

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Р. Т. Таирова^{1,2}, Т. А. Гайдина^{1,2}✉, А. С. Дворников², А. Д. Тазартукова¹, О. В. Лянг¹

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

При лечении мультиморбидных пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), необходимо проявлять внимание к возможному развитию лекарственной экзантемы (ЛЭ) в любой период времени лечения. Представлено клиническое наблюдение больной 92 лет с тяжелым течением подтвержденного ПЦР COVID-19. На фоне лечения амоксициллином/клавулановой кислотой, моксифлоксацином, ацетилцистеином, омепразолом, эноксапарином натрия на 9-й день лечения появились умеренно зудящие макулезные высыпания с тенденцией к слиянию без отрицательной динамики соматического статуса. На 15-й день лечения на фоне приема дексаметазона и хлоропирамина кожные высыпания регрессировали. Появление сыпи может быть обусловлено применением β-лактамов антибактериальных препаратов и фторхинолонов, присоединением бактериальной инфекции и иммуносупрессивным статусом пациентки старческого возраста, а также высокой вирусной нагрузкой, ассоциированной с появлением дерматологических симптомов. Отсроченное появление кожных изменений на фоне COVID-19 возможно рассматривать как «маркер» тяжести заболевания.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, кожные проявления, токсидермия, лекарственная экзантема

Вклад авторов: Р. Т. Таирова, Т. А. Гайдина — интерпретация данных, подготовка черновика рукописи; А. С. Дворников — анализ литературы; А. Д. Тазартукова — интерпретация данных; О. В. Лянг — подготовка черновика рукописи.

Соблюдение этических стандартов: пациентка подписала добровольное информированное согласие на лечение и публикацию данных.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Анатольевна Гайдина
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; doc429@yandex.ru

Статья получена: 23.09.2020 **Статья принята к печати:** 08.10.2020 **Опубликована онлайн:** 21.10.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.062

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

Tairova RT^{1,2}, Gaydina TA^{1,2}✉, Dvornikov AS², Tazartukova AD¹, Lyang OV¹

¹ Federal Center for Brain Research and Neurotechnology of FMBA, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Patients with severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and multiple comorbidities should be monitored for possible adverse reactions to prescribed drugs, including drug eruptions (DE) at any stage of treatment. Below, we describe a clinical case of a 92-year-old female patient with severe PCR-confirmed COVID-19. The patient was treated with amoxicillin/clavulanic acid, moxifloxacin, acetylcysteine, and sodium enoxaparin. On day 9 into treatment, the patient developed moderately itching macular rashes showing a tendency to coalesce, but overall showed no signs of deterioration. On day 15, the rashes regressed, following a short course of dexamethasone and chloropyramine. This kind of skin reaction might have been provoked by β-lactams and fluoroquinolones included in the treatment regimen, a secondary bacterial infection, compromised immunity due to advanced age, and high viral load associated with dermatological symptoms. Delayed onset of skin symptoms might be regarded as a marker of COVID-19 severity.

Keywords: coronavirus infection, skin manifestations, toxidermia, drug eruptions

Author contribution: Tairova RT, Gaydina TA: interpretation of the obtained data, manuscript draft; Dvornikov AS: literature analysis; Tazartukova AD: interpretation of the obtained data; Lyang OV: manuscript draft.

Compliance with ethical standards: the patient gave informed consent to medical treatment and publication of this case report.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana A. Gaydina
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997; doc429@yandex.ru

Received: 23.09.2020 **Accepted:** 08.10.2020 **Published online:** 21.10.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.062

Этиологическая диагностика экзантем на фоне коронавирусной инфекции (КВИ), вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), является сложной задачей [1–3]. Данная проблема особенно актуальна в эпидемиологический период, когда необходимо соблюдать требования по дистанцированию и использованию средств индивидуальной защиты, в том числе при осмотре кожного покрова и слизистой оболочки полости рта у пациентов с COVID-19 [2, 4].

При тяжелом течении КВИ требуется назначение системной терапии несколькими препаратами без отмены жизненно необходимых, которые больные уже принимают по поводу сопутствующей патологии [5]. Эффективная стратегия фармакотерапии больных КВИ должна учитывать не только сопутствующую патологию,

но и возможные нежелательные реакции, в том числе со стороны кожного покрова. Из таких реакций наиболее распространены лекарственные экзантемы (ЛЭ), которые трудно диагностировать на ранней стадии развития; еще труднее установить причинно-следственную связь ЛЭ с приемом конкретного лекарственного препарата в случае назначения нескольких средств одновременно [6–8].

