пізніше, РНК-вмісним вірусом SARS-CoV-2, а 27 лютого 2020 року було оголошено національну пандемію [121, 141].

Пандемія COVID-19, яка охопила увесь світ у 2020 році, спричинена зараженням вірусом SARS-CoV-2, призвела до загрозливої кількості інфекцій і летальних випадків у всьому світі [139], а також до неперерахованих руйнівних подій для світової громадської охорони здоров'я, оскільки вона вразила понад 200 країн, кількість смертей в яких перевищила 1,5 мільйона осіб [107].

Віруси SARS-CoV-2 представляють сімейство одноланцюгових РНК-вірусів, вкритих оболонкою. Дані віруси широко поширені серед людей і тварин і викликають в них гострі та хронічні захворювання [134].

Пандемія COVID-19 призвела до швидких змін у розподілі ресурсів у системі охорони здоров'я та створила безпрецедентне навантаження на неї в усьому світі. Насамперед проблема полягала в забезпеченні надання медичних послуг для пацієнтів з респіраторними захворюваннями, викликаними SARS-CoV-2, і невідкладними неінфекційними хворобами, при цьому потрібно було дотримуватися санітарно-гігієнічних вимог, що обмежують передачу вірусу.

COVID-19 – це інфекційне, надзвичайно контагіозне вірусне захворювання, що спричиняється вірусом SARS-CoV-2, вражає переважно легені, але потенційно може призвести до ГРДС [44]. Незважаючи на те, що COVID-19 безпосередньо вражає легені, у 10–30% випадків ця вірусна хвороба пов'язана із ССЗ. Встановлено, що наявність ураження міокарда у пацієнтів з COVID-19 має місце у 7–36% випадків [70].

Незважаючи на те, що основний патогенетичний вплив COVID-19 на ССС та розвиток СН залишається до кінця нез'ясованим, на сьогодні існує декілька гіпотез про можливі механізми, включаючи дисбаланс постачання кисню, безпосереднє ушкодження вірусними клітинами ендотелію, системну запальну реакцію, опосередковану цитокінами, мікросудинний тромбоз та ендотеліальну

дисфункцію [85]. Важкий гіпоксичний стан у поєднанні з іншими синдромами, про які часто повідомляють при COVID-19, а саме сепсисом, тахіаритміями, анемією, гіпотензією та шоком, може спричинити пошкодження міокарда через невідповідність між надходженням і потребою у забезпеченні киснем та призвести до ІМ [98]. При ІМ STEMI кожна 10-хвилинна затримка реперфузії призводить до додаткових 0,34 смертей на 100 пацієнтів, які отримували ЧКВ, зростаючи до 3,34 додаткових смертей на 100 пацієнтів, які отримували ЧКВ з гемодинамічною нестабільністю [113].

Вважається, що повітряно-крапельний шлях є основним шляхом передачі вірусу SARS-CoV-2. Поверхня білка вірусу SARS-CoV-2 використовує свій рецептор-зв'язуючий домен для опосередкування взаємодії з ACE2 після активації білка, що відповідає за адгезію білка ферментом – трансмембранною протеазою серину 2, яка знаходиться в альвеолярних клітинах типу II, і дозволяє входити в клітину господаря [124]. Описано локалізацію ACE2 в міокарді, що свідчить про можливе пряме інфікування вірусом SARS-CoV-2 серця. ACE2 і TMPRSS2 експресуються в епітеліальних ділянках легенів та шкіри, тоді як інші молекули, що можуть брати участь в інвазії SARS-CoV-2, такі як CD147, циклофіліни, CD26 і споріднені молекули, експресуються в епітелії та в імунокомпетентних клітинах [92].

Крім того, фермент ACE2 виконує низку завдань, однією з яких є розщеплення брадикініну: біоактивного кініну, який утворюється шляхом кініногену. Зв'язуючись із рецептором брадикініну 1, підвищені рівні брадикініну, особливо в контексті COVID-19, призводять до тяжкого пошкодження легенів, запалення та набряку легенів, підвищення коагуляції, артеріальної гіпертензії та гіпертрофії серця, що є притаманними ознаками хворих на COVID-19 [116]. До того ж, коли рівень ACE2 знижується, концентрація ангіотензину II зростає, що посилює його дію на рецептор ангіотензину II типу 1: компонент клітинної мембрани, який з'єднується з рецептором білка G. Коли білок G взаємодіє з ангіотензином II, він викликає серію клітинних реакцій, найважливішою з яких є вазоконстрикція. У цьому випадку відбувається



дисбаланс РААС, порушується функція легень, що призводить до утворення набряку та пошкодження ендотелію капілярів [57, 67, 71].

Цитокінетичний шторм, що спостерігається у пацієнтів із тяжкими формами COVID-19, означає пряму міокардіальну токсичність та/або ішемію міокарда через кисневий дисбаланс міокарда[44].

Інвазія вірусу SARS-CoV-2 у клітини ушкоджує ендотелій судин, після чого відбувається розрив атеросклеротичної бляшки, що є попередником коагуляції та неминуче призводить до тромбоутворення[87].

COVID-19 також супроводжується підвищеними рівнями D-димеру, фібриногену, фактора коагуляції VIII і фактора фон Віллебранда, що свідчить про підвищену частоту тромбозу при даній хворобі. Це може мати прояви у вигляді МІ, ТЕЛА або ГКС[120]. Підвищені значення D-димеру корелюють із тяжкістю перебігу COVID-19 та смертністю в перші 28 днів хвороби [90]. ІМ з елевацією сегмента ST виникає як наслідок диспропорції між доступністю та споживанням кисню [60]. А стан гіпоксемії, що є характерним для клінічного перебігу респіраторної інфекції, може обумовлювати невідповідність між надходженням і потребою у кисні, й таким чином обумовлювати ГКС [33].

Взаємодія між вірусом SARS-CoV-2 і ССС є двосторонньою. Це обумовлено наявністю у великої кількості людей ХСК, які стають декомпенсованими та вимагають ургентної допомоги під час клінічної маніфестації COVID-19. До того ж, сам вірус SARS-CoV-2 може спричинити ураження серця та потенціювати виникнення ускладнень з боку ССС у вигляді формування СН. З'ясовано, що пацієнти, інфіковані на COVID-19 мають певні асоціації з наявними ХСК у 10–30% випадків [37, 59].

До невідкладних неінфекційних станів належать всі ХСК, лівова частка яких представлена ГКС. У пацієнтів з COVID-19 на тлі його клінічної маніфестації наявно багато повідомлень про ГКС, які можуть впливати на клінічний перебіг як COVID-19, так і самого ГКС, обумовлюючи ускладнення і смертність пацієнтів [115].

ГКС є поширеним гострим захворюванням, при якому забезпечення швидкої діагностики та лікування знижує смертність і захворюваність.

Середовище пандемії COVID-19 вплинуло на лікування ГКС на кожному кроці – від звернення пацієнта до госпіталізації та лікування. Опубліковано звіти з багатьох країн світу, в яких йдеться про зменшення обсягів проявів ГКС до 50% під час пандемії COVID-19 [27, 38, 74]. У зазначених звітах також повідомлялося про значні затримки від появи симптомів ГКС до часу проведення реперфузії [119, 123]. Крім того, у пацієнтів з важким клінічним перебігом COVID-19 під час діагностики часто виявляють зниження кількості тромбоцитів, більш високі рівні фактора Віллебранда, тканинного фактора та подовження протромбінового часу, що відображає протромботичний індекс [115]. Активація COVID-19 тканинного фактора, фактора Віллебранда, тромбоксану та інгібітору активатора плазміногену-1 впливає на протромботичний статус. Крім того, ендотеліальні клітини генерують аніони супероксиду, який провокує посилення локального окислювального стресу та ET-1, що впливає на баланс вазодилататора/вазоконстриктора, обумовлюючи агрегацію тромбоцитів [16]. Через вищезазначені патогенетичні механізми викликало занепокоєння те, що кількість пацієнтів з ХСК, які мали симптоми ГКС, не звернуться до лікарні вчасно, що потенційно призведе до гірших результатів через повторний ІМ, зупинку серця, зниження відновлення міокарда і підвищить летальність під час пандемії COVID-19 [102].

Тому оптимальне лікування пацієнтів із ГКС і COVID-19 є складною задачею не тільки з клінічної точки зору. Необхідно передбачити складнощі в логістиці та ізоляції пацієнтів. Глибоке розуміння патофізіології ГКС має надати нові ідеї терапевтичної перспективи для пацієнтів з COVID-19 із високим серцево-судинним ризиком.

