

Профилактическая медицина  
2022, Т. 25, №11, с. 105-112  
<https://doi.org/10.17116/profmed202225111105>

The Russian Journal of Preventive Medicine  
2022, vol. 25, no 11, pp. 105-112  
<https://doi.org/10.17116/profmed202225111105>

## Саркопения, ассоциированная с COVID-19

© В.А. СЕРГЕЕВА, Т.Е. ЛИПАТОВА

ФГБОУ «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

### РЕЗЮМЕ

Перенесшие COVID-19 пациенты подвержены риску развития острой саркопении. Для пожилых пациентов риск ее развития особенно высок, учитывая наличие предрасполагающих факторов и исходного саркопенического состояния до присоединения инфекции. В литературе такой фенотип называют «острой хронической» саркопенией. В настоящее время известно, что саркопения связана с повышенным риском падений, переломов и госпитализаций, снижением качества жизни, инвалидностью, более высокой частотой внутрибольничной инфекции у пожилых пациентов, смертностью, а по последним данным, еще и с риском развития неблагоприятных исходов COVID-19. Своевременные диагностические и профилактические мероприятия могут сыграть решающую роль в увеличении продолжительности и улучшении качества жизни пациентов с саркопенией. В обзоре проанализированы данные научных источников, находящихся в открытом доступе электронных библиотек PubMed, MedLine, Elsevier, eLibrary, накопленные за годы пандемии. Проведена комплексная оценка различных факторов в свете новой коронавирусной инфекции, потенцирующих развитие и прогрессирование саркопении. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов повреждения мышечной ткани, ассоциированных с COVID-19, необходимо для выработки стратегии ведения таких пациентов и эффективных мер профилактики.

**Ключевые слова:** саркопения, COVID-19, SARS-CoV-2, мышечная ткань, патогенез, старение.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергеева В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>

Липатова Т.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>

**Автор, ответственный за переписку:** Сергеева В.А. — e-mail: [viktoriasergeeva@mail.ru](mailto:viktoriasergeeva@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Саркопения, ассоциированная с COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):105–112. <https://doi.org/10.17116/profmed202225111105>

## Sarcopenia associated with COVID-19

© V.A. SERGEEVA, T.E. LIPATOVA

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

### ABSTRACT

COVID-19 convalescents are at risk of developing acute sarcopenia. In elderly patients, the risk is exceptionally high, given the presence of predisposing factors and the initial sarcopenic state before the onset of infection. This phenotype is referred to as «acute chronic» sarcopenia in the literature. It is now known that sarcopenia is associated with an increased risk of falls, fractures, and hospital admissions, reduced quality of life, disability, higher incidence of hospital-acquired infection in older patients, mortality, and according to recent data, the risk of developing adverse COVID-19 outcomes. Therefore, timely diagnostic and preventive measures can be crucial in increasing survival and improving the quality of life in patients with sarcopenia. The review analyzed data from publicly available scientific sources from PubMed/MedLine, Elsevier, and eLibrary, accumulated over the pandemic years. Also, a comprehensive evaluation of various factors during the new coronavirus infection potentiating the development and progression of sarcopenia was performed. Understanding and further enhancing knowledge of the pathogenetic mechanisms of muscle tissue damage associated with COVID-19 is necessary to develop different management strategies and effective preventive measures for such patients.

**Keywords:** sarcopenia, COVID-19, SARS-CoV-2, muscle tissue, pathogenesis, aging.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sergeeva V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>

Lipatova T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>

**Corresponding author:** Sergeeva V.A. — e-mail: [viktoriasergeeva@mail.ru](mailto:viktoriasergeeva@mail.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Sergeeva VA, Lipatova TE. Sarcopenia associated with COVID-19. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(11):105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202225111105>

## Введение в проблему саркопении

Конец XX века ознаменовался одним из важных событий клинической медицины — появлением новой нозологической формы — саркопении (от греч. *sarx* — тело, *penia* — потеря). В 1988 г. этот термин предложил Ирвин Розенберг, тогдашний директор Исследовательского центра изучения питания человека при старении имени Джина Майера в Университете Тафтса при Министерстве сельского хозяйства США, для описания потери безжировой массы тела с возрастом, влекущей за собой ряд серьезных последствий для здоровья пожилых людей [1].

Длительное время термин «саркопения» применялся исключительно в рамках гериатрии. Потребовалось еще 30 лет, чтобы в полной мере переосмыслить и систематизировать накопленные знания в данной области. В 2010 г. под эгидой трех сообществ — Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (ESPEN-SIG) и Международной рабочей группы по саркопении (IWGS) — принят консенсус, в котором предложено рабочее определение этого состояния, определены диагностические и лечебные подходы в его ведении. Саркопения определена как синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с увеличением риска неблагоприятных событий, таких как инвалидизация, ухудшение качества жизни и смерть [2].

В 2018 г. Европейская рабочая группа по проблемам саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People — EWGSOP2) собиралась повторно. Определение саркопении претерпело некоторые изменения в связи с признанием ведущей роли снижения мышечной силы по сравнению с предыдущим вариантом, где сила и мышечная масса у таких пациентов имели эквивалентное значение, и стало звучать следующим образом. Саркопения — прогрессирующее и генерализованное заболевание (расстройство) скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидность и смертность [3].

