

УДК 578.834:615.371:616.12-009.72]-06  
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-2>

### Дмитро БОНДАРЕЦЬ

аспірант денної форми навчання, III року, Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», [dmitriy.bondarets94@gmail.com](mailto:dmitriy.bondarets94@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-9646-9337

### Костянтин РУДЕНКО

доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН України, заступник-директора з науково-координаційної роботи, Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України»  
ORCID: 0000-0002-1508-9293

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВАКЦИНАЦІЇ ВІД COVID-19 НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

У даній статті наукова проблема прикута до встановлення асоціативних зв'язків вакцинації від COVID-19 з клінічним перебігом та ускладненнями гострого коронарного синдрому. Проведено детальний огляд закордонних досліджень для вивчення наявного світового досвіду впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення гострого коронарного синдрому.

**Мета.** Метою роботи є встановлення впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення гострого коронарного синдрому.

**Наукова новизна.** Вперше проведено вивчення впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення гострого коронарного синдрому.

**Матеріали та методи:** аналіз теоретичних джерел, порівняння сформованих груп учасників дослідження: основна група (n=50) до якої увійшли пацієнти з гострим коронарним синдромом на тлі клінічної маніфестації COVID-19, наявність якої була підтверджена у кардіохірургічному стаціонарі та група порівняння (n=50) – пацієнти з гострим коронарним синдромом без ознак респіраторно-вірусних хвороб, з негативним результатом полімеразноланцюгового тесту на COVID-19; виведення з гіпотези наслідків з уточненням її змісту; експериментальна перевірка виведених з гіпотези наслідків.

**Висновки.** Встановлено, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою в групі порівняння, причому учасники дослідження надали перевагу вакцинам: Pfizer та AstraZeneca і 72,9% пацієнтів вибірки пройшли повний курс щеплення. Аналіз клінічного перебігу показав, що COVID-19 середньої тяжкості притаманний вакцинованим пацієнтам основної групи, а тяжкий перебіг був достовірно вищим у невакцинованих. З'ясовано, що наявність ускладнень була вірогідно вищою серед невакцинованих пацієнтів основної групи, що підвищує ризик розвитку ускладнень. Встановлено, що 30-денна летальність достовірно вища серед пацієнтів основної групи, але не асоціювалася з вакцинацією проти COVID-19.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, коронавірусна хвороба, клінічний перебіг, ризик ускладнень, 30-денна летальність.

## Dmitro Bondaretc, Kostyantyn Rudenko. STUDY OF THE EFFECT OF VACCINATION AGAINST COVID-19 ON THE CLINICAL COURSE OF CORONAVIRUS DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

In this article, the scientific problem is focused on establishing associative links between vaccination against COVID-19 and the clinical course and complications of acute coronary syndrome. A detailed review of foreign studies was conducted to study the available global experience of the impact of vaccination against COVID-19 on the course and complications of acute coronary syndrome.

**Aim.** The purpose of the work is to determine the impact of vaccination against COVID-19 on the course and complications of acute coronary syndrome.

**Scientific novelty.** For the first time, the impact of vaccination against COVID-19 on the course and complications of acute coronary syndrome was studied.

**Materials and methods:** analysis of theoretical sources, comparison of formed groups of study participants: the main group (n=50), which included patients with acute coronary syndrome against the background of clinical manifestation of COVID-19, the presence of which was confirmed in a cardiac surgical hospital, and a comparison group (n= 50) – patients with acute coronary syndrome without signs of respiratory viral diseases, with a negative result of the polymerase chain reaction test for COVID-19; deduction of consequences from the hypothesis with clarification of its content; experimental verification of the consequences derived from the hypothesis.

