

**И.Т. Муркамилов^{*1,2}, К.А. Айтбаев³, И.О. Кудайбергенова²,
В.В. Фомин⁴, Ж.А. Муркамилова², Ф.А. Юсупов⁵**

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

³ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁵ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ПОРАЖЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

**I.T. Murkamilov^{*1,2}, K.A. Aitbaev³, I.O. Kudaibergenova²,
V.V. Fomin⁴, Zh.A. Murkamilova², F.A. Yusupov⁵**

¹ — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

² — SEI HPE Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Damage of the Muscle System in Covid-19

Резюме

Статья посвящена поражению мышечной системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Проведен анализ литературы российских и иностранных исследователей по внелегочным проявлениям COVID-19. Главной мишенью COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) является эндотелий сосудов. Для проникновения в клетки вирус использует рецептор — ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). Показано, что к одной мишени могут присоединиться до трех вирусов. В скелетной мускулатуре также имеется АПФ2. При COVID-19 вовлечение в патологический процесс мышечной системы является предиктором неблагоприятного прогноза. В 20 % случаев среди госпитализированных пациентов COVID-19 выявляются лабораторные признаки повреждения сердечной мышцы. К основным механизмам повреждения мышечной системы при COVID-19 относятся АПФ2-зависимый механизм, степень вирусной нагрузки, цитокиновый шторм, острая гипоксемия и лекарственная токсичность. Поражение мышечной системы при COVID-19 служит дополнительным фактором риска смерти. В представленной работе приводятся сведения о возможных патогенетических механизмах развития миопатии, а также мышечной слабости при COVID-19, протекающие с повышением содержания креатинкиназы крови.

Ключевые слова: коронавирус, инвазия, эндотелий, мышечная система, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, миопатия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.12.2020 г.

Принята к публикации 20.01.2021 г.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Кудайбергенова И.О. и др. ПОРАЖЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 146-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153

Abstract

The article is devoted to the lesion of the muscular system in the new coronavirus disease — 2019. The analysis of the literature of Russian and foreign researchers on the extrapulmonary manifestations of COVID-19 is carried out. The main target of COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) is the vascular endothelium. To enter cells, the virus uses a receptor — angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). It has been shown that up to three viruses can attach to one target. Skeletal muscles also have ACE2. In COVID-19, involvement of the muscular system in the pathological process is

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

a predictor of a poor prognosis. In 20 % of hospitalized COVID 19 patients, laboratory signs of heart muscle damage are found. The main mechanisms of muscle damage in COVID 19 include ACE2-dependent, viral load, cytokine storm, acute hypoxemia, and drug toxicity. Damage to the muscular system in COVID 19 is an additional risk factor for death. The presented work provides information on the possible pathogenetic mechanisms of the development of myopathy, as well as muscle weakness in COVID-19, occurring with an increase in blood creatine kinase.

Key words: *coronavirus, invasion, endothelium, muscular system, creatinkinase, myopathy, lactate dehydrogenase*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.12.2020

Accepted for publication on 20.01.2021

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Kudaibergenova I.O. et al. Damage of the Muscle System in Covid-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 146-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент

Введение

На протяжении более одного года новая корона-вирусная инфекция (COVID-19), унесла жизни более 1,95 млн человек, а число случаев заболевания COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) в мире превысило 91 млн [1]. Это обуславливает высокую медико-социальную значимость COVID-19 во всем мире. В настоящее время внимание исследователей и клиницистов сосредоточено на внелегочных проявлениях поражения COVID-19 [2, 3]. В периодических изданиях активно обсуждаются вопросы, связанные с поражением при коронавирусной инфекции других, помимо легочной системы, органов, включая кожу и видимые слизистые, нервную систему, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и сердечно-сосудистую системы [4, 5-7]. Объясняется это тем, что основной мишенью при COVID-19 является эндотелий сосудов. Для проникновения в клетки вирус использует рецептор для ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Многими исследованиями отмечено, что к одной мишени (АПФ2) может присоединиться до трех вирусов [1, 8]. К тому же, АПФ2 и TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2 — мембрано-связанная сериновая протеаза) неравномерно распределены среди пациентов европейского и азиатского происхождения, что также может влиять на интенсивность заражения и тяжесть COVID-19 [8]. Как обсуждалось выше, ключевым моментом в патогенезе поражения внутренних органов при COVID-19 является взаимодействие вируса с эндотелиальными клетками сосудов, развитие гиперпроницаемости и эндотелиальной дисфункции, а также нарушение микроциркуляции. Накопленные данные свидетельствуют о том, что в скелетной мускулатуре также имеется АПФ2 [9]. При COVID-19 вовлечение в патологический процесс мышечной системы является предиктором неблагоприятного прогноза. В недавно проведенных обзорных исследованиях отмечено, что примерно у 20 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявлены признаки повреждения сердечной мышцы, что может быть дополнительным фактором риска смерти [10]. По многочисленным данным, к основным механизмам повреждения

мышечной системы при COVID-19 относятся АПФ2-зависимый механизм, степень вирусной нагрузки, цитокиновый шторм, острая гипоксемия и лекарственная токсичность [10].

