

РАБДОМИОЛИЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

А.А. Фёдорова^{1,2}, Д.Е. Кутепов^{1,2*}, К.В. Рыбинцева³, М.Б. Базарова¹, И.Н. Пасечник¹, В.В. Бояринцев¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

²ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

RHABDOMYOLYSIS ASSOCIATED WITH COVID-19

A.A. Fedorova^{1,2}, D.E. Kutepov^{1,2*}, K.V. Rybintseva³, M.B. Bazarova¹, I.N. Pasechnik¹, V.V. Boyarintsev¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

²Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³Sechenov University, Moscow, Russia

* E-mail: dr.fedorova.anna@gmail.com

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 поражает не только респираторный тракт, но и опорно-двигательный аппарат, включая скелетную мускулатуру. В обзоре обобщены литературные данные, посвященные рабдомиолизу, ассоциированному с COVID-19. Акцент в обзоре делается на возможные механизмы поражения мышц при COVID-19 и диагностические методы, включая лучевые методы диагностики.

Ключевые слова: COVID-19, рабдомиолиз, лучевые методы диагностики.

Abstract

The new COVID-19 coronavirus infection affects not only the respiratory tract, but also the musculoskeletal system, including skeletal muscles. The authors have summarized literature data on rhabdomyolysis associated with COVID-19. Their review focuses on possible mechanisms of muscle damage in COVID-19 patients and on diagnostic instruments, including radiation diagnostics.

Key words: COVID-19, rhabdomyolysis, radiation diagnostics.

Ссылка для цитирования: Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Рыбинцева К.В., Базарова М.Б., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Рабдомиолиз, ассоциированный с COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 1: 57–60.

Рабдомиолиз (РМ) является потенциально опасным осложнением, возникающим в результате как травматических, так и нетравматических этиологических факторов. Ряд вирусов, таких как вирус гриппа А и В, энтеровирусы, вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, могут вызывать РМ [1, 2].

В настоящее время установлено, что коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с типичными респираторными проявлениями может иметь внелегочные осложнения, включая поражение скелетной мускулатуры, вплоть до развития РМ.

В литературе описан широкий диапазон проявлений РМ – от бессимптомного повышения креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобина (МГ) в сыворотке крови больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 до тяжелых, фатальных осложнений, таких как острое повреждение почек (ОПП) [3–5].

Анализ научных публикаций показывает, что точная частота РМ у больных коронавирусной инфекцией не установлена. Среди отчетов и описаний отдельных клинических случаев РМ у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 интересными представляются два исследования. В 2021 г. в журнале Shock были опубликованы данные китайских коллег. Y. Geng и соавт. (2021) представили когортное исследование 1014 больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. У 22 (2.2%) больных был зафиксирован РМ. У 18

из 22 больных РМ развился после госпитализации, средний интервал между госпитализацией и возникновением РМ составил 7.91 ± 7.44 суток. По сравнению с больными, у которых новая коронавирусная инфекция COVID-19 протекала без повышения КФК, больший процент больных с РМ был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (90.9% [20/22] в сравнении с 5.3% [50/952]; $p < 0.001$) и нуждался в искусственной вентиляции легких (86.4% [19/22] в сравнении с 2.7% [26/952]; $p < 0.001$). Частота летальных исходов у больных с РМ была значительно выше (90.9%, 20/22), чем у больных без РМ (3.2%, 30/952). На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что больные с РМ имели более высокий риск прогрессирования заболевания вплоть до критического течения COVID-19 (балл ВОЗ 6–8). Кроме этого, больные с РМ нуждались в более частой госпитализации в ОРИТ и проведении искусственной вентиляции легких [4].

I. Alaba и соавт. (2021) представили результаты ретроспективного обсервационного исследования, в которое были включены 996 больных с COVID-19. Анализ течения заболевания показал, что у 9.2% больных наблюдался РМ как осложнение течения основного заболевания [6].

В 2022 г. в журнале Clinical and Experimental Rheumatology был опубликован систематический обзор 1920 публикаций, посвященных поражению мышц у больных с новой корона-

вирусной инфекцией COVID-19, который включал 86 случаев РМ. Авторы обзора обратили внимание, что течение РМ у больных COVID-19 имеет особенности – наиболее часто РМ развивается у мужчин (77%) и в 49% случаев имеет место коморбидный фон (ожирение, сахарный диабет, гипертония). Летальность, по данным обзора литературы, составила 30% [7].