**Conclusions.** It was found that the number of people vaccinated against COVID-19 was significantly higher in the comparison group, with the study participants preferring the Pfizer and AstraZeneca vaccines and 72.9% of the sample patients having received the full vaccination course. Analysis of the clinical course showed that moderate COVID-19 was common in the vaccinated patients of the main group, and the severe course was significantly higher in the unvaccinated. It was found that the presence of complications was probably higher among unvaccinated patients of the main group, which increases the risk of developing complications. 30-day mortality was found to be significantly higher among patients in the main group, but was not associated with vaccination against COVID-19.

**Key words:** acute coronary syndrome, coronavirus disease, clinical course, risk of complications, 30-day mortality.

**Актуальність дослідження.** Пандемія COVID-19, яка охопила увесь світ у 2020 році була спричинена зараженням вірусом SARS-CoV-2, призвела до загрозової кількості інфекцій і смертей у всьому світі [19], а також до неперерахованих руйнівних подій для світової громадської охорони здоров'я так як вона вразила понад 200 країн, з високою кількістю смертей кількість яких перевищила 1,5 мільйона осіб [13]. Коронавіруси представляють сімейство одноланцюгових РНК-вірусів з оболонкою, широко поширених серед людей і тварин, викликаючи гострі та хронічні захворювання [18]. Вірус SARS-CoV-2 належить до роду бета-коронавірусів він зв'язується з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (ACE2) через його спайковий білок, щоб проникнути в клітини [16, 20]. Трансмембранна протеаза серину 2 серинової протеази господаря (TMPRSS2) розщеплює спайковий білок і таким чином забезпечує злиття клітинної мембрани [3, 4]. Протеаза хазяїна фурин розщеплює попередник шипа повної довжини до пептидів S1 і S2. S1 безпосередньо зв'язується з нейропіліном-1 на поверхні клітин і може сприяти інвазії клітин та інфекційності SARS-CoV-2 [1, 6].

**Виклад основного матеріалу.** 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 імуннокомпетентних клітинах [11]. Крім того, фермент ACE2 виконує низку завдань, однією з яких є розщеплення [des-Arg9] брадикініну: біоактивного кініну, який утворюється шляхом кініногену. Зв'язуючись із рецептором брадикініну 1, підвищені рівні [des-Arg9] брадикініну, особливо в контексті COVID-19, сприяють тяжкому пошкодженню легенів, запаленню та набряку легенів, підвищенню коагуляції, артеріальній гіпертензії та гіпертрофії серця, що є притаманними ознаками хворих на COVID-19 [14]. До того ж, коли рівень ACE2 знижується, концентрація ангіотензину II зростає, що посилює його дію на рецептор ангіотензину II типу 1 (AT1): 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 ренін-ангіотензинової системи, порушується функція легень, що призводить до утворення набряку та пошкодження ендотелію капілярів [5, 8, 9].

Клінічні прояви COVID-19 варіюються від безсимптомних до летальних через 2–3 тижні від початку. Патогенез COVID-19 можна розділити за ступенем запального процесу та ураженням легень на легкий, середнього, важкий або критичний [17].

Приблизно одна третина госпіталізованих пацієнтів є більш критично хворими, ніж одна третина пацієнтів, і є гірший прогноз із мультисистемними клінічними наслідками, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром 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 групу пацієнтів з серцевою патофізіологічною групою, а саме з гострим коронарним синдромом (ГКС) під час клінічної маніфестації COVID-19.

**Мета роботи** – встановити вплив вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення ГКС.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідження увійшли пацієнти, з ГКС, яким проведені реперфузійні втручання міокарда (n=100), середній вік учасників даної вибірки становив 63,5±4,8 років.

Матеріалом для аналізу стали дані з історії хвороби, клініко-лабораторного обстеження, даних методів медичної візуалізації (ехокардіографії та ангіографії коронарних артерій), протоколів інтервенційних втручань та аортокоронарного шунтування (АКШ), результати полімеразних ланцюгових тестів для підтвердження/скасування захворювання на COVID-19, а також інформація про щеплення від COVID-19 із вказівкою назви і виробника вакцини та періодичності вакцинації (скільки разів вакцинувався).