Анатомия и физиология мышечной системы

По современным данным, мышечная система человека включает примерно 500 (400 — 600) мышц (40 % массы тела), обеспечивающих передвижение тела в пространстве, поддержание позы, процессы дыхания, жевания, глотания, речи, участвующих в работе внутренних органов, кровообращении, терморегуляции, обмене веществ, а также играющих важную роль в восприятии человеком положения тела и его частей в пространстве [11]. По морфологическим признакам выделяют три группы мышц:

- 1) поперечно-полосатые мышцы (скелетные мышцы);
- 2) гладкие мышцы;
- 3) сердечная мышца (или миокард).

Важно помнить, что для мышечной системы свойственен интенсивный метаболизм, следовательно, в ней хорошо развито кровообращение, посредством которого в мышцы доставляются кислород, питательные и биологически активные вещества, удаляются продукты обмена веществ и углекислый газ [11]. Кровоток в мышце непрерывен, но его активность зависит от характера и интенсивности работы. При отсутствии мышечной нагрузки функционирует около трети всех капилляров, при ее увеличении число капилляров значительно возрастает. Во время физической нагрузки на 1 мм поперечного сечения мышцы открываются до 2 500 капилляров против 30-80 в состоянии покоя, что сопровождается увеличением скорости утилизации кислорода. Так, 1 г гемоглобина (Hb) может связать 1,34 мл кислорода, а кислородная емкость крови в среднем у взрослого человека составляет около 200 мл/л крови [12]. Если принимать во внимание то, что в среднем взрослый человек потребляет 250 мл кислорода в одну

минуту, то при COVID-19 этот показатель существенно снижается, и развивается системная гипоксия. Физиологическими свойствами скелетных мышц являются: возбудимость, проводимость, сократимость и эластичность. Сила мышц с возрастом увеличивается, особенно в подростковом возрасте. С 18 лет рост силы мышц замедляется, а к 25-26 годам заканчивается. После 40 лет сила мышц постепенно снижается, причём наиболее значительное снижение её отмечается после 50 лет. Интенсивность развития мышечной силы зависит также от пола. В скелетной мышце, как и в сердечной, мышечное волокно состоит из миофибрилл, которые, в свою очередь, подразделяются на единицы — саркомеры, образованные белками актином и миозином, что обуславливает поперечную исчерченность. В углублениях актиновых филаментов содержится белок тропонин. В отличие от скелетной мышцы, гладкая мышца не имеет поперечной исчерченности, миозина в ней меньше, чем актина. Кроме того, она содержит белок кальмодулин, который связывается с ионами Ca^{2+} и активирует киназу легких цепей миозина.

Важно отметить, что одним из важных различий между скелетной и сердечной мышцами является то, что для нормального сокращения сердечной мышцы необходимо поступление внеклеточного кальция. В скелетной мышце весь запас Ca^{2+} находится в саркоплазматическом ретикулуме, в то время как сердечной мышце этого недостаточно. Сначала в клетку через Т — трубочки поступает внеклеточный Ca^{2+} , а затем он запускает высвобождение еще большего количества Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Именно поэтому блокаторы Ca^{2+} каналов могут изменить сократимость сердечной мышцы, но не обладают столь выраженным влиянием на скелетную мускулатуру. После сокращения мышцы свободные ионы Ca^{2+} активно закачиваются обратно в саркоплазматический ретикулум и мышца расслабляется, т.е. головки миозина не образуют связи с актином [13]. Воспалительные миопатии при COVID-19 являются представительной неоднородной группой курабельных патологий мышечной системы. Традиционно, в зависимости от клинко-патологоанатомических особенностей, миопатии подразделяются на пять подтипов: дерматомиозит, полимиозит, некротизирующий аутоиммунный миозит, миозит с включениями и перекрестный миозит [14, 15]. Поражение мышечной системы при COVID-19 наблюдается преимущественно у взрослых и может возникать на любом этапе заболевания, проявляясь либо остро, достигая своего пика в течение нескольких дней или недель, либо подостро, неуклонно прогрессируя и вызывая симметричную сильную слабость и очень высокий уровень креатинкиназы.