Этиологические факторы, приводящие к РМ, могут включать применение препаратов, которые обладают потенциальным миотоксическим действием, вынужденное положение больного в прон-позиции и нарушение микроциркуляции. Предполагается, что еще одной этиологической причиной поражения мышц с развитием РМ может быть прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на мышцы [4].

Патогенез поражения мышц связан со способностью вируса SARS-CoV-2 внедрять свою РНК в клетку человека после взаимодействия с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [8].

Активность вируса SARS-CoV-2 зависит от двух факторов. Первым фактором является экспрессия ACE2 в клетке-хозяине для связывания с рецептором шипового домена S1. Второй фактор – это протеазы поверхности клетки-хозяина (трансмембранный протеаза серии 2 (TMPRSS2) и лизосомальные катепсины), которые используются для облегчения воздействия шипового домена S2 [9, 10]. Первоначально считалось, что экспрессия TMPRSS2 имеет решающее значение для слияния мембран и окончательного проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки S2 [9]. Более поздние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 использует фурион хозяина для преактивации S1/S2, снижая зависимость вируса от клеточного TMPRSS2 и улучшая проникновение в типы клеток, демонстрирующих более низкую экспрессию TMPRSS2 [10]. Таким образом, вирус SARS-CoV-2 первоначально проникает в слизистую носа и легочную ткань, где происходит предварительная активация фурионом клетки-хозяина во время упаковки вируса. Затем вирус SARS-CoV-2 попадает в кровоток и инфицирует ткани, богатые ACE2 и TMPRSS2, а также ткани с более низкой экспрессией TMPRSS2 [10]. Так как скелетные мышцы и другие клетки в мышцах, такие как сателлитные клетки, лейкоциты, фибробласти и эндотелиальные клетки, экспрессируют ACE2, можно утверждать, что скелетные мышцы обладают восприимчивостью к вирусу SARS-CoV-2 через рецепторы ACE2 [8, 11].

Кроме этого, было высказано предположение, что повреждение мышц также может возникать в результате прямого проникновения вируса в мышцы через данные рецепторы на миоцитах. В частности, прикрепление вирусного шипового белка к рецептору ACE2 может способствовать связыванию вирусной оболочки SARS-CoV-2 с мембраной клетки-хозяина с переносом генетического материала в клетку. Примечательно, что SARS-CoV-2 может быть первым вирусом, способным напрямую инфицировать мышечные волокна [12].

Способность вируса напрямую воздействовать на скелетные мышцы была подтверждена результатами патологоанатомических исследований. Так, по данным Z. Shietal (2021) и T. Aschman и соавт. (2021), у умерших от COVID-19 чаще наблюдается миозит разной степени выраженности. Вирусные частицы также были обнаружены в мышцах диафрагмы умерших больных с тяжелой формой COVID-19 [13, 14].

Вирус SARS-CoV-2 способен запускать адаптивные механизмы иммунитета. Недавно были идентифицированы три различных эпитопа Т-клеточных рецепторов, высокоспецифичных для SARS-CoV-2 (О-рибоза-метилтрансфераза, РНК-зависимая РНК-полимераза и белки экзонуклеазы

3'-к-5') у больных с дерматомиозитом. Это открытие позволило предположить, что вирус может быть триггером сверхактивации Т-лимфоцитов CD8, что приводит к поражению мышц [15]. Иммунная перекрестная реакция между вирусными антигенами и миоцитами, повреждение миоцитов в результате отложения комплексов «антиген – антитело» и возможная вирусная трансформация клетки-хозяина или «гаптенизация» белков хозяина могут привести к нарушению регуляции иммунного ответа и повреждению мышц.

Другим иммунным механизмом является перекрестная реактивность из-за молекулярной «мимики». Это приводит к атаке антителами собственных миоцитов вместо вируса [16].

В процессе репликационного цикла вирус SARS-CoV-2 вызывает повреждение и гибель инфицированных вирусом клеток и тканей, что запускает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов. Чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов, или цитокиновый штурм, превращает защитную физиологическую реакцию организма в патологическую [17]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли а, в гиперкатаболических условиях связана с окислительным стрессом, который способствует выработке агрессивных молекул, вызывающих серьезное повреждение миоцитов [18].

Основными жалобами, на основании которых можно заподозрить повреждение мышц у больных коронавирусной инфекцией COVID-19, являются миалгия в сочетании с мышечной слабостью. Мышечная слабость носит симметричный характер и затрагивает, как правило, нижние конечности [16].