С момента начала пандемии КВИ в литературе были описаны разные кожные проявления у больных, однако специфические кожные симптомы, помогающие верифицировать диагноз КВИ, выделить пока трудно [1, 9–11]. Кожные проявления при КВИ требуют дальнейшего наблюдения, систематизации и изучения возможной связи с тяжестью процесса.

Описание клинического случая

Больная Ч., 92 года, заболела остро с появлением кашля, слабости, повышения температуры тела до 37,8 °С. Через два дня состояние резко ухудшилось, появилась одышка, озноб. Бригадой врачей скоро медицинской помощи доставлена в стационар. Со слов пациентки, контактов с пациентами с симптомами ОРВИ, похожими на COVID-19, за последние 14 дней не было. Проживает в семье с племянницей, племянница здорова. В анамнезе гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, желчекаменная болезнь. Аллергический анамнез не отягощен. Лекарственную непереносимость отрицает.

При поступлении состояние было тяжелое. Кожный покров и видимые слизистые имели физиологическую окраску и влажность. Склеры обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки отсутствовали. Грудная клетка цилиндрической формы, симметрична. Показатель SpO₂ составлял 70%, на фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 10 л/мин его значение достигало 95%. Аускультацию легких и сердца не проводили в связи с эпидемической обстановкой. АД — 160/80 мм рт. ст. ЧСС — 80 уд./мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптомы раздражения брюшины отсутствовали. Стул регулярный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет. Неврологический статус без особенностей.

Компьютерная томография (КТ): картина внебольничной полисегментарной вирусной пневмонии (КТ-3) на фоне начальных проявлений гемодинамических нарушений (интерстициальный отек легких). Результаты анализа крови: лейкоциты $9,7 \times 10^9$ /л, абсолютная и относительная лимфопения ($0,7 \times 10^9$ /л; 7,2%), относительная моноцитопения (1,3%), абсолютный и относительный гранулоцитоз ($8,9 \times 10^9$ /л; 91,5%). Результаты биохимического анализа крови: повышение С-реактивного

белка до 67 мг/л, АСТ — до 56 Ед/л, АЛТ — до 41 Ед/л, D-димера — до 1817 нг/мл.

Исследование методом ПЦР соскоба из носо- и ротоглотки выявило РНК коронавируса SARS-CoV-2. Исследование проб пациентки Ч. проводили с помощью набора реагентов, предназначенных для выявления РНК вирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV (качественный формат) в биологическом материале человека методом обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени («ДНК-Технология ТС»; Россия).

Биологические образцы для тестирования методом ПЦР отбирали из носоглотки и ротоглотки.

Вирусную РНК экстрагировали из 400 мкл клинических образцов, применяя ручную методику, с использованием комплекта реагентов для выделения нуклеиновых кислот в комплектации ПРОБА-НК («ДНК-Технология»; Россия) и элюировали в 50 мкл РНК буфера.

В наборе RT-PCR SARS-CoV-2/SARS-CoV («ДНК-Технология ТС»; Россия) в качестве мишеней выбраны три участка генома: специфичные для коронавируса SARS-CoV-2 участки (канал детекции Cy5/Red) и гена E (канал детекции Rox/Orange), а также консервативный участок гена E (канал детекции Fam/Green), общий для группы коронавирусов подобных SARS-CoV (включая SARS-CoV и SARS-CoV-2).

Анализ включает гетерологичную систему амплификации (внутренний контрольный образец (РНК-ВК) — канал детекции Hex/Yellow) для выявления возможного ингибирования ОТ-ПЦР и подтверждения целостности набора реагентов. В состав набора входит положительный контрольный образец. Детекцию проводили на амплификаторе «ДТпрайм» («ДНК-Технология»; Россия).

Исследовали четыре биологических образца. Взятие проб производили 28.05.20; 03.06.20; 09.06.20; 16.06.20.