Для выявления миозит-ассоциированного поражения легких при COVID-19 необходимо проведение компьютерной томографии, которая, в зависимости от степени поражения, выявляет нерегулярные линейные тени, кистозные просветления, фокальные очаги снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», утолщение бронхиальных стенок

и формирование «сотового легкого» [16]. Наиболее выраженные изменения определяются в базальных и субплевральных отделах. В случаях вовлечения в патологический процесс мышечной системы, как уже отмечалось, очень часто наблюдается подъем уровня креатинкиназы в крови.

Клинический случай № 1

Пациент Н., 38 лет, в конце ноября 2020 почувствовал недомогание, субфебрильное повышение температуры тела, симметричную мышечную слабость и утомляемость. На следующий день присоединился малопродуктивный кашель. Принимал жаропонижающие препараты. В связи с появлением одышки была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой диагностирована полисегментарная пневмония (рис. 1). При объективном осмотре: больной гиперстенического телосложения, рост 172 см, вес 110 кг, индекс массы тела (ИМТ) 37,2 кг/м². Общее состояние при поступлении в стационар расценено как средней тяжести: температура тела 37,8°C, артериальное давление (АД) 120/90 мм рт. ст., пульс 103 ударов в мин, ритмичный, частота дыхания — 24 в мин, процент насыщения кислородом (сатурация) крови 87 %. Склеры неинъецированы, гиперемия конъюнктивы и век не наблюдалась. Слизистая оболочка полости рта влажная, чистая. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Ритм сердца правильный, тоны звучные, патологические шумы не выслушиваются. Перкуторно над легкими определяется ясный легочной звук, при аускультации — над обоими легкими выслушивается ослабленное везикулярное дыхание. Живот увеличен в объеме за счет толщины подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Отделы толстого кишечника без пальпаторных особенностей. Край печени мягкоэластической консистенции, пальпируется по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется, периферические отеки отсутствуют. При проведении компьютерной томографии (рис. 1) по всем легочным полям определяются симметричного характера множественные, отдельные и сливные участки уплотнения типа «матового стекла», расположенные перибронховаскулярно. Сливные очаги поражения наблюдаются также в задне-базальных сегментах обоих легких. На их фоне определяется ретикулярный компонент и линейная тягистость.

При лабораторном обследовании: Нб — 158 г/л, эритроциты — $5,39 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,78 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $2,96 \times 10^9$ /л, тромбоциты — $179,6 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 26,34 %, моноциты — 8,99 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 10 мм/ч. Клинический анализ мочи: белок — 0,15 г/л, эритроциты — 8,8 клеток/мкл. Результаты биохимического исследования: мочевая кислота — 5,6 мг/дл (3,5-7,2), глюкоза — 5,76 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 5,9 % (важно, что уровень HbA1c не подвержен влиянию

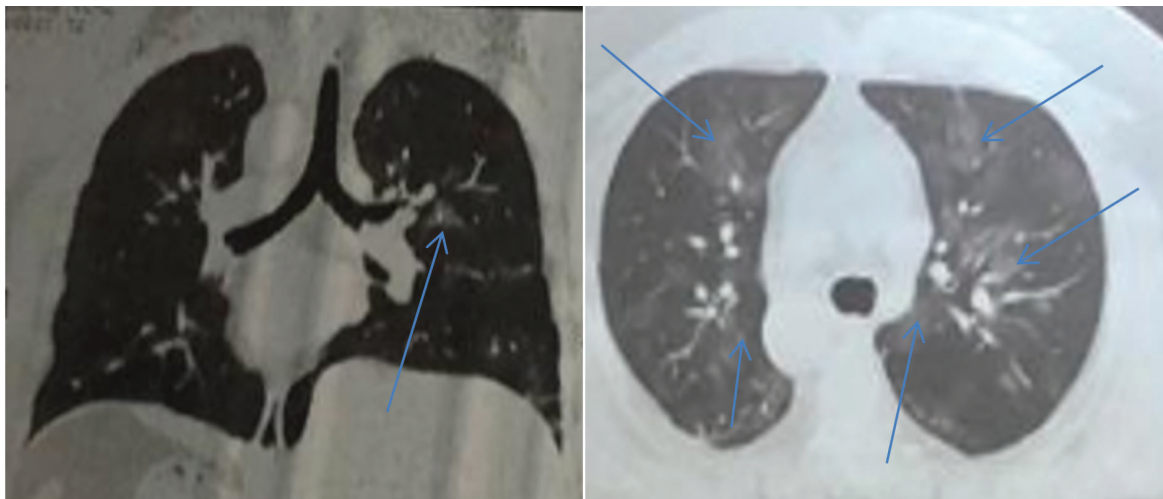


Рисунок 1. Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки Н., 38 лет

Figure 1. CT of patient N., 38 years old

случайных факторов, в частности, физической нагрузке (распад гликогена из мышечной ткани)).