Новые рекомендации постулировали необходимость более широкого выявления этой патологии в популяции, адаптировав диагностические подходы для реальной клинической практики. В основу положен алгоритм Find — Assess — Confirm — Severity (FACS), или Найти случаи — Оценить — Подтвердить — Тяжесть [3]. Для выявления саркопении у пациентов с характерными симптомами (эпизоды падения, слабость, медленная ходьба, затруднение при вставании со стула, потеря веса, атрофия мышц и др.) на этапе скрининга врачу рекомендовано воспользоваться опросником SARC-F. При оценке признаков саркопении EWGSOP2 рекомендует использовать кистевую динамометрию как простой общедоступный метод оценки мышечной силы или иные тесты для определения силы мышц нижних конечностей, в частности вариации теста «встань со стула». В особых случаях и для научных исследований могут использоваться другие способы измерения мышечной силы (сгибание/разгибание колена) [3]. Для подтверждения диагноза саркопении используются инструментальные методики, которые позволяют детально исследовать состав тела пациентов и проводить оценку качественных характеристик мышечной ткани. Для клинической практики рекомендована двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

(ДРА). В качестве альтернативных методов рассматриваются биоимпедансный анализ (БИА), компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). Определить тяжесть саркопении можно по показателям физической работоспособности; для этого рекомендовано использовать краткую батарею тестов физической активности (Short Physical Performance Battery), включающую измерение времени, затраченного на прохождение 4 м, пятикратное вставание со стула и возможность большого удержания равновесия в течение 10 с и другие альтернативные тесты [3].

На примере результатов крупных эпидемиологических исследований также показано, что саркопения, присущая в первую очередь пожилым людям, может развиваться у людей молодого возраста и быть обусловленной рядом причин: хроническими воспалительными, аутоиммунными, эндокринными и онкологическими заболеваниями, нарушением двигательной активности, отсутствием сбалансированного питания [3]. В связи с этим предложено выделять первичную (развившуюся вследствие возрастных изменений и без других причин) и вторичную (в качестве причины, которой могут быть все перечисленные до этого факторы), а также острую и хроническую саркопению. Острая саркопения, согласно критериям EWGSOP2, длится менее 6 мес и обычно связана с острым заболеванием, травмой; хроническая форма саркопении длится от 6 мес и более, и ее причиной выступают хронические прогрессирующие заболевания [3].

Учитывая многофакторность и полиэтиологичность саркопении, следует применять комплексный подход к выбору методов профилактики и лечения этой патологии. Для решения проблемы предлагаются различные методы медикаментозной и немедикаментозной терапии, ни один из которых в настоящее время не является определяющим. Для предупреждения прогрессирования саркопении ведущая роль отводится сбалансированному питанию и физическим упражнениям [2].

Цель данного обзора — осветить проблему взаимосвязи COVID-19 и саркопении. За время продолжающейся до настоящего времени пандемии идет накопление информации о негативном мультифакторном воздействии COVID-19 на мышечную ткань. Проанализированы результаты научных публикаций по данной тематике за последние 4 года, а также более ранние фундаментальные исследования, имеющие значение для достоверного освещения проблемы.

## Фенотипы саркопении при COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции сфокусировала внимание исследователей на взаимосвязи саркопении и COVID-19. Действительно, наибольшая летальность среди инфицированных SARS-CoV-2 отмечена среди пациентов старше 60 лет, многие из которых могли иметь проявления саркопении [4]. Известно, что присоединение острой инфекции может способствовать прогрессии имеющейся в той или иной стадии первичной (обусловленной возрастом) саркопении, и это состояние можно выделить в отдельный фенотип — так называемой **острой хронической саркопении** (acute chronic sarcopenia) [5]. Некоторые провоцирующие факторы играют решающую роль в данном континууме у пожилых людей с COVID-19. Например, изменение режима и характера питания во время госпитализации, обусловленное аносмией и агевзией; ме-

дицинские проблемы, включая сам факт заражения новой коронавирусной инфекцией; иммунологические события, такие как «цитокинный шторм», который является отличительной чертой патогенеза COVID-19; сосудистые проблемы и отсутствие физической активности [4]. По данным исследовательской группы из университетской клиники Южной Кореи, саркопения у пациентов с COVID-19 способствует увеличению срока госпитализации и может рассматриваться независимым предиктором негативного прогноза [6]. По мнению индонезийских авторов, развитие острой хронической саркопении может привести к ухудшению исходного саркопенического состояния пациентов с COVID-19 и иметь отдаленные последствия уже после выздоровления [4].

Действительно, большинство проведенных до сих пор крупных исследований сосредоточено на изучении саркопении, развившейся в результате комплексного воздействия старения и острых заболеваний [7]. Однако это не всегда эквивалентно **острой саркопении** [8], которая также может развиваться у пациентов с COVID-19. Проблема острой саркопении не менее актуальна, так как в значительной мере определяет прогноз в отношении выздоровления пациента и дальнейшие возможности реабилитации после перенесенного инфекционного заболевания [9]. Показано, что возникшие на фоне острой саркопении патологические и функциональные изменения в системах органов могут проявиться у больных неспособностью справляться с повседневными жизненными задачами или сопровождаться развитием психологических отклонений [10].

В настоящее время нет окончательного понимания отдаленных последствий и прогноза острой и так называемой острой хронической саркопении вследствие воздействия новой коронавирусной инфекции, идет активное накопление сведений об общих патогенетических механизмах этих заболеваний.