В образце от 28.05.20 (первые сутки) выявлен ранний экспоненциальный рост флуоресценции по каналам детекции Fam/Green (консервативный участок гена E; рис. 1)

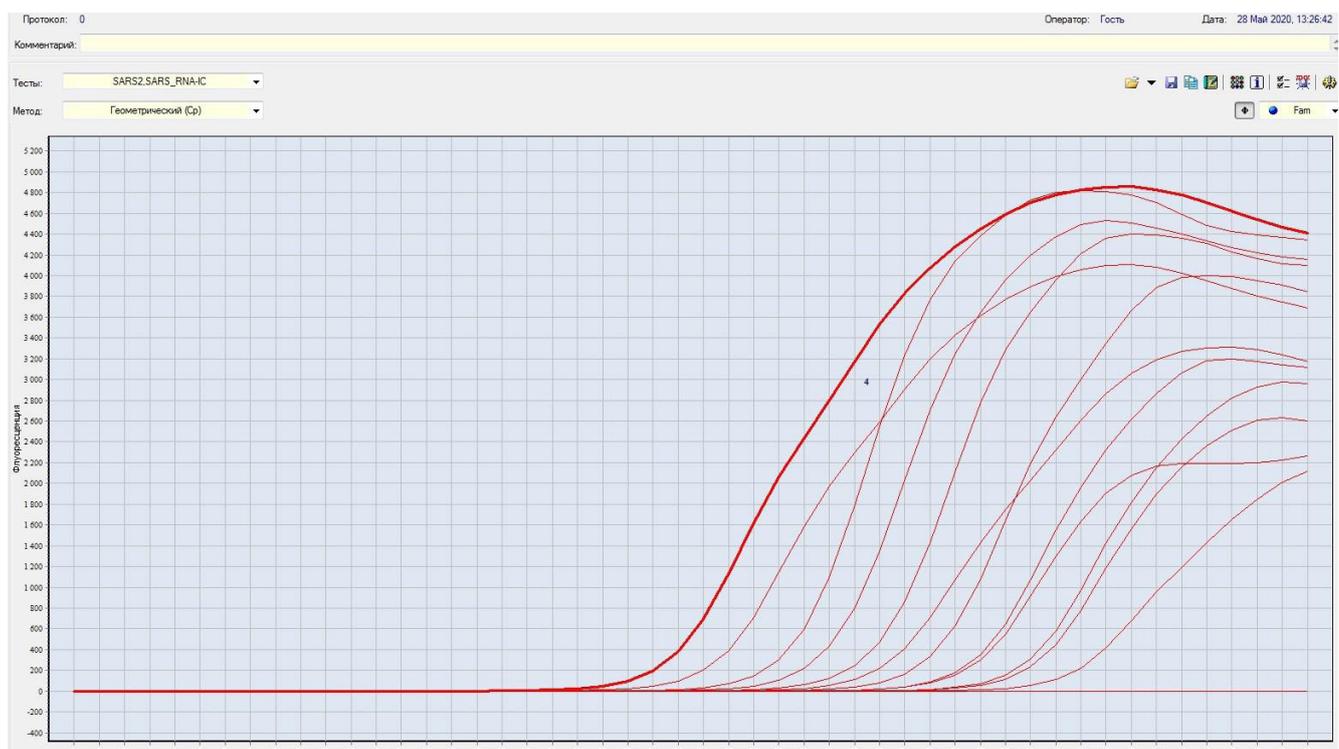


Рис. 1. Ранний экспоненциальный рост флуоресценции по каналам детекции Fam/Green (консервативный участок гена E) от 28.05.20 (первые сутки)