Липидограмма: общий холестерин (ОХС) — 3,57 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) — 2,42 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности — 0,79 ммоль/л, триглицериды — 0,99 ммоль/л. Результаты исследования электролитов крови: магний — 0,74 ммоль/л (0,77 — 1,03), натрий — 140 ммоль/л (136 — 145), кальций крови — 2,16 ммоль/л (2,11-2,55), калий — 4,2 ммоль/л (3,4-5,5), неорганический фосфор — 1,25 ммоль/л (0,87-1,45). С-реактивный белок (СРБ) — 26 мг/л (до 5). Учитывая корреляцию СРБ с характером воспаления, а также наличие у пациента подтвержденной COVID-19 и пневмонии, были дополнительно исследованы цитокиновый статус, содержание в крови фактора роста эндотелия сосудов, прокальцитонина и Д-димера. Так, концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) составила 6,768 пг/мл (до 10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) — 3,269 пг/мл (до 6), фактора роста эндотелия сосудов — (220,27 пг/мл), прокальцитонина — 0,095 нг/мл (0-0,1), ферритина — 1069 нг/мл (28-365) и Д-димера — 0,288 мг FEU /мл (0-0,55) крови. У пациентов с COVID-19 возможны поражения печени и почек. У нашего пациента исследование функциональных проб печени и почек дало следующие результаты: общий билирубин — 13,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 39 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 27 Ед/л, фолиевая кислота — 5,3 нг/мл (3,1 — 20,5 нг/мл), фибриноген — 4,7 г/л, креатинин крови — 77,8 мкмоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) составила 109 мл/мин/1,73м². По некоторым данным научной литературы установлено, что наиболее ранним лабораторным маркером поражения почек является повышение содержания цистатина С [17]. У нашего пациента уровень цистатина С равнялся 1,37 мг/л (0,31-0,79), расчетная СКФ 56 мл/мин/1,73м² (CKD-EPI формула

с использованием цистатина С) [17, 18], гомоцистеина крови — 8,98 мкмоль/л (5,46 — 16,2). Протромбиновой индекс составил 76,7 %, протромбиновое время — 12,4 %, международное нормализованное отношение (МНО) — 1,14. Симптомы выраженной симметричной мышечной слабости и ограничения движений вызвали необходимость исследовать маркеры миопатии. Так, содержание креатинкиназы превышало 4 верхние границы нормы — 847 Ед/л (30-200). Учитывая ожирение и мышечные жалобы, исследовали функцию щитовидной железы: концентрация тиреотропного гормона — 2,1447 мМЕ/л (0,35 — 4,94), тироксина — 106,23 нмоль/л (62,67 — 150,8) и трийодтиронина — 0,99 нмоль/л (0,89 — 2,44) были в пределах референсных значений. Следует отметить, что у пациента содержание лактатдегидрогеназы, ревматоидного фактора, комплемента С3 и С4 крови не отклонялись от нормы. На основании клинко-эпидемиологических и лабораторных данных был установлен диагноз: Двухсторонняя полисегментарная пневмония, ДН 2 ст. Миозит острое течение, среднетяжелая форма, вирусной этиологии. Ожирение II степени (ИМТ 37,2 кг/м²). На фоне низкпоточной оксигенотерапии и медикаментозного лечения (антибактериальные препараты, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) самочувствие пациента улучшилось: уменьшились мышечная слабость и утомляемость, расширилась двигательная активность и прекратился кашель. Лабораторное исследование в динамике показало полную нормализацию показателей креатинкиназы, СРБ, СОЭ и исчезновение протеинурии.

Клинический случай № 2

Пациент Т., 24 года. В середине ноября 2020г. появились фебрильное повышение температуры тела, мышечная слабость, утомляемость, отсутствие мышечной силы в конечностях (рис. 2), больше справа. Через три дня присоединился продуктивный кашель.