Диагностика РМ традиционно включает определение КФК и МГ. Это вполне объяснимо, так как они являются составной частью мышечной ткани и их концентрация в сыворотке крови находится в прямой зависимости от степени повреждения миоцита. При повреждении мышц повышение КФК диагностируется через 12 часов и может достигать пиковой концентрации в течение 1–3 суток. Высокие значения КФК, которые часто сохраняются в течение более длительного времени, могут указывать на развитие миофасциального компартмент-синдрома или дальнейшего повреждения мышц. МГ, как продукт механического или ишемического повреждения мышц, достигает пика концентрации в сыворотке крови в течение 8–12 часов [19].

Повышение КФК у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 констатируется во многих публикациях. I. Albaba и соавт. (2021) исследовали концентрацию КФК в сыворотке крови у 240 из 996 больных с COVID-19. У большинства из 240 исследованных больных (86.4%) определение КФК проводили при госпитализации в стационар, и у 95.5% больных первое исследование КФК было выполнено в течение первых трех дней после госпитализации. Авторы обнаружили, что средний уровень КФК составил 2948 МЕ/л на момент госпитализации в стационар, 3099 МЕ/л на пике и 435 МЕ/л при выписке. Показатели КФК были диагностически значимыми для верификации РМ у 72.7% исследуемых больных [6].

В другом когортном исследовании, проведенном в Китае, было выявлено повышение КФК у 13.7% больных [5].

Возвращаясь к результатам исследования Y. Geng и соавт. (2021), приведенным выше, у 40 (3.9%) из 1014 больных COVID-19 отмечалось повышение КФК [4].

У больных COVID-19 МГ является предиктором неблагоприятного исхода. Это было подтверждено рядом работ, в которых указывалось, что МГ может отражать тяжесть

течения и прогноз у больных COVID-19 [20]. В качестве примера можно привести работу H. Chen и соавт. (2021), в которой на основании анализа течения заболевания 855 больных COVID-19 было отмечено, что МГ достоверно коррелировал с частотой развития неблагоприятного исхода (отношение рисков 1.001; 95%-ный доверительный интервал 1.0007–1.002; $p < 0.001$) [21].

В настоящее время у больных в критических состояниях широко применяются лучевые методы диагностики, не стал исключением и РМ. Лучевые методы диагностики, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), могут помочь в диагностике и оценке скелетно-мышечных симптомов COVID-19 [22].

Благодаря своей точности КТ считается «золотым стандартом» в оценке количественных и качественных изменений жировой и мышечной тканей, особенно в области туловища. КТ позволяет не только оценивать объем мышц, но и проводить качественный анализ, оценивая интенсивность жировой инфильтрации внутри мышцы (миостеатоз). КТ-картина острой фазы РМ может характеризоваться периферическим усилением вокруг областей инфаркта мышечной ткани или участками некроза в виде точек или линейной формы полос вокруг измененных мышц (в англоязычной литературе – stipple sign) [19]. Однако КТ не позволяет дифференцировать истинный миостеатоз от жировой ткани, расположенной между мышечных волокон. Кроме этого, применение КТ ограничено высокой стоимостью метода и лучевой нагрузкой [23].

МРТ позволяет визуализировать как поверхностные, так и глубоколежащие мышцы, дифференцировать жировую инфильтрацию и отек. Наиболее информативными для визуализации изменений в мышцах при РМ являются режимы T2-ВИ-SPAIR, STIR, в совокупности с DWI с факторами взвешенности b-0, b-500 и b-1000. При тяжелом поражении мышц могут присутствовать признаки мионекроза, визуализируемые как T2-гиперинтенсивные области по сравнению с интенсивностью сигнала соседних интактных мышц. Использование МРТ имеет ряд ограничений, связанных с тяжестью состояния больного, его транспортабельностью и коморбидной патологией [23, 24].

УЗИ является простым, доступным методом, не связанным с лучевой нагрузкой. Мобильная УЗ-аппаратура позволяет проводить диагностику непосредственно у постели больного в отделении интенсивной терапии и оценивать структуру поврежденных мышц у больных РМ в режиме реального времени. Для определения эластичности/плотности мышечной ткани, оценки как качественных, так и количественных показателей плотности мышц используются методики эластографии (ЭГ) (компрессионной и сдвиговой волны). Так, у больных РМ мышечная ткань при компрессионной ЭГ имеет мозаичное окрашивание с чередованием эластичных участков (отображающихся зеленым цветом) и высокоэластичных зон (отображающихся красным цветом), плотные зоны практически не определяются, что отображает процессы размягчения и некроза мышечной ткани (рис. 1) [19].