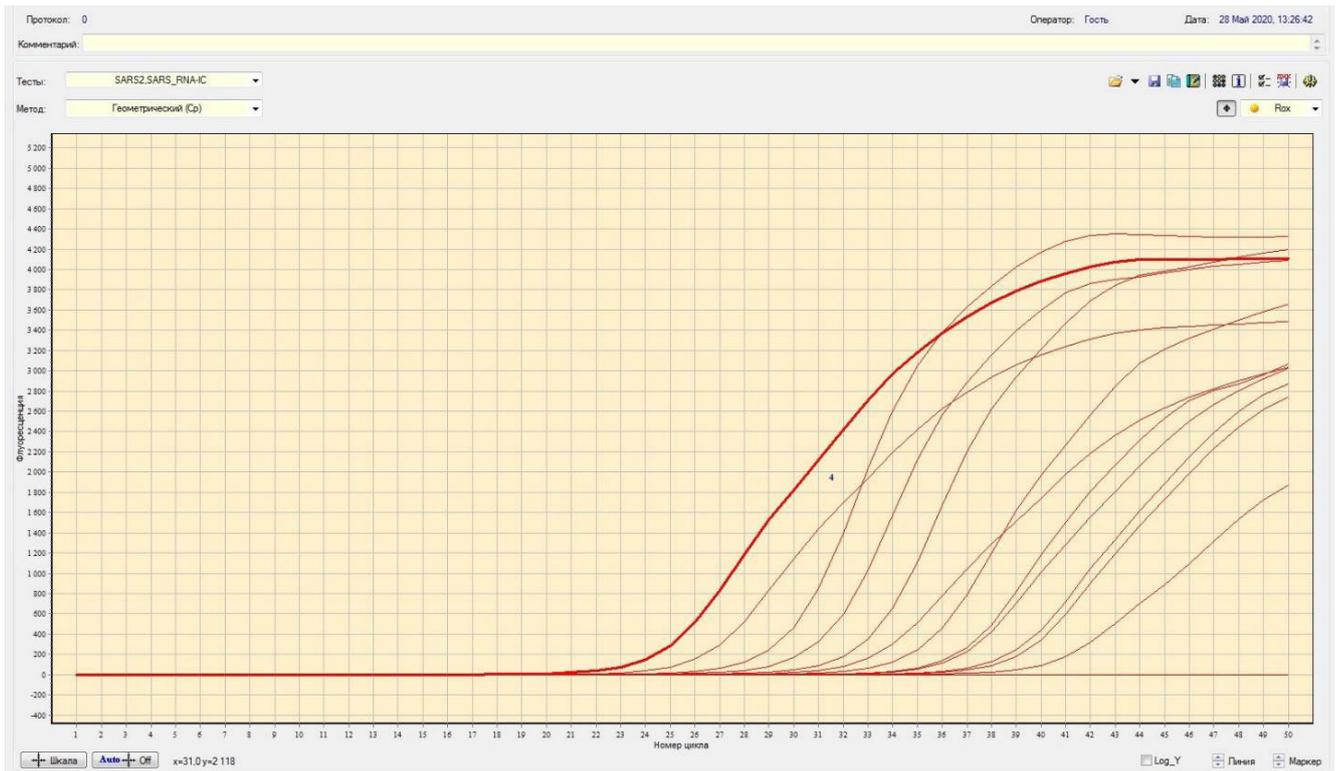


Рис. 2. Ранний экспоненциальный рост флуоресценции по каналу детекции Rox/Orange от 28.05.20 (первые сутки)

$C_t = 24,6$, что указывает на обнаружение РНК коронавируса подобных SARS-CoV.

По каналу детекции Rox/Orange (ген E SARS-CoV-2; рис. 2) $C_t = 24,5$.

По каналу Cy5/Red (ген N SARS-CoV-2; рис. 3) $C_t = 23,9$ — РНК коронавируса SARS-CoV-2.

Отсутствие детекции по каналу Hex/Yellow (рис. 4) (при наличии в постановке валидного отрицательного и положительного контролей) косвенно свидетельствует о высоком содержании РНК вируса SARS-CoV-2 в данной пробе. В образце от 03.06.20 (седьмые сутки) выявлен рост флуоресценции по каналам детекции Fam/Green



Рис. 3. Ранний экспоненциальный рост флуоресценции по каналу Cy5/Red от 28.05.20 (первые сутки)