Рисунок 2. Изменения цвета кожи на нижних конечностях
Figure 2. Changes in skin color on the lower limbs

Принимал самостоятельно нестероидные противовоспалительные препараты. В связи с появлением одышки была рекомендована компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой выявлены данные за полисегментарную пневмонию. При объективном осмотре: пациент нормостенического телосложения, рост 185 см, вес 85 кг, ИМТ — 24,8 кг/м². Общее состояние пациента было расценено как легкая степень тяжести: температура тела 38,3°C, АД 120/80 мм рт.ст., пульс 100 уд/мин, ритмичный, частота дыхания — 23 в мин, сатурация крови 95%. Склеры неинъецированы, гиперемия конъюнктивы и век не наблюдалась. Слизистая оболочка полости рта влажная, чистая. Периферические лимфоузлы не пальпируются. На нижних конечностях (голень, стопы) наблюдалось изменение пигментации кожи (рис. 2). Со слов пациента указанные изменения цвета кожи появились с момента регистрации повышения температуры тела. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Ритм сердца правильный, тоны звучные, патологические шумы не выслушиваются. Перкуторно над легкими определяется ясный легочной звук, при аускультации — над обоими легкими выслушивается ослабленное везикулярное дыхание. Живот не увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный. Отделы толстого кишечника без пальпаторных особенностей. Край печени мягкоэластической консистенции, пальпируется по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется, периферические отеки отсутствуют. При лабораторном обследовании: Нб — 154 г/л, эритроциты — $5,28 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $5,95 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $3,11 \times 10^9$ /л, тромбоциты — $225,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 30,36 %, моноциты — 14,90 %, СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 7,3 мг/л. Клинический анализ мочи: белок — 0,15 г/л, эритроциты — 1,8 клеток/мкл. При биохимическом обследовании: глюкоза — 4,11 ммоль/л, ОХС — 4,42 ммоль/л, ХСЛНП — 2,95 ммоль/л, кальций крови — 2,14 ммоль/л (2,11-2,55), калий — 4,8 ммоль/л (3,4-5,5),

неорганический фосфор — 0,97 ммоль/л (0,87-1,45), лактатдегидрогеназа — 188 МЕ/л (125-220), креатинкиназа — 1266 Ед/л (30-200), цистатин С — 1,16 мг/л (0,31-0,79), фактор роста эндотелия сосудов — 99,37 пг/мл (10 — 700 пг/мл), ИЛ-6 — 0,560 пг/мл (до 10), ФНО-альфа — 2,656 пг/мл (до 6), гамма-глутамин-транспептидаза — 58 Ед/л (12-64), АсТ — 48 Ед/л (5-34), АлТ — 25 Ед/л (0-55). Показатели тиреоидных гормонов были в пределах референсных значений. Протромбиновый индекс — 85,7 %, протромбиновое время — 12,9 %, МНО — 1,12, фибриноген — 4,5 г/л. СКФ (СКД-ЕРІ, 2011) составила 124 мл/мин/1,73 м². Учитывая клинико-эпидемиологические данные и лабораторные параметры, был установлен диагноз: Двухсторонняя полисегментарная пневмония. Миозит острое течение, тяжелая форма, вирусной этиологии. На фоне проводимой терапии (глюкокортикоиды, антибактериальные препараты, антикоагулянты, НПВС) самочувствие пациента улучшилось: уменьшились явления мышечной слабости и утомляемости, двигательная активность конечностей полностью восстановилась, кашель не беспокоит. В динамике через три недели отмечалось снижение концентрации креатинкиназы до референсного уровня. Изменения кожи у пациента, связанные с миозитом и указывающие на тяжесть воспалительных изменений, в динамике наблюдения полностью исчезла.

Креатинкиназа (креатинфосфокиназа) — фермент, катализирующий образование из аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатина высокоэнергетического соединения креатинфосфата, который расходуется организмом при увеличении физических нагрузок. Нужно подчеркнуть, что активность креатинкиназы у женщин несколько ниже, чем у мужчин. Целевые (референсные) значения креатинкиназы у женщин составляют 24–170 МЕ/л и 24–195 МЕ/л — у мужчин [20]. По современным данным, молекула креатинкиназы состоит из двух субъединиц — М (от англ. muscle — «мышца») и В (от англ. brain — «мозг»). Комбинации этих субъединиц образуют три различных

изофермента: ММ — содержащийся в скелетных мышцах, ВВ — в головном мозге и МВ — гибридный — в сердечной мышце. В норме содержание изоферментов КК в сыворотке крови составляет: КК-ММ — 94–96 %, КК-МВ — 4–6 %, КК-ВВ отсутствует или обнаруживается в следовом количестве. В клинической практике сочетание мышечной слабости и повышение уровня креатинкиназы склоняют чаще весов в пользу миозитов [20, 21].