## Общие патогенетические механизмы, ответственные за развитие саркопении при COVID-19

### Факторы, предрасполагающие к развитию саркопении

Изучению изменений мышечной ткани, связанных со старением, положили начало работы J. Lexell и соавт. более 30 лет назад. Показано, что масса четырехглавой мышцы бедра у пожилых меньше на 18%, а общее количество мышечных волокон меньше на 25% по сравнению с молодыми взрослыми [11]. В дальнейшем с помощью электромиографического исследования показано, что уменьшение числа функционирующих моторных единиц у пожилых людей особенно велико среди самых крупных и самых быстрых волокон (II типа) [12]. Продолжается активное изучение патогенеза саркопении. В настоящее время известно, что в регуляции работы мышечной системы принимают участие многие гормоны (соматотропин, инсулиноподобный фактор роста-1, половые гормоны, инсулин), цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и миокины — биологически активные вещества, вырабатываемые собственно мышечной тканью (миостатин, иризин, декорин, ИЛ-8, ИЛ-15 и др.) [2, 13]. Помимо гормональных изменений и персистирующего провоспалительного состояния, в патогенезе саркопении существенное зна-

чение придает убикуитин-протеасомной системе, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и снижению мышечного кровотока, которые могут быть взаимосвязаны [14].

В свете воздействия инфекционного фактора (SARS-CoV-2) изначально большое значение придается предрасполагающим к развитию саркопении факторам (см. рисунок на цв. вклейке). Возрастные изменения затрагивают иммунную систему, приводя к так называемому иммуностарению, которое характеризуется повышенным уровнем маркеров воспаления в крови, влечет за собой задержку и снижение активации врожденного иммунного ответа с последующим неэффективным или несоординированным адаптивным иммунным ответом, что не позволяет должным образом контролировать репликацию SARS-CoV-2 [15]. Иммунологическое старение врожденного иммунитета проявляется уменьшением продукции клеточного супероксида и способности к фагоцитозу. Снижение наивных Т-клеток по сравнению с Т-клетками памяти и преобладание клонов зрелых клеток характеризуют старение приобретенного иммунитета [16].

Мышца как ткань с высоким энергообменом обладает большим пулом митохондрий, включая субсарколемные митохондрии (20% пула), и межфибрилярные митохондрии (80% пула). При старении увеличивается выработка активных форм кислорода в субсарколемных митохондриях, что сопровождается их вакуоляризацией и укрупнением, также увеличивается синтез поврежденной митохондриальной ДНК, в субсарколемных митохондриях усиливается митофагия. Одним из основных механизмов, участвующих в регуляции нормального функционирования митохондрий, является mTORc1. Его ингибирование приводит к уменьшению биогенеза митохондрий, меньшему производству митохондриальной ДНК, большему повреждению этих органелл и нарушению их работы [17]. Митохондриальной дисфункции при старении отводится одна из ведущих ролей в ухудшении состоянии мышечной ткани [14, 17]. Воспаление, присущее организму пожилого человека, обусловленное выработкой провоспалительных цитокинов и миокинов, отсутствие физической активности вследствие снижения мобильности, хрупкости, полиморбидность, включающая ожирение и сахарный диабет 2-го типа, — все эти факторы оказывают влияние на сигнальный путь mTORc1, что приводит к снижению синтеза мышечного белка и обуславливает развитие саркопении. Ожирение — одно из заболеваний, вносящих существенный негативный вклад в прогрессирование мышечного катаболизма. Это происходит за счет как персистирующего провоспалительного состояния, которое сопровождает ожирение, так и потенциального эктопического отложения жира, в том числе внутримиоцеллюлярного, которое наблюдается при саркопеническом ожирении и сопровождается потерей количества и ухудшением качества мышечной ткани [18]. Ожирение оказывает разнонаправленное негативное воздействие на физиологию дыхания, при саркопении также нарушается работа дыхательной мускулатуры за счет снижения силы и качества этих мышц, что может в целом повлиять на прогноз пациентов с COVID-19 [19, 20]. Среди полиморбидных состояний у лиц пожилого возраста следует упомянуть сердечную недостаточность, почечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, неалкогольную жировую болезнь печени, остеоартрит, которые также ассоциированы с саркопенией [21].

Поддержание адекватного статуса питания, достаточного потребления питательных веществ является ключом к здоровью и качеству жизни в пожилом возрасте, по определению ВОЗ. Однако пожилые люди восприимчивы к мальнутриции (недостаточности питания) в силу различных механизмов: патофизиологических (снижение восприятия вкусовых ощущений, запахов, дисрегуляция насыщения, функционирования желудочно-кишечного тракта, ряд хронических заболеваний, прием медикаментов, сопровождающиеся снижением аппетита, и др.), социальных (трудности с покупкой продуктов, приготовлением еды, низкий социоэкономический статус, утрата навыков приготовления пищи и др.), психологических (депрессия, тревожность, одиночество, стресс, дисфория) [22]. С недостаточным питанием напрямую связан катаболизм белков, который отражается в снижении мышечной массы, мышечной силы и функции с серьезными последствиями для физической работоспособности [22]. В конечном итоге мальнутриция может привести не только к саркопении, но и к ассоциированным с ней другим гериатрическим синдромам старческой кахексии и хрупкости (немошности), при которых отмечается снижение функционирования всех систем органов, ухудшение резервных возможностей гомеостаза, увеличивается восприимчивость к заболеваниям, повышается риск падений, госпитализаций, летальных исходов [23].