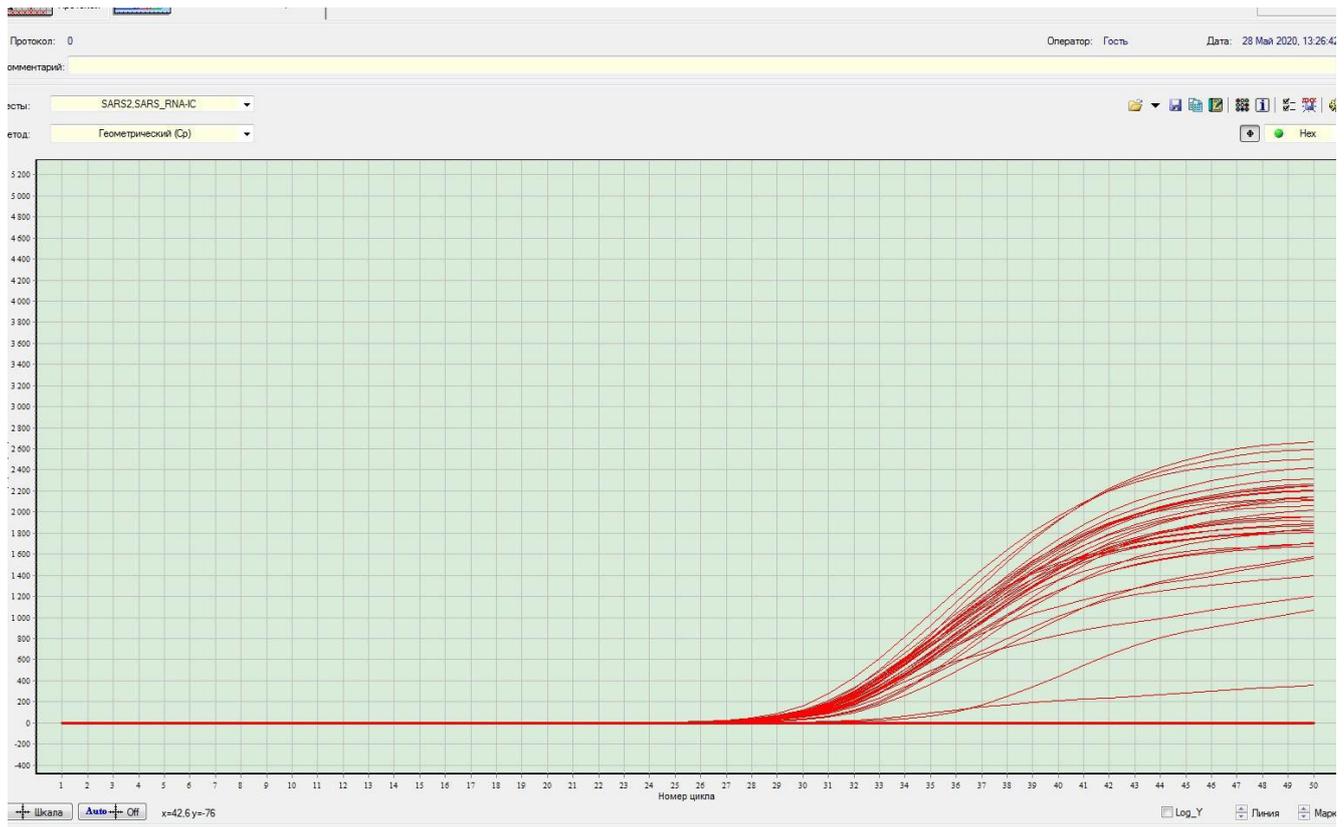


Рис. 4. Отсутствие детекции по каналу Hex/Yellow (при наличии в постановке валидного отрицательного и положительных контролей)

(коронавирусов подобных SARS-CoV) Ct = 37,4; Hex/Yellow (BK) Ct = 31,0; Rox/Orange (ген E SARS-CoV-2) Ct = 37,5, Cy5/Red (ген N SARS-CoV-2) Ct = 38,1 — ПНК коронавируса SARS-CoV-2.

В образце от 09.06.20 (13-е сутки) выявлен рост флуоресценции по каналам детекции Fam/Green (коронавирусов подобных SARS-CoV) Ct = 31,9; Hex/Yellow (BK) Ct = 30,0; Rox/Orange (ген E SARS-CoV-2) Ct = 32,1; Cy5/Red (ген N SARS-CoV-2) Ct = 31,8 — ПНК коронавируса SARS-CoV-2.

В образце от 20.06.20 (20-е сутки) выявлен рост флуоресценции по каналам детекции Fam/Green (коронавирусов подобных SARS-CoV) Ct = 34,6; Hex/Yellow (BK) Ct = 31,0; Rox/Orange (ген E SARS-CoV-2) Ct = 34,5; Cy5/Red (ген N SARS-CoV-2) Ct = 34,7 — ПНК коронавируса SARS-CoV-2.