Креатинкиназа содержится преимущественно в скелетной мускулатуре, миокарде, а также в гладких мышцах и головном мозге [20]. Следует отметить, что активность креатинкиназы ингибируется тиреоидными гормонами, в частности, тироксином. Поэтому в клинической практике повышение уровня креатинкиназы требует исключения нарушения функции щитовидной железы. В детском возрасте активность креатинкиназы выше, чем у взрослых, что связано с интенсивным ростом и участием в процессе тканей, богатых этим ферментом — мышечной и нервной. Не менее важно, что повышение уровня креатинкиназы может встречаться при статин-индуцированной миопатии, ВИЧ-инфекции, обструкции билиарного тракта, сахарном диабете, гипертриглицеридемии, почечной недостаточности и приеме некоторых лекарственных средств: преднизолон, фенobarбитал, тиопентал и толваптан [22, 23]. Появление мышечных симптомов или повышение уровня креатинкиназы у пациентов, получающих статины, требует исключения других причин, таких как повышенная физическая нагрузка, травмы, судороги, гипотиреоз, инфекции, отравление оксидом углерода, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков [19]. Согласно положению National Lipid Association Muscle Safety Expert Panel (Группа экспертов Национальной липидной ассоциации по безопасности мышечной системы, США, 2014г.), статин-индуцированные мышечные симптомы включают [24, 25]:

- 1) «миалгию» (мышечную боль);
- 2) «миопатию» (мышечную слабость);
- 3) «миозит» (мышечное воспаление, устанавливаемое на основании прижизненного морфологического исследования мышечной ткани и/или по данным магнитно-резонансной томографии);
- 4) «мионекроз» (мышечное повреждение, диагностированное на основании значительного повышения уровня креатинкиназы сыворотки);
- 5) «рабдомиолиз» с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением уровня креатинина сыворотки.

Вопросы статин-индуцированной миопатии детально изложены в публикации О.М. Драпкиной, с соавт. (2012) [26].

В обзорном исследовании Т.А. Руженцовой с соавт. (2018) показано, что повреждение мышечных клеток сопровождается выходом различных внутриклеточных компонентов в кровоток, что лежит в основе лабораторной диагностики большого ряда патологических процессов (например, при дерматомиозите, столбняке прогрессирующей мышечной дистрофии, а также при

заболеваниях головного мозга (шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, эпилепсии, травмах головы), после хирургических операций, при любых видах шока) [22, 27]. В основе поражения мышечной системы при COVID-19 лежат различные патогенетические механизмы. Так, при COVID-19 наиболее существенное значение имеет гипериммунное воспаление, связанное с продукцией провоспалительных цитокинов, активацией апоптоза, развитием васкулопатии и сопровождающееся воспалительной инфильтрацией скелетной мышцы [28]. В научной литературе отмечается высокая распространенность мышечных симптомов [29]. Как полагают авторы, это обусловлено повреждением скелетно-мышечной мускулатуры, лабораторным проявлением которого являлось повышение уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы. Подобные изменения могут быть связаны с наличием АТФ 2 в скелетной мускулатуре [9]. Hsueh S.J., et al. (2020) описали случай развития тяжелой миопатии у 51-летней женщины с COVID-19, протекающей с выраженным повышением уровня креатинкиназы [30]. Стоит отметить, что на уровень креатинкиназы у госпитализированных больных COVID-19 оказывают влияние постельный режим, частые медицинские манипуляции, инъекции и прием лекарственных препаратов [31]. Хотя у больных COVID-19 миалгии в сочетании с повышением уровня креатинкиназы отмечались и на догоспитальном этапе [32]. Тяжелое поражение мышечной системы, т.е. рабдомиолиз как возможное позднее осложнение, связанное с COVID-19, было описано М. Jin и Q.Tong у 88-летнего мужчины с двусторонней пневмонией и выраженной слабостью: при обследовании было отмечено повышение креатинкиназы до 13 581 Ед/л и лактатдегидрогеназы до 364 Ед/л [33]. В публикации Н. Zhang, et al. (2020) продемонстрирован случай COVID-19, ассоциированный с поражением скелетной мускулатуры, проявляющимся генерализованной мышечной слабостью, дисфагией и респираторными симптомами у 58-летней женщины, у которой при поступлении уровень креатинкиназы достигал 700 Ед/л [34]. Примечательно, что при биопсии мышц выявлены периваскулярная воспалительная инфильтрация и усиление экспрессии HLA (Human leukocyte antigen) класса I (A, B, C) на некротических волокнах [34]. Не стоит забывать, что в клинической практике повышение уровня креатинкиназы можно выявить у пациентов с миопатиями, дерматомиозитом, полиомиелитом, острым нарушением мозгового кровообращения, травматическими повреждениями головного мозга [19, 35].