Наявні науково обґрунтовані відомості, що пацієнти з COVID-19 із граничним значенням черезшкірного насичення киснем (SpO<sub>2</sub>) без кисневої терапії мають достовірно вищу частоту пошкоджень міокарда [4]. Також до можливих механізмів розвитку ГКС під час клінічної маніфестації COVID-19

належить емболія КА (до 3,0 %) та ФП, яка підвищує ймовірність розвитку ГКС вдвічі [4]. Також наявні наукові повідомлення про випадки ГКС внаслідок спонтанної дисекції КА та тромбозу стента, що можливо усунути лише задовільною реперфузією шляхом екстреного виконання операції КШ після неефективності ЧКВ у пацієнтів з COVID-19 [6, 23, 52]. Хоча наразі невелика кількість досліджень або окремих випадків продемонструвала кореляцію виникнення ГКС з інтервенційними ЧКВ під час COVID-19, зазначається, що фактична частота цих ускладнень може бути значно вищою.

Взаємодія між системами SARS-CoV-2 і ССЗ є двосторонньою, це обумовлено наявністю у великої кількості людей ССЗ під час клінічної маніфестації COVID-19. З'ясовано, що такі пацієнти мають гірші результати лікування. До того ж, сам вірус SARS-CoV-2 може спричинити ураження серця та потенціювати виникнення ускладнень з боку ССС.

Діагностика і лікування пацієнтів з COVID-19 та ГКС є важким викликом для лікарів. На практиці часто буває, що наявність змішаних симптомів через поєднання COVID-19 і ГКС, а також наявність інших захворювань призводять до неспецифічних змін на ЕКГ і навіть обумовлюють підвищення рівня сТп, створюючи діагностичні дилеми під час діагностики ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19.

Враховуючи високий ризик виникнення ішемії міокарда, а також ризик ускладнень у даної групи хворих, першочергово слід дотримуватися співвідношення користь-ризик від лікування пацієнтів з ГКС під час маніфестації COVID-19. Через несвоєчасність надання медичної допомоги, а саме забезпечення реперфузії судин серця, можуть виникати ускладнення при лікуванні ГКС та підвищуватися летальність.

Отже, надання невідкладної допомоги пацієнтам з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19 є актуальною проблемою, що обумовило мету даного дослідження.

Мета дослідження полягала у визначенні факторів, які сприяють підвищенню ефективності інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19.

Завдання дослідження, обумовлені поставленою метою, передбачали:

1. На основі аналізу одноцентрового проспективного клінічного дослідження з ретроспективним субаналізом вивчити особливості розвитку та перебігу коронавірусної хвороби у осіб з ГКС;
2. Провести аналіз оперативних втручань при ГКС з COVID-19 для обрання оптимальної тактики реваскуляризації;
3. Порівняти дані виживаності пацієнтів після інтервенційного втручання при ГКС в умовах COVID-19 та без вірусної інфекції;
4. Вивчити результати раннього післяопераційного лікування пацієнтів з ГКС, ускладненим COVID-19;
5. Розробити тактику вибору методики інтервенційного лікування хворих ГКС в умовах COVID-19.

У дослідження увійшли пацієнти з ГКС ( $n = 100$ ) як чоловічої ( $n = 64$ ), так і жіночої статі ( $n = 36$ ), яким провели реперфузійні втручання на міокарді. Віковий діапазон учасників даної вибірки коливався від 33 до 93 років, середній вік склав  $63,5 \pm 4,8$  року.

Для забезпечення мети дослідження учасників було розподілено на дві групи за принципом наявності COVID-19. До основної групи увійшло ( $n = 50$ ) пацієнтів з ГКС на тлі маніфестації COVID-19, а до групи порівняння ( $n = 50$ ) – пацієнти з ГКС без респіраторно-вірусної інфекції з негативним результатом ПЛТ. Учасників основної групи додатково розподілено на дві підгрупи за принципом наявності підтвердженого діагнозу COVID-19 на момент госпіталізації. До підгрупи I основної групи ( $n = 21$ ) увійшли пацієнти у яких на момент госпіталізації був наявний та підтвержений тестом ПЦР COVID-19. До підгрупи II основної групи ( $n = 29$ ) включені пацієнти з ГКС у яких під час госпіталізації клінічні ознаки COVID-19 були відсутні, а інфікування відбулося в стаціонарі.

Проаналізовано основні скарги, які висловлювали пацієнти під час госпіталізації до стаціонару. Встановлено, що частота найпоширеніших скарг була подібною серед учасників основної групи та групи порівняння ( $p \geq 0,05$ ). Виключенням стали скарги на періодичні болі в області серця та наявність ПРС, які достовірно частіше висловлювали пацієнти групи порівняння ( $\chi^2 = 9,06$ ;  $p = 0,003$ ) та ( $\chi^2 = 5,23$ ;  $p = 0,02$ ) відповідно.

Також проаналізовані частоти найпоширеніших скарг, які висували учасники підгруп основної групи, встановлені достовірні різниці у: частоті періодичного ангінозного болю, яка була вищою в підгрупі I, ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2=15,39$ ); ПРС достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів підгрупи I, ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2=21,75$ ); периферичні набряки, зустрічалися достовірно менше у хворих з підгрупи II порівняно з підгрупою I, ( $p = 0,04$ ,  $\chi^2=4,16$ ).

Також проаналізовано середній час від появи факультативних скарг, притаманних ГКС, до проведення реперфузійних втручань. В результаті з'ясовано, що частка осіб, яким проведено реперфузію у термін до 6 годин від початку ангінозного болю, була достовірно вищою серед учасників групи порівняння, тобто пацієнтів з ГКС без COVID-19 ( $\chi^2 = 67,22$ ;  $p = 0,0001$ ). З'ясовано, що середній час від початку болю до проведення ЧКВ становив 5,3 години і був на 0,9 години тривалішим серед пацієнтів основної групи (ГКС + COVID-19), що, на нашу думку, безпосередньо пов'язано з дотриманням протиепідемічних заходів у пацієнтів з COVID-19. Щодо встановлення кількості пацієнтів, які були доставлені до спеціалізованого кардіохірургічного стаціонару у термін понад 6 годин, встановлено, що в основній групі частота осіб, яким проведено реперфузію через понад 6 годин, була достовірно вищою ( $\chi^2 = 8,23$ ;  $p = 0,004$ ).

Вивчено середню тривалість стаціонарного лікування і з'ясовано, що вона становила в даній вибірці 11,4 доби та була на 1,8 доби вищою у пацієнтів основної групи ( $p \geq 0,05$ ).

З'ясовано, що найпоширенішими факторами ризику, які корелюють із важчою клінічною картиною та підвищенням смертності від COVID-19, є: вік

пацієнтів, чоловіча стать, ЦД II типу, наявність в анамнезі ССЗ, АГ, хронічна хвороба нирок та ХОЗЛ [12, 39, 45, 51, 95]. Літній вік, ожиріння та ЦД II типу не є єдиними предикторами ризику тяжкості інфекції COVID-19, їх патогенетичний вплив також асоціюється з розвитком і важкістю клінічного перебігу ССЗ у загальній популяції. Тому наступним кроком нашого дослідження стало вивчення частоти супутньої патології у пацієнтів з ГКС та її впливу на інтервенційне лікування під час пандемії COVID-19.

Аналіз поширеності супутньої патології, яка патогенетично пов'язана з тромбоутворенням та підвищує ризик важкого перебігу, розвитку ускладнень як при ГКС, так і під час маніфестації COVID-19, показав, що частота ЦД II типу була достовірно вищою серед пацієнтів основної групи ( $\chi^2 = 9,84$ ;  $p = 0,002$ ); частота АГ була подібною ( $p \geq 0,05$ ); частота ПРС достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів основної групи ( $\chi^2 = 5,23$ ;  $p = 0,02$ ); частота ІМ була дещо вищою серед пацієнтів основної групи, але не характеризувалася вірогідністю ( $p \geq 0,05$ ); а от частота ожиріння була достовірно вищою в групі порівняння ( $\chi^2 = 10,17$ ;  $p = 0,001$ ).

При кількісному аналізі уражених ВА з'ясовано, що односудинні та двосудинні їх ураження достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $\chi^2 = 21,10$ ;  $p = 0,0001$ ) та ( $\chi^2 = 4,73$ ;  $p = 0,03$ ) відповідно. А частота багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння ( $\chi^2 = 129,29$ ;  $p = 0,0001$ ). Визначені достовірні відмінності, на нашу думку, вказують на те, що у пацієнтів основної групи ураження ВА було ініційовано запальним інфекційним процесом, викликаним вірусом SARS-CoV-2.

З метою перевірки даної гіпотези були визначені асоціативні зв'язки кількості уражень ВА з наявністю супутньої патології за допомогою розрахунку коефіцієнту OR. Встановлено, що наявність наступної супутньої патології підвищувала ризик односудинних уражень ВА у пацієнтів основної групи:

- ЦД II типу (OR = 2,50;  $p = 0,007$ );
- АГ (OR = 3,51;  $p = 0,02$ );
- ПРС (OR = 2,18;  $p = 0,02$ );

- ІМ (OR = 2,19; p = 0,03).