Причины недостаточного потребления микронутриентов различны, включают не только мальнутрицию, но, как правило, также выбор продуктов питания и отсутствие разнообразия пищевого рациона у пожилых людей. Вместе с тем старение также связано с изменениями, которые способствуют дефициту кальция, витамина D, витамина B<sub>12</sub>, железа, магния и цинка наряду с другими важными нутриентами. Популяционное исследование KORA-Age показало субклинический дефицит микронутриентов у пожилых людей, проживающих в общине: 52,0% из 1079 участников исследования старшего возраста имели дефицит витамина D (<50 нмоль/л), 27,3% — низкий уровень витамина B<sub>12</sub> (<221 пмоль/л), 11,0% — недостаточный уровень железа (мужчины <11,6 мкмоль/л, женщины <9,0 мкмоль/л), а 8,7% — низкий уровень фолиевой кислоты (<13,6 нмоль/л) [24]. Дефицит витамина D тесно связан с саркопенией, однако патогенетические механизмы до конца не изучены. Ведущим считают механизм снижения выработки андрогенов в пожилом возрасте, которые участвуют в регуляции экспрессии генов метаболизма гормона D. При биопсии мышц людей с дефицитом витамина D выявлена атрофия мышечных волокон II типа [25]. Дефицит витамина D следует рассматривать как результат системного воспаления [26], вследствие чего представляется возможным использовать данный показатель как его новый перспективный биомаркер.

При исключении возраст-ассоциированных предрасполагающих факторов следует признать, что проблемы полиморбидности, неоптимального состояния мышц, гиподинамии, дефицита питания и витамина D могут быть присущи и более молодым пациентам, что в сочетании с представленными ниже факторами, ассоциированными с COVID-19, увеличивает риск развития острой саркопении.

### COVID-19-ассоциированные факторы

Распространенные при COVID-19 скелетно-мышечные симптомы — усталость (астения) и миалгию — чаще все-

го связывают с явлением «цитокинового шторма» как основного и наиболее важного патогенетического механизма новой коронавирусной инфекции. Массивная неконтролируемая выработка большого количества цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-8, интерферон-гамма (ИФН-γ), интерферон-гамма-индуцируемый белок-10 и ФНО-α, индуцирует протеолиз мышечных волокон и способствует снижению синтеза белка, вмешиваясь в миогенный процесс и нарушая гомеостаз организма [27]. Ранее упоминалось, что при старении в организме отмечается увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. Среди пациентов с наиболее тяжелым течением COVID-19 концентрации провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, также были существенно повышены. Как показано в модели на грызунах, ФНО-α снижает эффективность трансляции информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) за счет изменения доступности эукариотического фактора инициации трансляции 4E (eIF-4E) [28]. Это приводит к состоянию анаболической резистентности, что требует более высокого потребления белка для стимуляции синтеза мышечного белка. Продемонстрирована возможность увеличения мышечно-специфических убиквитинлигаз (MuRF-1 и MAFbx) как дополнительного механизма саркопении на фоне системного воспаления (в условиях сепсиса) [29]. Повреждение митохондриальных мышечных клеток при COVID-19 также связывают с острофазовым реагентом ферритином [30]. Будучи одним из ключевых игроков в гомеостазе железа, ферритин, как предполагается, напрямую взаимодействует с производством энергии этими органеллами, переводя его с аэробного на анаэробный режим, усиливая образование активных форм кислорода и повышая восприимчивость клеток к повреждению и гибели [9].

Противоречивые сведения получены относительно прямого повреждающего воздействия вируса SARS-CoV-2 на мышечную ткань. P. Ferrandi и соавт. предполагают, что повреждение мышц при COVID-19 может быть реализовано через связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2 на поверхности клеток скелетных мышц [31]. Показано также, что экспрессия АПФ-2 отмечается в скелетных мышцах крыс и мышей, преимущественно в клетках сарколеммы [27]. Однако более поздние работы N. Dissel и соавт. продемонстрировали, что только человеческие гладкомышечные клетки и перидиты экспрессируют рецептор АПФ-2; клетки скелетных мышц человека, включая сателлитные клетки и миофибриллы, экспрессируют только TMPRSS2 [32]. При этом не исключается гипотеза прямого воздействия SARS-CoV-2 на мышечную ткань через данные рецепторы [27].

Полиорганное поражение при COVID-19 также обусловлено эндотелиальной дисфункцией и связанными с ней микро- и макротромбозами. Многочисленные клинические наблюдения продемонстрировали, что новая коронавирусная инфекция, особенно при тяжелом течении, протекает с гиперкоагуляцией и тромбообразованием [33]. Текущие сообщения о венозных и артериальных тромботических событиях у пациентов, находящихся на лечении в ОИТ, отмечают их частоту до 30% даже при фармакологической тромбопрофилактике, а тромботические события связаны с 5,4-кратным увеличением риска смертности [33]. Недавняя патолого-анатомическая оценка при аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, продемонстрировала тяжелое повреждение эндотелия с клеточной гибелью (апоптозом) и наличие внутриклеточного