Обсуждая проблемы поражения мышечной системы при COVID-19, следует отметить, что вопросы классификации, критериев тяжести и подходы к терапии миозитов и миопатий, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, все еще не разработаны ввиду недостаточности данных. В реальной клинической практике лечение миозитов и миопатии базируется на использовании НПВС. При тяжелом течении миозитов возможно использование глюкокортикоидов [36, 37].

Заключение

В клинической практике, помимо определения типичных для COVID-19 изменений, важно проводить дополнительное обследование для оценки уровня креатинкиназы у коморбидных пациентов. В случае повышенного уровня креатинкиназы целесообразно исключить гипотиреоз, травмы мышц, патологию печени и почек, а также прием статинов. Представленные клинические случаи демонстрируют необходимость комплексной внимательной оценки всех имеющихся клинико-anamnestических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 для верификации поражения мышечной системы и профилактики вирус-индуцированного миозита необходимо мониторировать показатели креатинкиназы и лактатдегидрогеназы.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста
Айтбаев К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): редактирование текста
Кудайбергенова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): редактирование текста
Фомин В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): редактирование текста
Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор материала, анализ результатов
Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): анализ полученных данных, написание текста

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Murkamilov I.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): development of research design, analysis of the obtained data, writing and editing text
Aitbaev K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): text editing
Kudaibergenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): text editing
Fomin V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): text editing
Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection of material, analysis of the data
Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): analysis of the received data, writing text

Список литературы / References:

1. Bukhari Q., Jameel Y., Massaro J.M. et al. Periodic Oscillations in Daily Reported Infections and Deaths for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020; 3(8):e2017521-e2017521. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.17521
2. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 188-197. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
 Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(3):188-197.

<https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>

[In Russian].

3. Петровичев В.С., Мелехов А., Сайфуллин М.А. и др. Компьютерная томография при коронавирусной инфекции: дифференциальный диагноз на клинических примерах. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 357-371. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371
 Petrovichev V.S., Melekhov A.V., Sayfullin M.A., Nikitin I.G. The Role of Computed Tomography in Differentiation of Coronavirus Pneumonia, its Complications and Comorbidities. *Case Reports. The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(5):357-371. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371> [In Russian].
4. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 87-93. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
 Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (COVID-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93> [In Russian].
5. Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 422-429. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.
 Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaydina T.A., et al. The Dermatological Manifestations in the Coronavirus Infection COVID-19. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):422-429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429> [In Russian].
6. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): в фокусе правый желудочек. *The Scientific Heritage*. 2020; 56-2(56): 52-58. DOI:10.24412/9215-0365-2020-56-2-52-58.
 Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Hepatobiliary system and novel coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2020; 56-2(56): 52-58. DOI:10.24412/9215-0365-2020-56-2-52-58. [In Russian].
7. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2020;1(53):10-20.
 Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Clinical and pathogenetic aspects of damage to the cardiovascular system in a new coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2020;53-1:53:10-20. [In Russian].
8. Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptorbinding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell. Mol. Immunol*. 2020; 17: 613–620 doi:10.1038/s41423-020-0400-4.
9. Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
10. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия. 2020; 26(3): 248-262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
 Fisun A.Y., Cherkashin D.V., Tyrenko V.V., et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and