В режиме ЭГ сдвиговой волны у больных РМ определяется снижение плотности мышечной ткани. Средний показатель плотности при РМ, соответственно нашим данным, составляет ≤ 1.5 м/с (рис. 2). Понижение плотности мышцы по данным ЭГ сдвиговой волны является следствием миолиза и воспаления, сопутствующих острой фазе РМ [19].

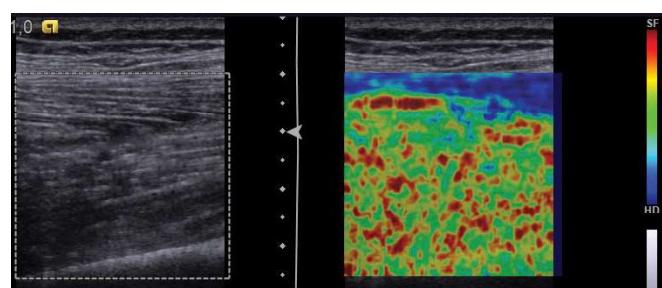


Рис. 1. Режим компрессионной ЭГ, четырехглавая мышца бедра в острой фазе РМ. Мышечное волокно характеризуется равномерным эластичным окрашиванием с наличием высокоэластичных зон



Рис. 2. Режим ЭГ сдвиговой волны, четырехглавая мышца бедра в острой фазе РМ. Плотность мышцы снижена до 0.88 м/с

Правила и методы лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у которых диагностирован РМ, не отличаются от общих принципов терапии РМ различной этиологии. В первую очередь необходимо исключить миотоксичные препараты. С целью предупреждения ОПП, дегидратации и поддержания достаточного темпа/объема диуреза необходимо проводить инфузционную терапию растворами кристаллоидов. Объем инфузационной терапии должен строиться из расчета поддержания темпа диуреза со скоростью 100–300 мл мочи в час. РМ сопровождается метаболическим ацидозом, поэтому применение натрия гидрокарбоната позволяет изменить pH выше 6.5. Щелочная среда способствует повышению растворимости комплекса «МГ – белок Тамма – Хорсфалла» и предотвращению ОПП. Однако применение натрия бикарбоната требует осторожности, так как возможно развитие парадоксального внутриклеточного ацидоза и перегрузки объемом, особенно у больных с дыхательной или сердечной недостаточностью [25].

При развитии ОПП возникает необходимость в проведении заместительной почечной терапии. В связи с тем что МГ имеет молекулярную массу 18 тыс. Да и низкий коэффициент диффузии, применение низкотонических (целлюлозных) диализных мембранных можно считать малоэффективным. Единственной возможностью является применение мембранных с высокой точкой отсечки. В литературе встречаются работы, посвященные применению мембранных с высокой точкой отсечки у больных с ОПП на фоне РМ. Однако данные работы включают небольшие группы больных, поэтому в настоящее время еще рано судить об их эффективности [25].

Заключение

Необходимо помнить, что РМ представляет потенциальную опасность для жизни больного в связи с фатальными осложнениями, включая ОПП. РМ может быть проявле-

нием тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиницистам следует обращать внимание на такой симптом, как миалгия. Миалгия может быть ранним признаком РМ, особенно в сочетании с повышением КФК, поэтому необходимо уделять пристальное внимание динамическому контролю КФК у больных даже с минимальными жалобами и симптомами. Особую важность это приобретает у больных с факторами риска (пожилой возраст, мужской пол, тяжелая коморбидная патология).

Таким образом, раннее выявление, профилактика и своевременно начатая терапия позволят уменьшить частоту развития РМ и, как следствие, снизить летальность.