вируса в легочной ткани в сочетании с тромбозом сосудов малого и среднего калибра. Свертывание крови и сосудистое повреждение также обнаружены и в альвеолярных капиллярах, причем эти изменения оказались более выраженными при COVID-19 по сравнению с повреждением легких, вызванным гриппом [34]. В дополнение к установленным факторам риска развития саркопении в настоящее время появляются данные о связи субклинического атеросклероза и/или ЭД (которая является доклиническим атеросклеротическим состоянием) с возрастной потерей массы и функции скелетных мышц. У пожилых пациентов с ЭД связаны атрофия скелетных мышц и саркопенический статус [35, 36]. У пациентов с сердечной недостаточностью и саркопенией отмечено ухудшение кровотока по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола. Точно также сообщалось о более низкой скорости кровотока в предплечье у пациентов с сердечной недостаточностью и выраженной саркопенией по сравнению с теми, у кого нет саркопении, что представляет собой косвенную, но возможную положительную связь между ЭД и саркопенией [36]. Н. Yamanashi и соавт. [37] недавно опубликовали данные об отрицательной связи между доклиническим атеросклерозом и силой хвата рук у пожилых людей без артериальной гипертензии. Саркопения рассматривается как одна из причин тромбоза глубоких вен нижних конечностей, так как от нормального функционирования мышц нижних конечностей напрямую зависит работа венозного насоса [38], вследствие чего пациенты пожилого возраста более склонны к развитию тромботических осложнений. Развитие протромботического состояния при COVID-19 и формирование микро- и макротромбозов определяют кровоснабжение мышечной ткани и ее функциональность. Таким образом, сосудистое повреждение при COVID-19 может служить дополнительным фактором развития или прогрессирования саркопении.

Клинические аспекты COVID-19, включающие гипоксию, нарушение питания в связи с аносмией и агевзией, изменение характера питания в лечебном учреждении и потерю аппетита из-за выраженной интоксикации, ксеростомии, а также такие факторы, как изоляция, гиподинамия, астения, потенцируют развитие саркопенического состояния.

Гипоксия, являющаяся следствием развития вирусной интерстициальной пневмонии при COVID-19, запускает ряд адаптивных реакций, одной из важнейших является подавление процессов, требующих повышенного потребления энергии, таких как синтез белка. Подавление синтеза белка обусловлено влиянием на несколько механизмов: ингибирование активности mTOR, который необходим для регуляции роста и пролиферации мышечных клеток; снижение фосфорилирования киназы рибосомного протеина S6 бета-1 (p70S6K1) и eIF4E-связывающего белка 1 (4E-BP1), что снижает активность трансляции мРНК и ингибирует синтез белка, таким образом нарушая развитие мышц [39]. Гипоксия также связана с более высокими уровнями миостатина, участвующего в катаболизме мышечных клеток, и отрицательного регулятора мышечного роста [39]. Обсервационные исследования с участием людей, подвергшихся гипоксии на большой высоте в альпинистских экспедициях, также выявили снижение мышечной массы и размера мышечных волокон независимо от уровня физической активности, что подтверждает взаимосвязь между гипоксией и поражением скелетных мышц [40].

Во время острой стадии заболевания COVID-19 такие симптомы, как аносмия (41,0—52,7% случаев COVID-19) и агевзия (38,2—43,9%), ксеростомия (45,9%) и дисфагия (28,9%), вместе с проанорексическим эффектом воспаления и гипоксией, могут способствовать снижению потребления пищевых продуктов [9]. Кроме того, системное воспаление в сочетании с ишемией тканей увеличивает потребность в калориях. Нарушение питания и в постковидном синдроме также может способствовать развитию саркопении [9]. Наконец, следует отметить, что некоторые пациенты среди клинических проявлений новой коронавирусной инфекции отмечают тошноту, диарею и другие желудочно-кишечные симптомы, которые также сопровождаются нарушением питания и усвоения питательных веществ, что может способствовать развитию или прогрессированию саркопении.

Низкая физическая активность, обусловленная повсеместным введением мер изоляции и социального дистанцирования, и постельный режим, которого придерживаются пациенты во время заболевания, являются наиболее значимыми факторами риска развития саркопении. Продемонстрировано, что иммобилизация приводит к значительным изменениям площади поперечного сечения, объема и массы мышц, способствуя метаболической дисфункции (анаболической резистентности) и приводя к нарушению их функциональности [18]. При COVID-19 пациент может испытывать сильную слабость, проводить часы на высокопоточной оксигенотерапии или в положении лежа, оставаться в отделении интенсивной терапии, что, как показано К. Мауег и соавт., связано со средним уменьшением прямой мышцы живота на 18,5% между 1-м и 7-м днями пребывания в отделении интенсивной терапии [41]. Перенос результатов исследования GLISTEN [42] на процессы, обусловленные COVID-19, нескорректированный риск саркопении должен составлять 38,4%, связанный со средней продолжительностью пребывания в больнице, равной 11 дням [18]. Пандемическая ситуация повлияла на физическую активность не только пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции, даже молодые и активные люди повсеместно отмечали проблемы с гиподинамией [43]. При этом следует отметить, что подобное изменение образа жизни может существенно сказаться на обмене веществ. В ряде исследований показано, что резкое снижение физической активности коррелирует с нарушением гликемического контроля, что снижает вызванное инсулином фосфорилирование Akt в мышцах, с усилением воспаления, которое, как сказано ранее, предрасполагает к дальнейшему повреждению мышечной ткани и снижению синтеза мышечного белка [9, 44].