Таким чином, з'ясовано, що фактором, який підвищував ризик виникнення двосудинних уражень ВА у пацієнтів з ГКС+COVID-19 достовірно був ЦД II типу (OR = 2,17; p = 0,04).

Встановлено, що при багатосудинних ураженнях ВА наявність супутньої патології (ЦД II типу, АГ, ПРС, ІМ та ожиріння) під час маніфестації COVID-19 не підвищувала ризик ГКС, про що свідчать розраховані коефіцієнти OR та RR:

- ЦД II типу (OR = 0,66; RR = 0,83);
- АГ (OR = 0,23; RR = 0,81);
- ПРС (OR = 0,61; RR = 0,81);
- ІМ (OR = 0,52; RR = 0,74);
- ожиріння (OR = 0,35; RR = 0,64).

В результаті аналізу наявності супутньої патології (ЦД II типу, АГ, ПРС, ІМ та ожиріння) у пацієнтів основної групи та групи порівняння з'ясовано, що частота ЦД II типу та ПРС була достовірно вищою серед пацієнтів основної групи. Також встановлено, що наявність ЦД II типу, АГ, ПРС та ІМ достовірно підвищували ризик односудинних та двосудинних уражень КА у пацієнтів з основної групи (ГКС+COVID-19).

В результаті вивчення поширеності супутньої патології встановлено ризики, які корелювали з кількістю ураження ВА. Встановлено, що наявність ЦД II типу, АГ, ПРС та ІМ достовірно підвищує ризик односудинних уражень ВА у пацієнтів основної групи, в той час як визначені коефіцієнти OR для ЦД II типу, ПРС та ІМ вказують на підвищений ризик розвитку ГКС на тлі COVID-19 з двосудинними ураженнями ВА.

При аналізі 30-денної виживаності пацієнтів даного дослідження встановлено, що вона становила 98,0%. Летальні випадки мали місце у 2 осіб основної групи (ГКС+COVID-19) з підгрупи I – 1 випадок та з підгрупи II – 1 випадок, що становило 4,0% від кількості пацієнтів основної групи та 2,0% – основної вибірки.

При ретельному розгляді причин, що призвели до летальних наслідків, з'ясовано, що два летальні випадки відбулися після ЧКВ на 16 та 23 день стаціонарного лікування. Також з'ясовано, що померлим пацієнтам проведено реперфузію у термін понад 6 годин від початку проявів ГКС.

При статистичній обробці отриманих даних встановлено, що 30-денна виживаність пацієнтів з ГКС та COVID-19 достовірно залежала від своєчасності звернення за медичною допомогою, вчасності/затримки реперфузії та наявності COVID-19.

Визначено коефіцієнт OR, який вказує, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій зростає у понад 3 рази (OR = 3,30; 95%CI: 1,21 - 9,14,  $p = 0,016$ ,  $\chi^2 = 5,76$ ).

Також було ретроспективно визначено коефіцієнт OR у померлих пацієнтів, який показав, що ризик настання летальних подій у них був у 2,56 рази вищий порівняно з пацієнтами основної групи, яким також проведено реперфузію у термін понад 6 годин.

Для вивчення асоціативних зв'язків між дисфункцією ЛШ та розвитком СН у пацієнтів з ГКС та COVID-19 були проаналізовані дані Ехо-КГ: ФВ ЛШ до та після оперативного лікування, КДО, КСО, а також здійснено статистичне порівняння цих показників у групах дослідження. Аналізуючи ФВ ЛШ при госпіталізації, встановлено, що вона була вищою на 2,4% серед пацієнтів основної групи, але не характеризувалася достовірністю різниці ( $p \geq 0,05$ ). Також з'ясовано, що у пацієнтів основної групи після проведення реперфузії ФВ ЛШ у середньому зросла на 1,2% порівняно з її значенням до реперфузії ( $p \geq 0,05$ ). Водночас у пацієнтів групи порівняння середні значення ФВ ЛШ до та після реперфузії не змінилися. А середні значення КДО та КСО були подібними в групах дослідження ( $p \geq 0,05$ ). В результаті проведення порівняльного аналізу значень ФВ ЛШ після реперфузії з'ясовано, що ФВ ЛШ збільшилася у 52,0% пацієнтів основної групи та у 48,0% осіб групи порівняння, що безпосередньо вказує на ефективність проведеного хірургічного та ендоваскулярного лікування.



Визначений коефіцієнт OR вказує на зниження ризику розвитку СН у 0,85 раза у пацієнтів групи порівняння за умови збільшення скоротливої здатності міокарда шляхом проведення ефективної реперфузії (OR = 0,85; 95%CI: 0,36 - 2,01 RR = 0,92; 95%CI: 0,62 - 1,37, p = 0,8).

Установлена кількість осіб у групах дослідження, в яких після проведення реперфузії показники ФВ ЛШ залишилися без змін, їх частота становила 22,0% в основній групі та 18,0% у групі порівняння ( $p \geq 0,05$ ). При визначенні коефіцієнта OR з'ясовано, що за умови незмінності показників ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН зменшується у 0,78 раза для пацієнтів групи порівняння (OR = 0,78; 95%CI: 0,26 - 2,31 RR = 0,82; 95%CI: 0,37 - 1,80, p = 0,8).

Встановлено, що у хворих, у яких показник ФВ ЛШ після проведення хірургічних втручань, спрямованих на забезпечення реперфузії міокарда, зменшився, вказує на підвищення ризику розвитку СН у 1,47 раза у пацієнтів групи порівняння (OR = 1,47; 95%CI: 0,57 - 3,79 RR = 1,31; 95%CI: 0,71 - 2,40 p = 0,5).

Також проведено порівняльний аналіз значень ФВ ЛШ в залежності від ефективності реперфузії в підгрупах пацієнтів основної групи. Встановлено, що значення ФВ ЛШ після реперфузії в підгрупах основної групи збільшилася у 47,6% пацієнтів підгрупи I та у 55,2% осіб підгрупи II, що вказує на ефективність проведеного ЧКВ, а визначена різниця між підгрупами показує більшу клінічну важкість пацієнтів підгрупи I.

Визначений коефіцієнт OR вказує на зниження ризику розвитку СН у 0,74 раза у пацієнтів підгрупи II порівняно з хворими підгрупи I за умови збільшення скоротливої здатності міокарда шляхом проведення ефективної реперфузії (OR=0,74; 95%CI: 0,21-2,64 RR=0,86; 95%CI: 0,50-1,50 p = 0,8).

Установлена кількість осіб в підгрупах основної групи дослідження, в яких після проведення реперфузії показники ФВ ЛШ залишилися без змін, їх частота становила 23,8% в підгрупі I та 20,7% в підгрупі II, ( $p \geq 0,05$ ).

При визначенні коефіцієнта OR з'ясовано, що за умови незмінності показників ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН підвищується у 1,20 рази

для пацієнтів підгрупи I (OR=1,20; 95%CI: 0,26-5,56 RR=1,15; 95%CI: 0,40-3,27 p = 0,9).

Встановлено, що у пацієнтів, у яких показник ФВ ЛШ після проведення хірургічних втручань, спрямованих на забезпечення реперфузії міокарда, зменшився, відбулося підвищення ризику розвитку СН у 1,26 рази у підгрупі I (OR=1,26; 95%CI: 0,29-5,35 RR=1,18; 95%CI: 0,46-3,01 p = 0,9).

При кількісному аналізі уражених ВА з'ясовано, що односудинні та двосудинні ураження ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $\chi^2 = 21,10$ ; p = 0,0001) та ( $\chi^2 = 4,73$ ; p = 0,03) відповідно. А частота багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння ( $\chi^2 = 129,29$ ; p = 0,0001).

При проведенні аналізу взаємозв'язку кількості ураження ВА та ФВ ЛШ після реперфузії за допомогою визначення коефіцієнтів OR з'ясовано: в групі з односудинними ураженнями ВА після ефективною реперфузії визначений коефіцієнт OR продемонстрував асоціацію зі зниженням ризику розвитку СН у 0,67 рази у пацієнтів групи порівняння порівняно з пацієнтами основної групи. А при зниженні ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН асоціюється з її підвищеним розвитком у 4,67 рази у хворих групи порівняння.

У групі пацієнтів з двосудинними ураженнями ВА після проведення реваскуляризації міокарда й збільшення показника ФВ ЛШ, ризик розвитку СН асоціювався зі зменшенням у 0,4 рази для хворих групи порівняння.