Дизайн дослідження полягав у розділенні учасників на дві групи: основна група (n=50) до якої увійшли пацієнти з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19, наявність якої була підтверджена у кардіохірургічному стаціонарі та група порівняння (n=50) – пацієнти з ГКС без ознак респіраторно-вірусних хвороб, з негативним результатом полімеразноланцюгового тесту на COVID-19. Всім пацієнтам даного дослідження проведені реперфузійні втручання: 78 пацієнтам проведені через шкірні інтервенційні втручання, а 22 особам з метою ревазуляризації виконано АКШ.

Дослідження виконано з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Пацієнти приймали участь у дослідженні за власним бажанням, про що свідчить їх особистий підпис у інформованій згоді пацієнта на участь у дослідженні. Кожен пацієнт особисто був інформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент за його бажанням, без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Статистичний аналіз достовірності відмінностей проводили між групами дослідження при

рівні значущості 0,05, визначали за критерієм  $\chi^2$  з поправкою Йетса.

**Результати дослідження.** Як зазначалося вище, до вибірки дослідження увійшло 100 пацієнтів з ГКС, першим кроком нашого дослідження стало з'ясування кількості вакцинованих осіб та наявності COVID-19 в анамнезі до- та після вакцинації, таблиця 1.

Аналізуючи дані представлені у таблиці 1 з'ясовано, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою у групі порівняння, ( $p=0,0001$ ,  $\chi^2=14,63$ ). 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, ( $p=0,04$ ,  $\chi^2=4,07$ ) 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 в той же час, з'ясовано, що неповний цикл щеплення від COVID-19 (вакцинувалися 1 раз) пройшла достовірно вища кількість осіб серед учасників основної групи, ( $p=0,059$ ,  $\chi^2=3,57$ ).

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, таблиця 2.

В ході аналізу клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів основної групи було визначено, що перебіг COVID-19 середньої тяжкості достовірно частіше був у щеплених хворих, ( $p=0,002$ ,  $\chi^2=9,95$ ). В той час, як у вакцинованих хворих основної групи достовірно частіше зустрічався тяжкий перебіг COVID-19, ( $p=0,0001$ ,  $\chi^2=31,86$ ). Також слід відмітити, наявність ускладнень була вірогідно більш поширена 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

Таблиця 1

**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)	$p=0,04$ , $\chi^2=4,07$
Coronovac	7 (26,9)	11 (33,4)	$p \geq 0,05$
AstraZeneca	8 (30,8)	2 (6,0)	$p=0,005$ , $\chi^2=7,79$
Moderna	-	1 (3,0)	$p \geq 0,05$
Скільки разів щеплювався, n (%):			
1 раз;	7 (26,9)	3 (9,1)	$p=0,059$ , $\chi^2=3,57$
2 рази;	19 (73,1)	24 (72,7)	$p \geq 0,05$
3 рази;	-	6 (18,2)	$p \geq 0,05$
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)	$p \geq 0,05$

Таблиця 2

**Аналіз клінічного перебігу та ускладнень COVID-19 в залежності від наявності щеплення у пацієнтів основної групи, (n=50)**

Показник, n (%)	Основна група, (n=50)		p, $\chi^2$
	Щеплені, (n=26)	Нещеплені, (n=24)	
Перебіг COVID-19:			
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)	$p \geq 0,05$

були відсутні взагалі, а серед пацієнтів основної групи 30-денна летальність була достовірно вищою і спостерігалась 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%), ( $p \geq 0,05$ ).