Ген E и ген N SARS-CoV-2 были обнаружены в каждом из четырех образцов.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных методов обследования поставлен диагноз: *КВИ, вызванная COVID-19, подтвержденная, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония*. По тяжести состояния пациентка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии, где получала раствор натрия хлорида 0,9%, амоксициллин + клавулановую кислоту, моксифлоксацин, парацетамол, аскорбиновую кислоту, ацетилцистеин, омега-3, бисопролол, эноксапарин натрия. Через два дня состояние стабилизировалось, пациентка была переведена в терапевтическое отделение. На девятый день лечения на теле пациентки появились умеренно зудящие макулезные высыпания с тенденцией к слиянию (рис. 5–7). Соматический статус без отрицательной динамики. После окончания курса

антибактериальной терапии был назначен дексаметазон 16 мг/сут. внутримышечно и хлоропирамин 20 мг — 2 раза/сут. внутримышечно. На 15-й день лечения на фоне проводимой терапии кожные высыпания регрессировали. При КТ грудной клетки была выявлена положительная динамика. На 20-й день лечения пациентку выписали домой в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение клинического случая

На сегодняшний день в литературе представлены разные клинические наблюдения, методические рекомендации, посвященные ведению пациентов с КВИ [12, 13].

Особый интерес вызывают описания кожных проявлений инфекции, имеющих разные морфологический характер и временной период. Возможные причины кожных изменений в настоящее время изучают, а их точная диагностика необходима для выработки верной тактики ведения пациента [4].

Так, сообщалось о наличии кожных проявлений у 18 из 88 (20,4%) госпитализированных пациентов с тяжелым течением КВИ в виде «эритематозной сыпи», «широко распространенной крапивницы» и «везикул, похожих на ветряную оспу», причем у восьми пациентов сыпь появилась в начале заболевания, у 10 — после госпитализации [14].

Описаны петехиальные и пурпурные высыпания, преходящие ретикулярные ливедо и акроишемические изменения [15]. Остается открытым вопрос, связаны ли эти проявления напрямую с COVID-19, поскольку и вирусные инфекции, и нежелательные лекарственные реакции являются частыми причинами экзантем.

Мы наблюдали пациентку старческого возраста с тяжелым течением КВИ и наличием сопутствующей

патологии. На девятый день лечения на теле пациентки появились умеренно зудящие макулезные высыпания с тенденцией к слиянию. Установить взаимосвязь кожных проявлений, представляющих собой инфекционно-аллергическое поражение кожи, с COVID-19 представляется сложным. Литературные данные свидетельствуют о появлении многообразных кожных реакций в период со второго дня до второй недели заболевания.

Важным критерием для различия между вирусными инфекциями и нежелательными лекарственными реакциями является наличие энантемы. Как показывает практика, из-за проблемы безопасности многих пациентов с симптомами КВИ не обследовали согласно общепринятому физикальному осмотру, включающему обследование полости рта. Так, при наблюдении 21 пациента с подтвержденным с помощью ПЦР COVID-19 и кожной сыпью, шесть (29%) имели энантему [15], четыре из шести (66%) были женщины, ни у одного пациента не было эритематовезикулярной энантемы. Средний период от момента появления симптомов COVID-19 и кожно-слизистых очагов поражения составил 12,3 дня (от двух до 24 дней). По мнению авторов этого наблюдения, определение морфологии сыпи, сопутствующих симптомов и наличия энантемы может быть полезным при проведении дифференциального диагноза между вирусным и лекарственным поражением кожи. Наличие пустул и пятен позволяет предположить лекарственную этиологию, в то время как петехии или везикулы с локализацией на ягодицах или акральных участках конечностей в комбинации с энантемой свидетельствуют в пользу инфекционной этиологии, особенно вирусной [15]. Некоторые гистологические особенности (паракератоз, спонгиоз, экстравазация эритроцитов) могут предположительно указывать на вирусный генез заболевания [16].

Особенностью нашего наблюдения является необходимость применения множественных ЛП у пациентки старческого возраста, что увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий. Еще одно весомое подтверждение ЛЭ — появление сыпи после назначения лекарственной терапии, в состав которой входили β-лактамы антибактериальные препараты и фторхинолоны.

Нельзя исключить и вероятность развития кожных проявлений на фоне присоединения бактериальной инфекции и иммуносупрессивного статуса пациентки. В пользу последней версии свидетельствует сохранение антигена до 20-х суток, что свидетельствует о снижении иммунного ответа. В силу инволютивных изменений в стареющем организме снижается активность иммунокомпетентных клеток.

С дерматологическими симптомами может ассоциироваться высокая вирусная нагрузка, что позволяет рассматривать отсроченное (на девятые сутки болезни) появление кожных симптомов в качестве «маркера» осложненного течения заболевания, которые регрессировали по мере улучшения состояния пациента.