У хворих з багатосудинними ураженнями ВА за умови збільшення ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН знижувався у 0,79 рази у пацієнтів групи порівняння. При незмінених показниках ФВ ЛШ ризик розвитку СН знижувався у 0,5 рази для хворих групи порівняння. А при зниженні ФВ ЛШ і, відповідно, зниженні скоротливої здатності міокарда ризик розвитку СН збільшувався у 3,29 рази для пацієнтів групи порівняння (OR = 3,29; 95%CI: 0,74 - 16,66 RR = 2,58; 95%CI: 0,81 - 8,18 p = 0,01;  $\chi^2 = 5,71$ ).

Визначені коефіцієнти OR демонструють асоціативні зв'язки зниження ризику розвитку СН у пацієнтів групи порівняння з односудинними (OR = 0,67; 95%CI: 0,06 - 7,31, p = 0,5); двосудинними (OR = 0,40; 95%CI: 0,01 - 10,17, p = 0,5)

та багатосудинними (OR = 0,79; 95%CI: 0,26 - 2,38, p = 0,8) ураженнями ВА за умови ефективної реперфузії. Встановлено асоціативні зв'язки підвищеного ризику розвитку СН для пацієнтів з ГКС при односудинних (OR = 4,67; 95%CI: 0,29 - 90,01, p = 0,4) та багатосудинних (OR = 3,29; 95%CI: 0,74 - 16,66, p = 0,01;  $\chi^2 = 5,71$ ) ураженнях ВА за умови проведення неефективної реваскуляризації.

Наступним кроком нашого дослідження стало встановлення впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення ГКС. Аналізуючи дані щодо наявності щеплення з'ясовано, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою у групі порівняння ( $\chi^2 = 14,63$ ; p = 0,0001). Також встановлено, що учасники дослідження надали перевагу чотирьом вакцинам провідних світових виробників: Pfizer, Coronovac, AstraZeneca та Moderna, причому вакциною Pfizer та AstraZeneca скористалася достовірно вища кількість осіб ( $\chi^2 = 4,07$ ; p = 0,04) та ( $\chi^2 = 7,79$ ; p = 0,005) відповідно. Встановлено, що переважна більшість учасників дослідження вакцинувалася обраними вакцинами 2 рази як в основній групі (73,1%), так і в групі порівняння (72,7%) (p  $\geq$  0,05). Разом з тим з'ясовано, що неповний цикл щеплення від COVID-19 (вакцинувалися 1 раз) пройшла достовірно вища кількість осіб серед учасників основної групи ( $\chi^2 = 3,57$ ; p = 0,059).

Наступним кроком нашого дослідження стало з'ясування наявності асоціативних зв'язків між щепленням від COVID-19 та важкістю клінічного перебігу самого вірусно-інфекційного захворювання та ГКС у пацієнтів основної групи. Визначено, що у пацієнтів основної групи перебіг COVID-19 середньої тяжкості достовірно частіше спостерігався серед щеплених хворих ( $\chi^2 = 9,95$ ; p = 0,002). В той час як у невакцинованих хворих основної групи достовірно частіше спостерігався тяжкий перебіг COVID-19 ( $\chi^2 = 31,86$ ; p = 0,0001). Також слід зазначити, що наявність ускладнень була вірогідно поширенішою у невакцинованих пацієнтів ( $\chi^2 = 6,44$ ; p = 0,01).

Щодо вивчення летальності у 30-денний період, з'ясовано, що в групі порівняння летальні випадки були відсутні взагалі, а серед пацієнтів основної групи 30-денна летальність була достовірно вищою і спостерігалася у 3 пацієнтів

(6,0%) ( $\chi^2 = 4,30$ ;  $p = 0,038$ ). При аналізі 30-денної летальності серед пацієнтів основної групи з урахуванням вакцинації від COVID-19 встановлено, що серед щеплених пацієнтів померла 1 особа (3,8%), а серед нещеплених – 2 (8,3 %) ( $p \geq 0,05$ ).

Таким чином, встановлено, що вакцини від COVID-19 значно покращують прогноз щодо перебігу інфекції [64]. Глобальне застосування вакцин проти COVID-19 різко знизило рівень інфікування на SARS-CoV-2 та, як наслідок, тяжкість і смертність від цієї хвороби [46, 72, 105, 122].

Під час аналізу проведених ЧКВ, а саме методик, які застосовувалися у пацієнтів нашого дослідження, встановлено, що правильний вибір методики стентування ВА є ключовим фактором, від якого залежить успіх всієї процедури. Цей успіх обумовлено особливостями ураження не лише великих анатомічних структур ВА, але й бокових гілок ВА. З'ясовано, що необхідною умовою успішного виконання ЧКВ є використання задовільної внутрішньосудинної візуалізації, оскільки це дозволяє максимально точно підібрати необхідне обладнання та запобігти виникненню ризику рестенозу в стентованому сегменті ВА у віддаленому періоді. З'ясовано, що односудинні ураження ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 14,29$ ), а частота багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 85,00$ ). Установлено, що ураження проксимальних і середніх відділів КА в групах дослідження, були подібними і не характеризувалися статистичною вірогідністю ( $p \geq 0,05$ ). Визначено, що ураження дистальних відділів ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 4,58$ ), що вказує на наявність цитокінового шторму та реакції гіперзапальної відповіді під час клінічної маніфестації COVID-19.

З'ясовано, що серед 78 пацієнтів, яким проведено ЧКВ, у 39,7% осіб виконано біфуркаційні стентування, а у 60,3% – прямі стентування. Причому серед випадків біфуркаційних стентувань переважала одностентова методика «Provisional», яка мала місце у 48,4% випадків біфуркаційних уражень, а двостентові методики «TAP» (29,0%) та «Culotte» (22,6%) застосовувалися майже

з однаковою частотою. Встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик: «TAR» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження. З'ясовано, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при ГКС не впливала на вибір методики ЧКВ, не збільшувала кількість уражень ВА, а лише впливала на поширення запального процесу на дистальні відділи ВА.

У пацієнтів з біфуркаційними ураженнями стовбура лівої ВА розроблено методику покращення конструкції ендопротеза у стовбурі лівої КА у пацієнтів з ІХС, на яку оформлено технологію (Державний реєстраційний номер 0623U000160). Основна мета технології – створення більшої жорсткості конструкції судинного ендопротеза під час послідовної імплантації у стовбур лівої КА ендопротеза та стент-системи, що забезпечує зміцнення всієї конструкції ендопротеза, внаслідок чого зменшується частота післяопераційних ускладнень, а саме тромбозів та рестенозів.

Також проаналізовано ефективність ЧКВ, яка в даному дослідженні становила 73,1%. У решти 26,9% були виконані повторні втручання у ранньому післяопераційному періоді: у 17 осіб (21,8%) повторні ЧКВ та у 4 осіб (5,1%) виконано АКШ. Встановлено, що повторні ЧКВ достовірно частіше траплялися серед пацієнтів основної групи ( $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 11,45$ ), як і випадки АКШ ( $p = 0,04$ ;  $\chi^2 = 4,23$ ).

Підсумовуючи результати досліджень, викладених на сторінках дисертаційної роботи, слід наголосити, що представлені результати комплексних анамнестичних, клініко-інструментальних, інтервенційних та хірургічних досліджень дають змогу сформулювати основні висновки дисертаційної роботи.

## ВИСНОВКИ

У роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано рішення наукового завдання, яке полягало у підвищенні ефективності інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19.

1. На основі аналізу одноцентрового проспективного клінічного дослідження з ретроспективним субаналізом вивчено особливості розвитку та перебігу COVID-19 у хворих з ГКС. Встановлено достовірні відмінності у скаргах, що висловлювали пацієнти з ГКС без COVID-19: наявність періодичного ангінозного болю ( $p = 0,003$ ;  $\chi^2 = 9,06$ ) та наявність ПРС ( $p = 0,02$ ;  $\chi^2 = 5,23$ ).

2. Визначено, що клінічний перебіг COVID-19 середньої тяжкості достовірно частіше спостерігався у щеплених хворих ( $p = 0,002$ ;  $\chi^2 = 9,95$ ), тоді як у вакцинованих хворих основної групи достовірно частіше спостерігався тяжкий перебіг COVID-19 ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 31,86$ ). Також слід зазначити, що наявність ускладнень була вірогідно більш поширена у невакцинованих пацієнтів ( $p = 0,01$ ,  $\chi^2 = 6,44$ ).

3. Встановлено, що наявність ЦД II типу, АГ, ПРС та ІМ ініціювала розвиток ГКС під час маніфестації COVID-19, а також з'ясовані ризики, які корелювали з кількістю ураження ВА. З'ясовано, що частота ЦД II типу ( $p = 0,002$ ;  $\chi^2 = 9,84$ ) і ПРС ( $p = 0,02$ ;  $\chi^2 = 5,23$ ) була достовірно вищою серед пацієнтів основної групи, а ожиріння, навпаки, достовірно вище представлено серед пацієнтів групи порівняння ( $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,17$ ).