Изоляция пациентов с COVID-19 в условиях как стационарного, так и амбулаторного лечения может служить отдельным неблагоприятным фактором, вызывающим комплекс негативных последствий, в том числе развитие и прогрессирование саркопении [18]. Вследствие ограничения мобильности увеличивается гиподинамия, накапливаются психологические проблемы, снижается аппетит, нарушается полноценное питание из-за отсутствия возможности выхода за пределы дома или контакта с близкими людьми. Показано, что периоды отсутствия физической активности могут вызывать снижение возбудимости двигательных нейронов (например, торможение) [45]. Это в сочетании со сниженной скоростью проводимости двигательных единиц при COVID-19, как продемонстрировали результа-

ты исследований нервной проводимости и количественной электромиографии, может дополнительно способствовать еще одному клиническому фактору новой коронавирусной инфекции — усталости [46].

Астения (усталость) — частый симптом при COVID-19, который сопровождает как острую фазу заболевания, так и постковидный синдром. Данное клиническое проявление можно рассматривать и как признак самой саркопении, и как ее причину. Изучению гипотез происхождения астении при COVID-19 посвящено множество работ, большинство из которых связывает данный симптом с метаболическими нарушениями на уровне ЦНС. Предположительно, среди причин усталости рассматривается прямое и опосредованное влияние SARS-CoV-2 на уровни нейротрансмиттеров (например, дофамина и серотонина), внутреннюю возбудимость нейронов, развитие воспаления, демиелинизацию (приводящую к изменению скорости проводимости аксонов) [47]. С другой стороны, нельзя исключать и уже упомянутые патогенетические факторы прямого и опосредованного через «цитокиновый шторм» повреждения вирусом SARS-CoV-2 мышечной ткани, что приводит к нарушению метаболического гомеостаза мышечной ткани и также способствует развитию астении (усталости), гиподинамии и соответственно саркопении.

Некоторые медикаментозные препараты также оказывают определенное негативное воздействие на мышечную ткань, которое может привести к саркопении. Глюкокортикостероиды (ГКС), и чаще всего дексаметазон, назначаемый пациентам с тяжелым течением COVID-19, улучшали прогноз и предотвращали прогрессирование дыхательной недостаточности [48]. В ряде публикаций прокомментировано участие преднизолона и дексаметазона в активации гена *FOXO1*, кодирующего фактор транскрипции у млекопитающих и участвующего в биологических процессах, связанных со старением, в частности на уровне мышечной ткани [49, 50]. На моделях грызунов показано, что дексаметазон способен увеличивать риск развития саркопении в 10 раз путем активации убиквитинлигаз (*MuRF-1* и *MAFbx*), специфичных для мышц [51]. Еще одним потенциальным механизмом считается медикаментозно индуцированная гиперкортизолемиа на фоне приема ГКС, которая вызывает значительную потерю мышечной массы у пациентов, находящихся на постельном режиме, по сравнению с пациентами без гиперкортизолемии [52]. Получены доказательства, что определенную роль в поте-

ре мышечной массы могут играть противовирусные препараты. Ремдесивир и рибавирин имеют сходный механизм действия (ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы) и активируют несколько генов: *Txnip* — играющего жизненно важную роль в энергетическом обмене, включая снижение чувствительности скелетных мышц к инсулину; *Hdac9* — проявляющего способность подавлять дифференцировку миоцитов [49]. Кроме того, эти препараты подавляют экспрессию циклина D1 — важного члена семейства генов циклинов, активность которого связана с пролиферацией стволовых клеток скелетных мышц, необходимой для восстановления мышечной ткани [49]. Антибиотики, используемые для лечения бактериальной контаминации при COVID-19, могут также способствовать увеличению риска развития или прогрессирования саркопении, вызывая антибиотик-ассоциированную анорексию и/или диарею, в том числе из-за клостридиальной инфекции [9]. Таким образом, и медикаментозное воздействие при лечении COVID-19 следует рассматривать в числе потенциальных патогенетических факторов саркопении. Предполагается, что суммирование нескольких негативных факторов увеличивает риск повреждения мышечной ткани [9, 18, 49].

## Заключение

Пандемия COVID-19 еще не закончилась. Последствия этого инфекционного заболевания во всем мире еще предстоит изучить. Данный обзор литературы демонстрирует актуальность и необходимость дальнейшего исследования влияния новой коронавирусной инфекции на мышечную ткань. Многофакторное воздействие, обусловленное как наличием патогенетических механизмов заражения человека вирусом SARS-CoV-2, клинических аспектов данного инфекционного процесса, так и некоторых медикаментозных воздействий, находящихся применение при лечении таких пациентов, в сочетании с предрасполагающими факторами обостряет проблему ранней диагностики и профилактики саркопении. В особенном внимании нуждаются пожилые пациенты, у которых на фоне комплексного воздействия описанных факторов можно ожидать прогрессирования саркопении, значительного ухудшения качества жизни и сокращения ее продолжительности.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Drew L. Lifting the burden of old age. *Nature Outlook. The Future of Medicine*. 2018;555(Iss.7695):15-17. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-02479-z>
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010;39(4):412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
4. Aryana IGPS, Setiati S, Rini SS. Molecular Mechanism of Acute Sarcopenia in Elderly Patient with COVID-19. *Acta Medica Indonesiana*. 2021; 53(4):481-492.
5. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2020;34(2):327-331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
6. Kim JW, Yoon JS, Kim EJ, et al. Prognostic Implication of Baseline Sarcopenia for Length of Hospital Stay and Survival in Patients with Coronavirus Disease 2019. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2021;76(8):110-116. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlab085>
7. Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, et al. Sarcopenia among hospitalized patients — A cross-sectional study. *Clinical Nutrition*. 2015;34(6):1239-1244. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.015>
8. Welch C, Greig C, Masud T, et al. COVID-19 and Acute Sarcopenia. *Ageing and Disease*. 2020;11(6):1345-1351. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.1014>