Литература

1. Crum-Cianflone N.F. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis // Clin Microbiol Rev. – 2008. – V. 21. – № 3. – P. 473–494. doi: 10.1128/CMR.00001-08.
2. Ayala E. et al. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A (H1N1) // JAMA. – 2009. – V. 302. – № 17. – P. 1863–1864. doi: 10.1001/jama.2009.1582.
3. Taxbro K. et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection // BMJ Case Rep CP. – 2020. – V. 13. – № 9. – P. 237616. doi: 10.1136/bcr-2020-237616.
4. Geng Y. et al. Rhabdomyolysis is associated with in-hospital mortality in patients with COVID-19 // Shock (Augusta, Ga.). – 2021. – V. 56. – № 3. – P. 360. doi: 10.1097/SHK.00000000000001725.
5. Chedid N.R. et al. COVID-19 and rhabdomyolysis // J Gen Intern Med. – 2020. – V. 35. – № 10. – P. 3087–3090. doi: 10.1007/s11606-020-06039-y.
6. Alaba I. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of rhabdomyolysis in hospitalized patients with COVID-19 infection // Cureus. – 2021. – V. 13. – № 11. doi: 10.7759/cureus.19802.
7. Hannah J.R. et al. Skeletal muscles and COVID-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection // Clin Exp Rheumatol. – 2022. – V. 40. – P. 329–338. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkfmxt.
8. Ferrandi P.J. et al. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies // J Appl Physiol. – 2020. – V. 129. – № 4. – P. 864–867. doi: 10.1152/japplphysiol.00321.2020.
9. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. – 2020. – V. 181. – № 2. – P. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Shang J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // Proc Nat Acad Sci. – 2020. – V. 117. – № 21. – P. 11727–11734. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
11. De Giorgio M.R. et al. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles // Acta Myologica. – 2020. – V. 39. – № 4. – P. 307. doi: 10.36185/2532-1900-034.
12. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: more to come with myositis in the offing // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2020. – V. 7. – № 5. doi: 10.1212/NXI.0000000000000781.
13. Aschman T. et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died // JAMA Neurol. – 2021. – Vol. 78. – № 8. – P. 948–960. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2004.
14. Shi Z. et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers // JAMA Intern Med. – 2021. – V. 181. – № 1. – P. 122–124. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6278.
15. Megremis S. et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis // Ann Rheum Dis. – 2020. – V. 79. – № 10. – P. 1383–1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217522.
16. Saud A. et al. COVID-19 and myositis: what we know so far // Curr Rheumatol Rep. – 2021. – V. 23. – № 8. – P. 1–16. doi: 10.1007/s11926-021-01023-9.
17. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – V. 315. – № 8. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
18. Ali A.M. et al. Skeletal muscle damage in COVID-19: a call for action // Medicina. – 2021. – V. 57. – № 4. – P. 372. doi: 10.3390/medicina57040372.
19. Бояринцев В.В. и др. Рабдомиолиз. Междисциплинарный подход. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – 144 с. doi: 10.33029/9704-7316-0-RIA-2023-I-144. [Boyarinsev V.V. et al. Rhabdomyolysis. Interdisciplinary approach. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2023. – 144 p. In Russian]. doi: 10.33029/9704-7316-0-RIA-2023-I-144.
20. Yu J.S. et al. Myoglobin offers higher accuracy than other cardiac-specific biomarkers for the prognosis of COVID-19 // Front Cardiovasc Med. – 2021. – P. 903. doi: 10.3389/fcvm.2021.686328.
21. Chen H. et al. Development and validation of a nomogram using on admission routine laboratory parameters to predict in-hospital survival of patients with COVID-19 // J Med Virol. – 2021. – V. 93. – № 4. – P. 2332–2339. doi: 10.1002/jmv.26713.
22. Shetty N.D. et al. Post-COVID-19 myositis based on magnetic resonance imaging: a case report // Cureus. – 2022. – V. 14. – № 10. doi: 10.7759/cureus.30293.
23. Федорова А.А. Инструментальные методы диагностики заболеваний мышечной ткани. В кн.: Миопатии в практике клинициста: руководство для врачей. Под ред. И.Н. Пасечника, С.А. Бернс, В.В. Бояринцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – С. 128–180. doi: 10.33029/9704-7648-2-MPK-2023-1448. [Fedorova A.A. Instrumental methods of diagnosis of diseases of muscle tissue. Myopathies in the practice of a clinician: a guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2023. – P. 128–180. In Russian]. doi: 10.33029/9704-7648-2-MPK-2023-1448.
24. Jin Q.T. Rhabdomyolysis as potential complication associated with 2019 novel coronavirus disease // Emerg Infect Dis. – 2020. – V. 26. doi: 10.3201/eid2607.200445.
25. Кутепов Д.Е. и др. Рабдомиолиз. В кн.: Миопатии в практике клинициста: руководство для врачей. Под ред. И.Н. Пасечника, С.А. Бернс, В.В. Бояринцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – С. 348–394. doi: 10.33029/9704-7648-2-MPK-2023-1448. [Kutepov D.E., Fedorova A.A., Boyarinsev V.V., Pasechnik I.N., Rhabdomyolysis // Myopathies in the practice of a clinician: a guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2023. – P. 348–394. In Russian]. doi: 10.33029/9704-7648-2-MPK-2023-1448.