4. Під час аналізу оперативних втручань при ГКС з COVID-19 з метою обрання оптимальної тактики реваскуляризації встановлено, що односудинні та двосудинні ураження ВА достовірно превалювали у пацієнтів основної групи ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 21,10$ ) та ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 4,73$ ) відповідно, а частота реєстрації багатосудинних уражень ВА була достовірно вищою в групі порівняння ( $p = 0,0001$ ;  $\chi^2 = 129,29$ ).

Визначені відмінності вказують на те, що ураження ВА у пацієнтів основної групи ініційовані запальним інфекційним процесом, викликаним вірусом SARS-CoV-2.

5. Порівнюючи дані виживаності пацієнтів після ЧКВ при ГКС і маніфестації COVID-19 та без вірусної інфекції, розраховували коефіцієнти OR, які вказували, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій був вищим у 3,3 раза (OR=3,30; 95%CI: 1,21 - 9,14,  $p = 0,016$ ,  $\chi^2 = 5,76$ ). Визначені ретроспективно коефіцієнти OR також свідчили, що ризик для померлих пацієнтів з урахуванням часу проведення у них реперфузії був вищим у 2,56 раза порівняно з пацієнтами основної групи, яким також проведена реперфузія у термін понад 6 годин (OR=2,56; 95%CI: 1,30 - 5,01,  $p = 0,0069$ ,  $\chi^2 = 7,29$ ).

6. При вивченні результатів раннього післяопераційного лікування пацієнтів з ГКС, ускладненим COVID-19 з'ясовано, що 30-денна виживаність становила 98,0%. Летальні випадки мали місце виключно серед пацієнтів основної групи ( $n = 2$ ), що становило 4,0% від кількості пацієнтів основної групи та 2,0% від загальної вибірки. Під час ретельного розгляду причин, які призвели до летальних наслідків, з'ясовано, що летальні випадки відбулися після ЧКВ на 16 та 23 день лікування, і що померлим пацієнтам проведено реперфузію у термін понад 6 годин від початку проявів ГКС.

7. Установлено, що правильний вибір методики стентування ВА є ключовим фактором, від якого залежить успіх всієї процедури. Визначено, що ураження проксимальних і середніх відділів ВА в групах дослідження були подібними ( $p \geq 0,05$ ), а ураження дистальних відділів ВА достовірно превалювало у пацієнтів основної групи ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 4,58$ ), що вказує на наявність цитокінового шторму та реакції гіперзапальної відповіді під час клінічної маніфестації COVID-19.

Встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик «TAP» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження. З'ясовано, що наявність клінічної

маніфестації COVID-19 при ГКС не впливала на вибір методики ЧКВ, не збільшувала кількість уражень ВА, а лише впливала на поширення запального процесу на дистальні відділи ВА.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Збір анамнестичних даних у пацієнтів з ГКС та COVID-19, представлених до ЧКВ, рекомендовано проводити з визначенням наступних особливостей медико-соціальних та медико-біологічних факторів ризику ХСК: наявності щеплення; зазначення кількості вакцинацій та марки вакцини, оскільки з'ясовано, що наявність ускладнень була вірогідно вищою серед невакцинованих пацієнтів основної групи, що підвищує ризик розвитку ускладнень.

2. Також під час анамнезу життя в когорті пацієнтів з ГКС та COVID-19 рекомендовано по можливості клінічного стану пацієнта враховувати наступне: наявність супутньої патології: АГ із вказівкою її ступеня згідно до класифікації, віку дебюту та зазначенням тривалості стажу хвороби; наявності ІМ, їх кількості, терміну хвороби; ЦД II типу із вказівкою його ступеня компенсації, віку дебютування хвороби та стажу; наявності в анамнезі ПРС, причини їх виникнення із зазначенням препарату, що їх усуває. Також під час збору протиепідеміологічного анамнезу щодо COVID-19 у пацієнтів з ГКС рекомендовано проводити ретельний протиепідемічний анамнез з метою встановлення ймовірного дня інфікування пацієнта для з'ясування стадії клінічного перебігу COVID-19 ;

3. При проведенні Ехо-КГ у пацієнтів з ГКС та COVID-19 рекомендовано проводити розрахунок ризику виникнення СН враховуючи основні показники, що характеризують скоротливу здатність міокарду: ФВ ЛШ до- та після ЧКВ чи/або КШ, що надасть можливість профілактики ускладнень таких як виникнення рестенозів і тромбозів.

4. Інтраопераційний вибір хірургічної тактики при лікуванні ГКС шляхом виконання ЧКВ чи/або КШ рекомендовано проводити з обов'язковим попереднім інформуванням пацієнта про імовірність зміни тактики хірургічного лікування з вимогою підписання інформованої добровільної згоди.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бондарець ДВ., Руденко КВ. Вивчення етіопатогенетичних засад розвитку дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та клінічною маніфестацією COVID-19. Запорізький медичний журнал. 2025;27(1):20-4. doi:10.14739/2310-1210.2025.1.316151.
2. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення впливу супутньої патології на інтервенційне лікування гострого коронарного синдрому під час всесвітньої пандемії COVID-19. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2024; 4:26-31. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.4.15067>.
3. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення впливу вакцинації від COVID-19 на клінічний перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2024;Том 18(4): 16-20. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-2>
4. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому на тлі маніфестації коронавірусної хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(4):25-9. doi:10.31718/2077-1096.24.4.25.
5. Левчишина ОВ, Аксьонов ЄВ, Бондарець ДВ. Стентування як методика вибору при ураженнях основного стовбура лівої коронарної артерії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24 (4):306-8. doi: 10.31718/2077-1096.24.4.306.
6. Albiero R, Seresini G. Atherosclerotic spontaneous coronary artery dissection (A-SCAD) in a patient with COVID-19: case report and possible mechanisms. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(FI1):1-6. doi:10.1093/ehjcr/ytaa133.
7. Allahwala UK, Denniss AR, Zaman S, Bhindi R. Cardiovascular disease in the post-COVID-19 Era - the impending tsunami? *Heart Lung Circ.* 2020;29(6):809-11. doi: 10.1016/j.hlc.2020.04.004.

8. Arish M, Qian W, Narasimhan H, Sun J. COVID-19 immunopathology: From acute diseases to chronic sequelae. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28122. doi: 10.1002/jmv.28122.
9. Ball J, Nehme Z, Bernard S, Stub D, Stephenson M, Smith K. Collateral damage: hidden impact of the COVID-19 pandemic on the out-of-hospital cardiac arrest system-of-care. *Resuscitation*. 2020;156:157-63. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.09.017.
10. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(5):496-8. doi: 10.1056/NEJMc2010418.
11. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2478-80. doi: 10.1056/NEJMc2009020.
12. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813-22. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
13. Bellis A, Mauro C, Barbato E, Ceriello A, Cittadini A, Morisco C. Stress-Induced Hyperglycaemia in Non-Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome: From Molecular Mechanisms to New Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):775. doi:10.3390/ijms22020775.
14. Bonnet G, Panagides V, Becker M, Rivière N, Yvarel C, Deney A, et al. Infarctus du myocarde avec sus-decalage du segment ST: prise en charge et association au pronostic lors de la pandémie de COVID-19 en France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021 May;114(5):340-51. doi: 10.1016/j.acvd.2021.01.005.
15. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283(22):2941-7. doi: 10.1001/jama.283.22.2941.

16. Canzano P, Brambilla M, Porro B, Cosentino N, Tortorici E, Vicini S, et al. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. *JACC Basic Transl Sci.* 2021 Mar;6(3):202-18. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.009.
17. Chen SH, Scott XO, Ferrer Marcelo Y, Almeida VW, Blackwelder PL, Yavagal DR, et. al. Netosis and Inflammasomes in Large Vessel Occlusion Thrombi. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 22;11:607287. doi: 10.3389/fphar.2020.607287.
18. Cheon SY, Koo BN. Inflammatory Response in COVID-19 Patients Resulting from the Interaction of the Inflammasome and SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 24;22(15):7914. doi: 10.3390/ijms22157914.
19. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman OP, et al. High Thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1168-76. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022.
20. Citro R, Pontone G, Bellino M, Silverio A, Iuliano G, Baggiano A, et al. Role of multimodality imaging in evaluation of cardiovascular involvement in COVID-19. *Trends Cardiovasc Med.* 2021 Jan;31(1):8-16. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.001.
21. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
22. Coperchini F, Chiovato L, Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One! *Front Immunol.* 2021 Apr 26;12:668507. doi: 10.3389/fimmu.2021.668507.
23. Courand PY, Harbaoui B, Bonnet M, Lantelme P. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Patient With COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(12):e107-e108. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.006.

24. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020;370(6518):861-5. doi:10.1126/science.abd3072.
25. Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. Reperfusion of ST-segment-elevation myocardial infarction in the COVID-19 era: business as usual? *Circulation*. 2020;141(24):1948-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122.
26. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, et al. Prognostic role of CMR and conventional risk factors in myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(10):1973-82. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.023.
27. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(1):88-9. doi: 10.1056/NEJMc2009166.
28. de Luca G, Verdoia M, Cercek M, Jensen LO, Vavlukis M, Calmac L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mechanical reperfusion for patients with STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2321-30. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.546.
29. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000121424.76486.20.
30. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):683].
31. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa409.
32. Desai PS, Fanous EJ, Tan W, Lee J, Trinh T, Rafique AM, et al. Trajectory of Cardiac Catheterization for Acute Coronary Syndrome and Out-of-Hospital Cardiac

Arrest During the COVID-19 Pandemic. *Cardiol Res.* 2021;12(1):47-50. doi:10.14740/cr1149.

33. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.

34. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):949-58. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178.

35. Egeberg A, Thyssen JP, Jensen P, Gislason GH, Skov L. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Nationwide Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):819-24. doi:10.2340/00015555-2657.

36. Esposito L, Cancro FP, Silverio A, Di Maio M, Iannece P, Damato A, et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:4936571. doi: 10.1155/2021/4936571.

37. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz B, Zink RC, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e558-e565. doi:10.1093/cid/ciaa1268.

38. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2871-2. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011.

39. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):29. doi:10.1186/s13293-020-00304-9.

40. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018 Jun 7;39(22):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076

41. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(18):2043-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.
42. Gluckman TJ, Wilson MA, Chiu ST, Penny BW, Chepuri VB, Waggoner JW, et al. Case Rates, Treatment Approaches, and Outcomes in Acute Myocardial Infarction During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Cardiol*. 2020 Dec 1;5(12):1419-24. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3629.
43. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Dec;11(12):836-48. doi: 10.1038/nrmicro3143/
44. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
45. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020 Nov 1;180(11):1555. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4568.
46. Hacısuleyman E, Hale C, Saito Y, Blachere NE, Bergh M, Conlon EG, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2212-18. doi:10.1056/NEJMoa2105000.
47. Hakim R, Motreff P, Rangé G. COVID-19 et SCA ST [COVID-19 and STEMI]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2020;69(6):355-9. doi:10.1016/j.ancard.2020.09.034.
48. Hamadeh A., Aldujeli A., Briedis K., Tecson KM, Sanz-Sánchez J, Al Dujeili M, et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST- Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020;131:1-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063.
49. Haybar H, Maniati M, Saki N, Zayeri ZD. COVID-19: imbalance of multiple systems during infection and importance of therapeutic choice and dosing of

cardiac and anti-coagulant therapies. *Mol Biol Rep.* 2021 Mar;48(3):2917-28. doi: 10.1007/s11033-021-06333-w.

50. Hegde S, Khan R, Zordok M, Maysky M. Characteristics and outcome of patients with COVID-19 complicated by Takotsubo cardiomyopathy: case series with literature review. *Open Heart.* 2020 Oct;7(2):e001360. doi: 10.1136/openhrt-2020-001360.

51. Henkens MTHM, Raafs AG, Verdonschot JAJ. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):184. doi:10.1186/s12877-021-02673-1.

52. Hinterseer M, Zens M, Wimmer RJ, Delladio S, Lederle S, Kupatt C, et al. Acute myocardial infarction due to coronary stent thrombosis in a symptomatic COVID-19 patient. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(2):302-6. doi:10.1007/s00392-020-01663-4.

53. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

54. Hottz ED, Medeiros-de-Moraes IM, Vieira-de-Abreu A, de Assis EF, Vals-de-Souza R, Castro-Faria-Neto HC, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. *J Immunol.* 2014 Aug 15;193(4):1864-72. doi: 10.4049/jimmunol.1400091.

55. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54. doi:10.1038/s41579-020-00459-7.

56. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.



57. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112-6. doi: 10.1038/nature03712.

58. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2014780. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.

59. Jacquet-Lagrèze M, Riad Z, Hugon-Vallet E, Ferraris A, Fellahi JL. Left ventricular dysfunction in COVID-19: A diagnostic issue. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Jun;39(3):393-4. doi: 10.1016/j.accpm.2020.05.015.

60. Januzzi JL, Sandoval Y. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1569-72. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.784.

61. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005 Dec;79(23):14614-21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.

62. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, Chai WZ, Zhang S. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1791-1794. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa258.

63. Johnson BA, Xie X, Bailey AL, Kalveram B, Lokugamage KG, Muruato A, et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature*. 2021 Mar;591(7849):293-9. doi: 10.1038/s41586-021-03237-4.

64. Kaziród-Wolski K, Zając P, Zabojszcz M, Kołodziej A, Sielski J, Siudak Z. The Effect of COVID-19 on the Perioperative Course of Acute Coronary Syndrome in Poland: The Estimation of Perioperative Prognosis and Neural Network Analysis in 243,515 Cases from 2020 to 2021. *J Clin Med*. 2022 Sep 14;11(18):5394. doi: 10.3390/jcm11185394.

65. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following

COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599-607. doi:10.1016/S0140-6736(21)00896-5.

66. Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sidło J, Januszek R, Siudak Z. The Most Relevant Factors Affecting the Perioperative Death Rate in Patients with Acute Coronary Syndrome and COVID-19, Based on Annual Follow-Up in the ORPKI Registry. *Biomedicines*. 2021 Dec 2;9(12):1813. doi:10.3390/biomedicines9121813.

67. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):875-9. doi: 10.1038/nm1267.

68. Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, Webber MP, Zeig-Owens R, Hall CB, et al. Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City. *JAMA Cardiol*. 2020 Oct 1;5(10):1154-1163. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2488.

69. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J*. 2020;226:29-44. doi: 10.1016/j.ahj.2020.04.025.

70. Lasica R, Djukanovic L, Mrdovic I, Savic L, Ristic A, Zdravkovic M, et al. Acute Coronary Syndrome in the COVID-19 Era-Differences and Dilemmas Compared to the Pre-COVID-19 Era. *J Clin Med*. 2022 May 27;11(11):3024. doi: 10.3390/jcm11113024.

71. Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39(6):1021-6. doi: 10.1007/s10096-020-03883-y.

72. Lin DY, Gu Y, Wheeler B, Young H, Holloway S, Sunny SK, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):933-41. doi: 10.1056/NEJMoa2117128.

73. Ling RR, Ramanathan K, Tan FL, Tai BC, Somani J, Fisher D, et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):679-88. doi:

10.1016/S2213-2600(22)00059-5. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):e72. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00176-X.

74. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet*. 2020;396(10248):381-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31356-8.

75. Mahil SK, Yates M, Yiu ZZN, Langan SM, Tsakok T, Dand N, et al. Describing the burden of the COVID-19 pandemic in people with psoriasis: findings from a global cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):e636-e640. doi:10.1111/jdv.17450.

76. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020 Sep;133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151.

77. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Aug;96(2):336-345. doi: 10.1002/ccd.28946.

78. Manfredi AA, Ramirez GA, Rovere-Querini P, Maugeri N. The Neutrophil's Choice: Phagocytose vs Make Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol*. 2018 Feb 20;9:288. doi: 10.3389/fimmu.2018.00288.

79. Matsushita K, Hess S, Marchandot B, Sato C, Truong DP, Kim NT, et al. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(1):95-104. doi:10.1007/s11239-020-02340-z.

80. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31(8):1000-6. doi:10.1093/eurheartj/ehp567.

81. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1852-3. doi:10.1093/eurheartj/ehaa314.
82. Molina-Molina M. Secuelas y consecuencias de la COVID-19. *Med Respir*. 2020;13:71-7.
83. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov"ya Ukrayiny vid 14 veresnya 2021 roku №1936. «Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy ta kardioreabilitatsiyi» [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and cardiorehabilitation]. [Internet] Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021\\_1936\\_ykpmd\\_gkszelev.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1936_ykpmd_gkszelev.pdf).
84. Nouri Y, Weinkove R, Perret R. T-cell intrinsic Toll-like receptor signaling: implications for cancer immunotherapy and CAR T-cells. *J Immunother Cancer*. 2021 Nov;9(11):e003065. doi: 10.1136/jitc-2021-003065.
85. Otifi HM, Adiga BK. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection. *Am J Med Sci*. 2022 Apr;363(4):281-7. doi: 10.1016/j.amjms.2021.12.010.
86. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflam*. 2014;2014:689360. doi: 10.1155/2014/689360.
87. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850.
88. Pantazi I, Al-Qahtani AA, Alhamlan FS, Alotheid H, Matou-Nasri S, Sourvinos G, et al. SARS-CoV-2/ACE2 Interaction Suppresses IRAK-M Expression and Promotes Pro-Inflammatory Cytokine Production in Macrophages. *Front Immunol*. 2021 Jun 23;12:683800. doi: 10.3389/fimmu.2021.683800.

89. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2060-2072. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.070.
90. Pillai B, Trikkur S, Farooque U, Ramakrishnan D, Kakkra JJ, Kashyap G, et al. Type II Myocardial Infarction: Predisposing Factors, Precipitating Elements, and Outcomes. *Cureus*. 2020 Jul 18;12(7):e9254. doi: 10.7759/cureus.9254.
91. Popovic B, Varlot J, Metzdorf PA, Jeulin H, Goehringer F, Camenzind E. Changes in characteristics and management among patients with ST-elevation myocardial infarction due to COVID-19 infection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Feb 15;97(3):E319-E326. doi: 10.1002/ccd.29114.
92. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2829-2845. doi: 10.1111/all.14429.
93. Rashid M, Wu J, Timmis A, Curzen N, Clarke S, Zaman A, et al. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: a multisource electronic healthcare records study from England. *J Intern Med*. 2021 Jul;290(1):88-100. doi: 10.1111/joim.13246.
94. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. *Circulation*. 2021;143(7):624-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008.
95. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
96. Rodriguez-Leor O, Cid Alvarez AB, Pérez de Prado A, Rossello X, Ojeda S, Serrador A, et al. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial

infarction patients. *EuroIntervention*. 2021 Apr 20;16(17):1426-33. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00935.

97. Rodríguez-Leor O, Alvarez-Álvarez B, Ojeda S, Martín-Moreiras J, Rumoroso J, López-Palop R, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC: Interventional Cardiology (English Edition)*. 2020;2(2):82-9.

98. Rus M, Ardelean AI, Andronie-Cioara FL, Filimon GC. Acute Myocardial Infarction during the COVID-19 Pandemic: Long-Term Outcomes and Prognosis. Systematic Review. *Life*. 2024;14:202. doi: 10.3390/life14020202

99. Russo V, Di Maio M, Mottola FF, Pagnano G, Attena E, Verde N, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident sustained tachyarrhythmias: A multicenter observational study. *Eur J Clin Invest*. 2020 Dec;50(12):e13387. doi: 10.1111/eci.13387.

100. Saul A, Scott N, Crabb BS, Majumdar SS, Coghlan B, Hellard ME. Impact of Victoria's Stage 3 lockdown on COVID-19 case numbers. *Med J Aust*. 2020 Dec;213(11):494-6.e1. doi: 10.5694/mja2.50872.

101. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021 Feb;23:107-13. doi: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.

102. Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, D'ascenzo F, Palazzuoli A, Gasperetti A, et al. Acute coronary syndromes and COVID-19: Exploring the uncertainties. *J Clin Med*. 2020;9:1683. doi: 10.3390/jcm9061683.

103. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1065-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehy004.

104. Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. *Thromb Res.* 2021 Feb;198:34-39. doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.017.
105. Servellita V, Syed AM, Morris MK, Brazer N, Saldhi P, Garcia-Knight M, et al. Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Cell.* 2022;185(9):1539-48.e5. doi:10.1016/j.cell.2022.03.019.
106. Services DoHaH Victorian coronavirus (COVID-19) [Internet] data 2020. Available from: <https://www.dhhs.vic.gov.au/victorian-coronavirus-covid-19-data>.
107. Sethi BA, Sethi A, Ali S, Aamir HS. Impact of Coronavirus disease (COVID-19) pandemic on health professionals. *Pak J Med Sci.* 2020 May;36(COVID19-S4):S6-S11. doi: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2779.
108. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
109. Showkathali R, Yalamanchi R, Narra L, Vinayagamoorthy N, Gunasekaran S, Nayak R, et al. Coronary thrombo-embolic events after Covid-19 vaccination- a single centre study. *Indian Heart J.* 2022 Mar-Apr;74(2):131-4. doi: 10.1016/j.ihj.2022.01.002.
110. Silverio A, di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M, et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC cardiovascular disorders.* 2021;21(1):23. doi: 10.1186/s12872-020-01816-3.
111. Silverio A, Di Maio M, Ciccarelli M, Carrizzo A, Vecchione C, Galasso G. Timing of national lockdown and mortality in COVID-19: the Italian experience. *International journal of infectious diseases: IJID.* 2020;100:193-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.006.
112. Siudak Z, Dudek D, Grygier M, Araszkiwicz A, Dąbrowski M, Kusa J, et al. Interventional cardiology in Poland in 2020 - impact of the COVID-19 pandemic. Annual summary report of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish

Cardiac Society and Jagiellonian University Medical College. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2021 Jun;17(2):131-4. doi: 10.5114/aic.2021.107490.

113. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020;383(7):691-3. doi: 10.1056/NEJMc2015630.

114. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.

115. Sutherland N, Dayawansa NH, Filipopoulos B, Vasanthakumar S, Narayan O, Ponnuthurai FA, et al. Acute Coronary Syndrome in the COVID-19 Pandemic: Reduced Cases and Increased Ischaemic Time. *Heart Lung Circ*. 2022 Jan;31(1):69-76. doi: 10.1016/j.hlc.2021.07.023.

116. Tabassum A, Iqbal MS, Sultan S, Alhuthali RA, Alshubaili DI, Sayyam RS, et al. Dysregulated Bradykinin: Mystery in the Pathogenesis of COVID-19. *Mediators Inflamm*. 2022 Feb 8;2022:7423537. doi: 10.1155/2022/7423537.

117. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Mar;19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.

118. Tajstra M, Jaroszewicz J, Gašior M. Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(9):e103-e104. doi:10.1016/j.jcin.2021.03.003.

119. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(4):e006631. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.

120. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9. doi:10.1111/jth.14817.



121. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304(7):763-71. doi: 10.1001/jama.2010.1139.

122. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1355-71. doi:10.1056/NEJMoa2110362.

123. Toner L, Koshy AN, Hamilton GW, Clark D, Farouque O, Yudi MB. Acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the COVID-19 era: comparable case volumes but delayed symptom onset to hospital presentation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(3):225-6. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa038.

124. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

125. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, Koenig W, Pinter A, Körber A, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*. 2019 May;139(5):1054-62. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.042.

126. Wang M, Wen W, Zhou M, Wang C, Feng ZH. Meta-Analysis of Risk of Myocarditis After Messenger RNA COVID-19 Vaccine. *Am J Cardiol*. 2022;167:155-7. doi:10.1016/j.amjcard.2021.12.007.

127. Weber B, Merola JF, Husni ME, Di Carli M, Berger JS, Garshick MS. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Novel Mechanisms and Evolving Therapeutics. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Sep 1;23(11):67. doi:10.1007/s11883-021-00963-y.

128. Wei J, Stoesser N, Matthews PC, Ayoubkhani D, Studley R, Bell I, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom. *Nat Microbiol*. 2021 Sep;6(9):1140-1149. doi: 10.1038/s41564-021-00947-3.

129. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2372-5. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
130. Wheeler SE, Shurin GV, Yost M, Anderson A, Pinto L, Wells A, et al. Differential Antibody Response to mRNA COVID-19 Vaccines in Healthy Subjects. *Microbiol Spectr*. 2021 Sep 3;9(1):e0034121. doi: 10.1128/Spectrum.00341-21.
131. Wong L, Hawkins J, Langness S, Murrell KL, Iris P, Sammann A. Where are all the patients? Addressing Covid-19 fear to encourage sick patients to seek emergency care. *NEJM Catal*. 2020;1(3). doi: 10.1056/CAT.20.0193.
132. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507.
133. Xiang D, Xiang X, Zhang W, Yi S, Zhang J, Gu X, et al. Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 15;76(11):1318-24. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.039.
134. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar 27;367(6485):1444-8. doi: 10.1126/science.abb2762.
135. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jul 25;5(1):128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
136. Yin J, Wang S, Liu Y, Chen J, Li D, Xu T. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation*. 2021;28(7):e12718. doi:10.1111/micc.12718.
137. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood reviews*. 2007;21(2):99-111. doi: 10.1016/j.blre.2006.06.001.
138. Zhang F, Song X, Dang Y. Experience of ST segment elevation myocardial infarction management during COVID-19 pandemic from the mainland of China.

Cardiovascular revascularization medicine. 2021;28:92-4. doi: 10.1016/j.carrev.2020.07.027.

139. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-41. doi: 10.1111/all.14238.

140. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

141. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30606-1.

142. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.

## ДОДАТОК А

### АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Комунальне некомерційне підприємство  
 «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»  
 Директор Антощенко Л.П.

(Керівник установи, де проводиться впровадження, підпис, ПІБ)

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва наукової розробки для впровадження та НДР, з якої виходить розробка.**

Практичні рекомендації щодо покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця – практична рекомендація по прикладні темі «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стовбуру лівої коронарної артерії».