- treatment of new coronavirus infection (COVID-19). «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2020; 26(3): 248-262. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262> [In Russian].
11. Сапин М.Р. и др. Анатомия человека в 2 томах. Т. 1, под ред. Сапина М.Р., М., ГЭОТАР-Медиа. 2015; 528 с.
Sapin M.R. Human Anatomy In 2 volumes. T. 1: textbook / M.R. Sapin and others; ed. M.R. Sapin. — М.: GEOTAR-Media, 2015. — 528 p. — ISBN 978-5-9704-3483-3. [In Russian].
 12. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Моррисон В.В. и др. Лекция 4. Физиология транспорта газов кровью и кислородного обеспечения тканей. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 2: 40-42.
Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Morrison V.V., Bizenkova M.N. Lecture 4. Physiology of transport of gases by blood and oxygen supply of tissues. Scientific Review. Medical sciences. 2017; 2: 40-42. [In Russian].
 13. Зверев А.А., Аникина Т.А., Крылова А.В. и др. Физиология мышц: учебно-методическое пособие для студ. высш. учебн. заведений. Казань, КФУ. 2016; 41 с.
Zverev A.A., Anikina T.A., Krylova A.V., Zefirov T.L. Physiology of muscles: teaching aid for students. higher. educational institutions. Kazan, Kazan Federal University, 2016. 41 p. [In Russian].
 14. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н. и др. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015; 3(51): 217-226.
Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Bardakov S.N., et al. Inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. Vestnik of Russian military medical Academy. 2015; 3(51): 217-226. [In Russian].
 15. Муркамилов И.Т. Случаи хронического полимиозита с синдромом Рейно. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2019; 21(8): 37-41. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-8
Murkamilov I.T. Cases of chronic polymyositis with Reyno syndrome. Medical & pharmaceutical journal «Pulse». 2019; 21(8): 37-41. [In Russian].
 16. Антелав О.А. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(2): 191-198. doi: 10.14412/1995-4484-2016-191-198
Antelava O.A. Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis. Rheumatology Science and Practice. 2016; 54(2): 191-198. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-191-198> [In Russian].
 17. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18(10): 2024-2031. doi:10.1093/ndt/gfg349.
 18. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013; 3(1): 1-163.
 19. Какорин С.В., Былова Н.А. Клинический случай высокого уровня креатинфосфокиназы. Архивъ внутренней медицины. 2015; (2): 62-64. doi:10.20514/2226-6704-2015-0-2-62-64.
Kakorin S.V., Bylova N.A. A clinical case of a high level of creatine phosphokinase. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015; (2): 62-64. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-2-62-64> [In Russian].
 20. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ. 2009; 896 с.
Kamyshnikov V.S. Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. М.: MEDpress-inform. 2009; 896 p.
 21. Lim A.K., Arumuganathan C., Lau Hing Yim C. et al. A cross-sectional study of the relationship between serum creatine kinase and liver biochemistry in patients with rhabdomyolysis. Journal of clinical medicine. 2020; 9(1):C.81. doi:10.3390/jcm9010081
 22. Bäckér H.C., Busko M., Krause F.G. et al. Exertional rhabdomyolysis and causes of elevation of creatine kinase. The Physician and sportsmedicine. 2020; 48(2):179-185. doi:10.1080/00913847.2019.1669410
 23. Agraz-Pamplona I., Larrosa-Garcia M., Bury-Macias R.P. et al. Case report: tolvaptan-associated creatine kinase elevation in two patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). European Journal of Clinical Pharmacology. 2020; 76: 1473-1475
 24. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. Journal of clinical lipidology. 2014; 8(3): 58-71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004
 25. Collins R., Reith C., Emberson J. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. The Lancet. 2016; 388(10059): 2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
 26. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(3): 469-473. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-469-473
 27. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(3): 469-473. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-469-473 [In Russian].
 28. Руженцова Т.А., Милейкова Е.И., Моженкова А.В. и др. Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии. Лечащий врач. 2018; 10: 80-83.
Ruzhentsova T.A., Mileykova E.I., Mozhenkova A.V. et al. Role of increase of MB-creatine kinase in different extracardiac pathologies. Lechaschi Vrach. 2018; 10: 80-83. [In Russian].
 29. Bagnato S., Boccagni C., Marino G. et al. Critical illness myopathy after COVID-19. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 99: 276-278. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.072
 30. Finsterer J., Scorza F.A. SARS-CoV-2-associated critical ill myopathy or pure toxic myopathy? International Journal of Infectious Diseases. 2020; 101:56. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1463
 31. Hsueh S.J., Lee M.J., Chen H.S. et al. Myopathy associated with COVID-19. J Formos Med Assoc. 2020; S0929-6646(20)30354-5. doi:10.1016/j.jfma.2020.07.042
 32. Chang K.C. Response to the letter "Does SARS-CoV-2 truly cause infectious myopathy?". J Formos Med Assoc. 2020; S0929-6646(20)30420-4. doi:10.1016/j.jfma.2020.08.046
 33. Vacchiano V., Riguzzi P., Volpi L. et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020; 41(8): 2029-2031. doi:10.1007/s10072-020-04525-z
 34. Jin M., Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. Emerg Infect Dis. 2020; 26(7): 1618-1620. doi:10.3201/eid2607.200445
 35. Zhang H., Charmchi Z., Seidman R.J. et al. COVID-19 associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. Muscle Nerve. 2020; 62(3):E57-E60. doi:10.1002/mus.27003
 36. Suwanwongse K., Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. Cureus. 2020; 12(4):e7561. doi:10.7759/cureus.7561
 37. Oddis C.V., Aggarwal R. Treatment in myositis. Nature Reviews Rheumatology. 2018; 14(5):279-289. doi:10.1038/nrrheum.2018.42
 38. Pipitone N., Salvarani C. Up-to-date treatment and management of myositis. Current Opinion in Rheumatology. 2020; 32(6):523-527. doi:10.1097/BOR.0000000000000745