**Обговорення результатів дослідження.** 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 [7]. Глобальне застосування вакцин проти COVID-19 різко знизило рівень інфікування на SARS-CoV-2 та, як наслідок, тяжкість і смертність від цієї хвороби [2, 10, 12, 15]. 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, ( $p=0,0001$ ,  $\chi^2=14,63$ ). При аналізі 30-денної летальності з'ясовано, що в групі порівняння летальні випадки були відсутні взагалі, а серед пацієнтів основної групи 30-денна летальність була достовірно вищою і спостерігалась 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%), ( $p \geq 0,05$ ).

Порівнюючи отримані результати з даних наукових повідомлень польських колег[7], метою яких було оцінити вплив характеристик пацієнтів, зокрема вакцинації проти COVID-19, на періопераційну летальність від ГКС встановлено, що сама вакцинація та кількість щеплень є незначущим фактором. Вакцинація проти COVID-19 безпосередньо не впливає на періопераційну летальність, а достовірно підвищує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з ГКС.

**Висновки.** Встановлено, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою в групі порівняння, ( $p=0,0001$ ,  $\chi^2=14,63$ ). Учасники дослідження надали перевагу вакцинам: Pfizer ( $p=0,04$ ,  $\chi^2=4,07$ ) та AstraZeneca ( $p=0,005$ ,  $\chi^2=7,79$ ) і 72,9% пацієнтів вибірки пройшли повний курс щеплення. Під час аналізу тяжкості клінічного перебігу COVID-19 в залежності 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, ( $p=0,0001$ ,  $\chi^2=31,86$ ). 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 гострим коронарним синдромом.

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.

#### Література:

1. Daly J. L., Simonetti B., Klein K., et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020. 370 (6518), 861–865. doi:10.1126/science.abd3072
2. Hacisuleyman E., Hale C., Saito Y., et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med*. 2021. 384 (23), 2212–2218. doi:10.1056/NEJMoa2105000
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. 181 (2), 271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
4. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 *Nat Rev Microbiol*. 2021. 19 (3), 141–154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
5. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005, 436, 112–116.
6. Johnson B. A., Xie X., Bailey A. L., et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature*. 2021. 591 (7849), 293–299. doi:10.1038/s41586-021-03237-4
7. 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.
8. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med*. 2005, 11, 875–879
9. Li S. R., Tang Z. J., Li Z. H., 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, 39, 1021–1026.
10. Lin D. Y., Gu Y., Wheeler B., et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina. *N Engl J Med*. 2022. 386 (10), 933–941. doi:10.1056/NEJMoa2117128
11. Radzikowska U., Ding M., Tan G., 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. 75 (11), 2829–2845. doi:10.1111/all.14429
12. Servellita V., Syed A. M., Morris M. K., et al. Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Cell*. 2022. 185 (9), 1539–1548.e5. doi:10.1016/j.cell.2022.03.019

13. Sethi B. A., Sethi A., Ali S., Aamir H. S. Impact of Coronavirus disease (COVID-19) pandemic on health professionals. *Pak J Med Sci.* 2020. 36(COVID19-S4), S6–S11. doi:10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2779
14. Tabassum A., Iqbal M. S., Sultan, S., Alhuthali R. A., Alshubaili D. I., Sayyam R. S., Abyad L. M., Qasem A. H., Arbaeen A. F. Dysregulated Bradykinin: Mystery in the Pathogenesis of COVID-19. *Mediat. Inflamm.* 2022, 2022, e7423537
15. Thompson M. G., Stenehjem E., Grannis S., et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med.* 2021. 385 (15), 1355–1371. doi:10.1056/NEJMoa2110362
16. Wrapp D., Wang N., Corbett KS., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020. 367 (6483), 1260–1263. doi:10.1126/science.abb2507
17. Yang L., Liu S., Liu J., et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020. 5 (1), 128. doi:10.1038/s41392-020-00243-2
18. 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. 367 (6485), 1444–1448. doi:10.1126/science.abb2762
19. Zhang J. J., Dong X., Cao Y. Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020. 75 (7), 1730–1741. doi:10.1111/all.14238
20. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin *Nature.* 2020..579 (7798), 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7