Выводы

Клиническое наблюдение свидетельствует о сложности дифференциальной диагностики кожных проявлений на фоне новой КВИ. Особенно сложно определить их истинный характер у лиц старческого возраста с множественной патологией, требующей назначения многих ЛП, способных привести к ЛЭ. Следует



Рис. 5. Макулезные высыпания на коже живота с тенденцией к слиянию на девятый день лечения



Рис. 6. Макулезные высыпания на коже спины с тенденцией к слиянию на девятый день лечения



Рис. 7. Макулезные высыпания на коже бедер с тенденцией к слиянию на девятый день лечения

помнить и об особенностях инволютивных процессов, сопровождающихся снижением иммунитета. Отсроченное

появление кожных изменений возможно рассматривать как «маркер» тяжести заболевания.

Литература

- Casas C, Catala A, Hernandez G, Rodríguez-Jimenez P, Nieto D, Rodríguez-Villa A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. 2020; 183 (1): 71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
- Almutairi N, Schwartz RA. COVID-2019 with dermatologic manifestations and implications: an unfolding conundrum. *Dermatol Therapy*. 2020; e13544. Available from: <https://doi.org/10.1111/dth.13544>.
- Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (8): e346–e347. DOI: 10.1111/jdv.16533.
- Criado PR, Abdalla BMZ, Assis IC, Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res*. 2020; 69 (8): 745–56. DOI: 10.1007/s00011-020-01370-w.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 470–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- Formica D, Sultana J, Cutroneo P, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17 (7): 681–95. DOI: 10.1080/14740338.2018.1491547
- Aung A, Tang M, Adler N, et al. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 58 (10): 1332–9. DOI: 10.1002/jcph.1148.
- Gelincik A, Brockow K, Celik GE, Dona I, Mayorga C, Romano A, et al. Diagnosis and management of the drug hypersensitivity reactions in Coronavirus disease 19. *Allergy*. 2020; 10.1111/all.14439. DOI: 10.1111/all.14439.
- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *British Journal of Dermatology*. 2020; 183 (3): 431–42. DOI: 10.1111/bjd.19264.
- Su CJ, Lee CH. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (6): e251–e252. DOI: 10.1111/jdv.16469.
- Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (6): e244–e245. DOI: 10.1111/jdv.16472.
- Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. *Dermatol Ther*. 2020; e13528. DOI: 10.1111/dth.13528.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8.1 (01.10.2020), утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (5): e212–e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
- Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue": Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (2): e141–e142. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.016.
- Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S, et al. Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol*. 2020; 156 (7): 820–22. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1741.

References

- Casas C, Catala A, Hernandez G, Rodríguez-Jimenez P, Nieto D, Rodríguez-Villa A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. 2020; 183 (1): 71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
- Almutairi N, Schwartz RA. COVID-2019 with dermatologic manifestations and implications: an unfolding conundrum. *Dermatol Therapy*. 2020; e13544. Available from: <https://doi.org/10.1111/dth.13544>.
- Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (8): e346–e347. DOI: 10.1111/jdv.16533.
- Criado PR, Abdalla BMZ, Assis IC, Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res*. 2020; 69 (8): 745–56. DOI: 10.1007/s00011-020-01370-w.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 470–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- Formica D, Sultana J, Cutroneo P, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17 (7): 681–95. DOI: 10.1080/14740338.2018.1491547
- Aung A, Tang M, Adler N, et al. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 58 (10): 1332–9. DOI: 10.1002/jcph.1148.
- Gelincik A, Brockow K, Celik GE, Dona I, Mayorga C, Romano A, et al. Diagnosis and management of the drug hypersensitivity reactions in Coronavirus disease 19. *Allergy*. 2020; 10.1111/all.14439. DOI: 10.1111/all.14439.
- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *British Journal of Dermatology*. 2020; 183 (3): 431–42. DOI: 10.1111/bjd.19264.
- Su CJ, Lee CH. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (6): e251–e252. DOI: 10.1111/jdv.16469.
- Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (6): e244–e245. DOI: 10.1111/jdv.16472.
- Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. *Dermatol Ther*. 2020; e13528. DOI: 10.1111/dth.13528.
- Vremennye metodicheskie rekomendacii 'Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)'. Versija 8.1 (01.10.2020), utverzhdennye Ministerstvom zdravoohraneniya RF. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462.

- 80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462. Russian.
14. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (5): e212–e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
 15. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue": Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (2): e141–e142. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.016.
 16. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S, et al. Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (7): 820–22. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1741.