**2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки.**

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», відділення рентгенхірургічних методів діагностики і лікування захворювань серця і судин.  
 Аксьонов Євгеній Володимирович, Левчишина Олена Володимирівна, Бондарець Дмитро Вадимович

**3. Джерело інформації (назва, рік видання метод. рекомендацій, інформ. листа, бібліографічні дані наук. публікацій, патенту тощо)**

Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця 0623U000160

**4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**

Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»

**5. Терміни впровадження** 10.01.2024- 01.10.2024

**6. Загальна кількість спостережень** 11

**7. Ефективність впровадження.** Застосування даних практичних рекомендацій, що полягають в додатковій імплантації стент-системи в попередньо імплантований ендопротез під час проведення ендovasкулярного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що посилює радіальну жорсткість та зменшує післяопераційні ризики ускладнень, таких як тромбози та рестенози на стовбурі лівої коронарної артерії.

**8. Зауваження.** Методика потребує навиків у підборі інструментарію оператором, що виконує ендovasкулярні процедури.

Відповідальний за впровадження  
 (особа від установи, де впроваджена розробка)

Завідуючий відділення рентгенендоваскулярної хірургії  
 Говоров А.О.

підпис

„10” січня 2024 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 КМП «Коломийська ЦРЛ» КМР  
 Генеральний директор Кошкін А.Є.

*(Керівник установи, де проведено впровадження, підпис, ПІБ)*

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки для впровадження та НДР, з якої виходить розробка.  
 Практичні рекомендації щодо покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця – практична рекомендація по прикладні темі «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стовбуру лівої коронарної артерії».
2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки.  
 Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», відділення рентгенхірургічних методів діагностики і лікування захворювань серця і судин.  
 Аксьонов Євгеній Володимирович, Левчишина Олена Володимирівна, Бондарець Дмитро Вадимович
3. Джерело інформації (назва, рік видання метод. рекомендацій, інформ. листа, бібліографічні дані наук. публікацій, патенту тощо)  
Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця 0623U000160
4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка  
КМП «Коломийська ЦРЛ» КМР
5. Терміни впровадження 10.01.2024- 01.10.2024
6. Загальна кількість спостережень 11
7. Ефективність впровадження. Застосування даних практичних рекомендацій, що полягають в додатковій імплантації стент-системи в попередньо імплантований ендопротез під час проведення ендоваскулярного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що посилює радіальну жорсткість та зменшує післяопераційні ризики ускладнень, таких як тромбози та рестенози на стовбурі лівої коронарної артерії.
8. Зауваження. Методика потребує навиків у підборі інструментарію оператором, що виконує ендоваскулярні процедури.

Відповідальний за впровадження  
*(особа від установи, де впроваджена розробка)*

*Завідуючий відділенням інтервенційних методів діагностики та лікування Мосур М.І.*

„15” Березня 2024 р.

 підпис

ЗАТВЕРДЖУЮ

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної  
 медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України  
 Директор акад. Коваленко В.М.

(Керівник установи, де проведено впровадження, підпис, ПІБ)

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва наукової розробки для впровадження та НДР, з якої виходить розробка.**

Практичні рекомендації щодо покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця – практична рекомендація по прикладні темі «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стовбуру лівої коронарної артерії».

**2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки.**

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», відділення рентгенхірургічних методів діагностики і лікування захворювань серця і судин.  
 Аксьонов Євгеній Володимирович, Левчишина Олена Володимирівна, Бондарець Дмитро Вадимович

**3. Джерело інформації (назва, рік видання метод. рекомендацій, інформ. листа, бібліографічні дані наук публікації, патенту тощо)**

Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця 0623U000160

**4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

**5. Терміни впровадження** 10.01.2024- 01.10.2024

**6. Загальна кількість спостережень** 11

**7. Ефективність впровадження.** Застосування даних практичних рекомендацій, що полягають в додатковій імплантації стент-системи в попередньо імплантований ендопротез під час проведення ендovasкулярного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що посилює радіальну жорсткість та зменшує післяопераційні ризики ускладнень, таких як тромбози та рестенози на стовбурі лівої коронарної артерії.

**8. Зауваження.** Методика потребує навиків у підборі інструментарію оператором, що виконує ендovasкулярні процедури.

Відповідальний за впровадження  
 (особа від установи, де впроваджена розробка)

Керівник відділу інтервенційної кардіології  
 та реперфузійної терапії д.мед.н., проф. Соколов М.Ю.

„20” березня 2024р.

*M. Sokolov*  
 20.03.24

підпис



**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
КНП ІФ ОККЦ ІФ ОР  
Директор Якимчук В.М.

(Керівник установи, де проведено впровадження, підпис, ПІБ)

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва наукової розробки для впровадження та НДР, з якої виходить розробка.**

Практичні рекомендації щодо покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця – практична рекомендація по прикладні темі «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стовбуру лівої коронарної артерії».

**2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки.**

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», відділення рентгенхірургічних методів діагностики і лікування захворювань серця і судин.

Аксьонов Євгеній Володимирович, Левчишина Олена Володимирівна, Бондарець Дмитро Вадимович

**3. Джерело інформації (назва, рік видання метод. рекомендацій, інформ. листа, бібліографічні дані наук. публікацій, патенту тощо)**

Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця 0623U000160

**4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**

КНП ІФ ОККЦ ІФ ОР

**5. Терміни впровадження** 10.01.2024- 01.10.2024

**6. Загальна кількість спостережень** 11

**7. Ефективність впровадження.** Застосування даних практичних рекомендацій, що полягають в додатковій імплантації стент-системи в попередньо імплантований ендопротез під час проведення ендоваскулярного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що посилює радіальну жорсткість та зменшує післяопераційні ризики ускладнень, таких як тромбози та рестенози на стовбурі лівої коронарної артерії.

**8. Зауваження.** Методика потребує навиків у підборі інструментарію оператором, що виконує ендоваскулярні процедури.

Відповідальний за впровадження  
(особа від установи, де впроваджена розробка)

Керівник відділення кардіоваскулярних втручань  
Матлах А.Я.

„14” березня 2024.

підпис

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Державна установа  
 «Національний науковий центр хірургії та  
 трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»  
 Директор акад. Усенко О.Ю.

(Керівник установи, де проведено впровадження, підпис, ПІБ)

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва наукової розробки для впровадження та НДР, з якої виходить розробка.**

Практичні рекомендації щодо покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця – практична рекомендація по прикладні темі «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стовбуру лівої коронарної артерії».

**2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки.**

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», відділення рентгенхірургічних методів діагностики і лікування захворювань серця і судин.  
 Аксьонов Євгеній Володимирович, Левчишина Олена Володимирівна, Бондарець Дмитро Вадимович

**3. Джерело інформації (назва, рік видання метод. рекомендацій, інформ. листа, бібліографічні дані наук. публікацій, патенту тощо)**

Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця 0623U000160

**4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**

Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»

**5. Терміни впровадження** 10.01.2024- 01.10.2024

**6. Загальна кількість спостережень** 11

**7. Ефективність впровадження.** Застосування даних практичних рекомендацій, що полягають в додатковій імплантації стент-системи в попередньо імплантований ендопротез під час проведення ендоваскулярного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що посилює радіальну жорсткість та зменшує післяопераційні ризики ускладнень, таких як тромбози та рестенози на стовбурі лівої коронарної артерії.

**8. Зауваження.** Методика потребує навиків у підборі інструментарію оператором, що виконує ендоваскулярні процедури.

Відповідальний за впровадження  
 (особа від установи, де впроваджена розробка)

Керівник відділу ендоваскулярної хірургії  
 та інтервенційної радіології д.мед.н., проф. Фуркало С.М.

27 03 2024 р.

підпис



**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО**  
**АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ**

***Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:***

1. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення етіопатогенетичних засад розвитку дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та клінічною маніфестацією COVID-19. Запорізький медичний журнал. 2025;27(1):20-4. doi:10.14739/2310-1210.2025.1.316151. (*Web of Science*)

2. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення впливу супутньої патології на інтервенційне лікування гострого коронарного синдрому під час всесвітньої пандемії COVID-19. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2024;4:26-31. doi: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.4.15067>.

3. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Вивчення впливу вакцинації від COVID-19 на клінічний перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2024;Том 18(4): 16-20. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-2>

4. Бондарець ДВ, Руденко КВ. Особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому на тлі маніфестації коронавірусної хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24, вип.4(88):25-9. doi:10.31718/2077-1096.24.4.25

***Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

5. Технологія «Технологія покращення конструкції ендопротезу у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця». Державний реєстраційний номер: 0623U000160.

*Основні результати дослідження презентовані на наступних наукових конференціях:*

– Науково-практична конференція «Сучасні тенденції та новітні технології в медицині: погляд молодого вченого», 24 листопада 2023 року, м. Київ (усна доповідь).