9. Piotrowicz K, Gaşowski J, Michel JP, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33:2887-2898. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01942-8>
10. Solverson KJ, Grant C, Doig CJ. Assessment and predictors of physical functioning post-hospital discharge in survivors of critical illness. *Annals of Intensive Care*. 2016;6(1):92. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0187-8>
11. Lexell J, Henriksson-Larsen K, Winblad B, et al. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle and Nerve*. 1983;6(8):588-595. <https://doi.org/10.1002/mus.880060809>
12. Korhonen MT, Cristea A, Alén M, et al. Aging, muscle fiber type, and contractile function in sprint-trained athletes. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101(3):906-917. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00299.2006>
13. Di Felice V, Coletti D, Seelaender M. Editorial: Myokines, Adipokines, Cytokines in Muscle Pathophysiology. *Frontiers in Physiology*. 2020;11: 592856. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.592856>
14. Picca A, Calvani R. Molecular Mechanism and Pathogenesis of Sarcopenia: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(6):3032. <https://doi.org/10.3390/ijms22063032>
15. Domingues R, Lippi A, Setz C, et al. SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: partners in the COVID-19 crime [published online ahead of print, 2020 Sep 29]. *Aging*. 2020;12(18):18778-18789. <https://doi.org/10.18632/aging.103989>
16. Bektas A, Schurman SH, Sen R, et al. T cell immunosenescence and inflammation in aging. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017;102(4):977-988. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0716-335R>
17. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2013;45(10):2288-2301. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.024>
18. Kirwan R, McCullough D, Butler T, et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience*. 2020;42(6):1547-1578. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00272-3>
19. Сергеева В.А. Патофизиология дыхания при ожирении. *Пульмонология*. 2021;31(6):808-815. Sergeeva VA. Respiratory pathophysiology in obesity. *Pulmonologia*. 2021; 31(6):808-815. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815>
20. Okazaki T, Ebihara S, Mori T, et al. Association between sarcopenia and pneumonia in older people. *Geriatrics and Gerontology International*. 2020; 20:7-13. <https://doi.org/10.1111/ggi.13839>
21. Supriya R, Singh KP, Gao Y, et al. Effect of Exercise on Secondary Sarcopenia: A Comprehensive Literature Review. *Biology*. 2021;11(1):51. <https://doi.org/10.3390/biology11010051>
22. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in Older Adults-Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients*. 2021;13(8):2764. <https://doi.org/10.3390/nu13082764>
23. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Experimental Gerontology*. 2008;43(7):674-678. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.03.007>
24. Conzade R, Koenig W, Heier M, et al. Prevalence and Predictors of Subclinical Micronutrient Deficiency in German Older Adults: Results from the Population-Based KORA-Age Study. *Nutrients*. 2017;9:1276. <https://doi.org/10.3390/nu9121276>
25. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009;12(6):628-633. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328331c707>
26. Kostoglou-Athanassiou I, Pantazi E, Kontogiannis S, et al. Vitamin D in acutely ill patients. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(10): 4246-4257. <https://doi.org/10.1177/0300060518792783>
27. Dos Santos PK, Sigoli E, Bragança LJ, et al. The Musculoskeletal Involvement after Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:813924. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.813924>
28. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, et al. TNF- $\alpha$  impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002;282(2):336-347. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00366.2001>
29. Foletta VC, White LJ, Larsen AE, et al. The role and regulation of MAFbx/atrogen-1 and MuRF1 in skeletal muscle atrophy. *Pflugers Archiv*. 2011; 461(3):325-335. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0919-9>
30. Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Ferritin: An Inflammatory Player Keeping Iron at the Core of Pathogen-Host Interactions. *Microorganisms*. 2020;8(4):589. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040589>
31. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *Journal of Applied Physiology*. 2020;129(4):864-867. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2020>
32. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2020;102(14):1197-1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>
33. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*. 2020; 191:148-150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
34. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
35. Campos AM, Moura FA, Santos SN, et al.; Brasilia Study on Healthy Aging and Brasilia Heart Study. Sarcopenia, but not excess weight or increased caloric intake, is associated with coronary subclinical atherosclerosis in the very elderly. *Atherosclerosis*. 2017;258:138-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.005>
36. Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, et al. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients with Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(3):240-245. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.006>
37. Yamanashi H, Kulkarni B, Edwards T, et al. Association between atherosclerosis and handgrip strength in non-hypertensive populations in India and Japan. *Geriatrics and Gerontology International*. 2018;18(7):1071-1078. <https://doi.org/10.1111/ggi.13312>
38. Torii Y, Kusunose K, Zheng R, et al. Association between Sarcopenia/Lower Muscle Mass and Short-Term Regression of Deep Vein Thrombosis Using Direct Oral Anticoagulants. *International Heart Journal*. 2020;61(4):787-794. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-032>
39. Seixas MLGA, Mitre LP, Shams S, et al. Unraveling Muscle Impairment Associated with COVID-19 and the Role of 3D Culture in Its Investigation. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:825629. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.825629>
40. Hoppeler H, Kleinert E, Schlegel C, et al. Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia. *International Journal of Sports Medicine*. 1990;11(suppl 1):3-9. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024846>
41. Mayer KP, Thompson Bastin ML, Montgomery-Yates AA, et al. Acute skeletal muscle wasting and dysfunction predict physical disability at hospital discharge in patients with critical illness. *Critical Care*. 2020;24(1):637. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03355-x>
42. Martone AM, Bianchi L, Abete P, et al. The incidence of sarcopenia among hospitalized older patients: results from the Glisten study. *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(6):907-914. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12224>
43. Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Изменение образа жизни студентов-медиков в период пандемии COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):64-71. Sergeeva VA, Lipatova TE. Lifestyle Changes in Medical Students during the COVID-19 Pandemic. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2022;(1): 64-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-64-71>
44. Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity [published correction appears in J Appl Physiol. 2010 May;108(5):1034]. *Journal of Applied Physiology*. 2010;108(5):1034-1040. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00977.2009>
45. Campbell M, Varley-Campbell J, Fulford J, et al. Effect of Immobilisation on Neuromuscular Function *in Vivo* in Humans: A Systematic Review [published correction appears in Sports Med. 2019 Apr 4;]. *Sports Medicine*. 2019;49(6):931-950. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01088-8>

46. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of Neurological Sciences*. 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
47. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, et al. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sciences*. 2020;10(12):1012. <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>
48. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
49. Cantu N, Vyavahare S, Kumar S, et al. Synergistic Effects of Multiple Factors Involved in COVID-19-dependent Muscle Loss. *Aging and Disease*. 2022;13(2):344-352.
50. Morrison-Nozik A, Anand P, Zhu H, et al. Glucocorticoids enhance muscle endurance and ameliorate Duchenne muscular dystrophy through a defined metabolic program. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(49):6780-6789. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512968112>
51. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*. 2001;294(5547):1704-1708. <https://doi.org/10.1126/science.1065874>
52. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(12):4836-4841. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0651>

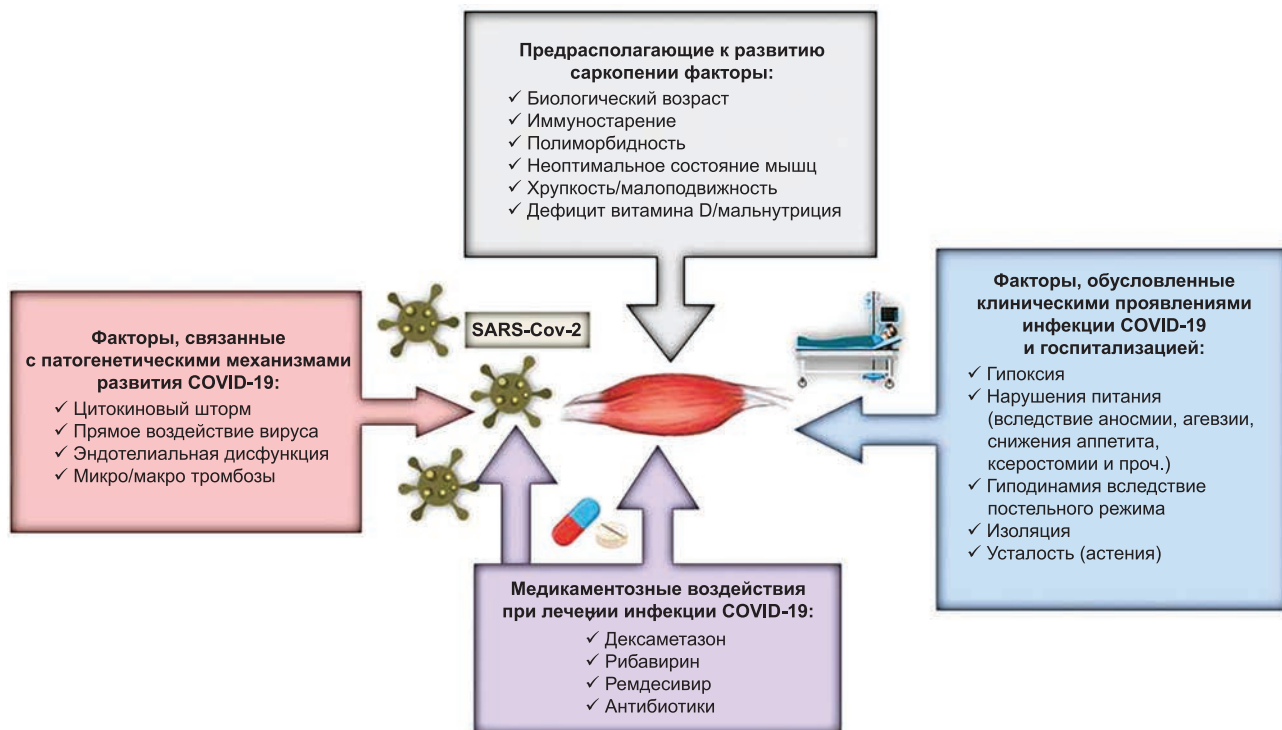
Поступила 16.06.2022

Received 16.06.2022

Принята к печати 06.09.2022

Accepted 06.09.2022





Комплексное воздействие факторов, ассоциированных с COVID-19, на риск развития или прогрессирования саркопении.

The complex effect of COVID-19-associated factors on the risk of developing or progressing sarcopenia.