

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2 (COVID-19). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

А.А. Хрянин^{1,2}, В.Г. Стуров³, А.П. Надеев¹, В.К. Бочарова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск 630091, Красный пр., 52.

²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск.

³ ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирск, 630090, ул. Пирогова, д.1.

DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY SARS-Cov 2 (COVID-19). LITERATURE REVIEW.

A.A. Khryanin^{1,2}, V.G. Sturov³, A.P. Nadeev¹, V.K. Bocharova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Association Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk, Russia

³V. Zelman Institute of medicine and psychology, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

Хрянин Алексей Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск 630091, Красный пр., 52, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск.
e-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9248-8303

Стуров Виктор Геннадьевич – д.м.н., профессор Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, 630090, ул. Пирогова, д.1.

Надеев Александр Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск 630091, Красный пр., 52.

Бочарова Валентина Константиновна — студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск 630091, Красный пр., 52.

Резюме: Обзор посвящен кожным проявлениям новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV2). Обсуждаются и анализируются многочисленные клинические исследования по всему миру. Приводятся описательные и клинические примеры различных кожных проявлений при COVID-19. Обсуждаются наиболее вероятные механизмы развития дерматологических проявлений и их роль в патогенезе развития болезней системы компонентов комплемента и состояния гиперкоагуляции крови.

Ключевые слова: COVID-19, дерматологические проявления, система *комплемента*, инфекционный ДВС-синдром.

Summary: The review is devoted to cutaneous manifestations of the new coronavirus infection (SARS-CoV2). Numerous clinical studies around the world are discussed and analyzed. Descriptive and clinical examples of various skin manifestations with COVID-19 are provided. The most probable mechanisms of the development of dermatological manifestations and their role in the pathogenesis of the development of diseases of the complement component system and the state of blood hypercoagulation are discussed.

Key words: COVID-19, dermatological manifestations, complement system, infectious DIC.

На момент написания статьи (27.05.2020) SARS-CoV 2 был диагностирован более чем у 5,7 миллионов человек в мире. Высокий уровень контагиозности и бессимптомная передача инфекции привели к его быстрому распространению по всему миру и пандемии [1]. SARS-CoV-2 это вирус, состоящий из одно-цепочечной РНК и относящийся к семейству коронавирусов. Вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), находящийся на поверхности клеток [2]. Легкие являются основным органом мишенью для COVID-19, причем у пациентов наблюдаются симптомы, варьирующие от легких гриппоподобных симптомов до фульминантной пневмонии и потенциально смертельного респираторного дистресс-синдрома [3].

За время пандемии был зафиксирован ряд случаев COVID-19, сообщавших о кожных проявлениях инфекции. Целью данной статьи является обзор литературы о различных кожных проявлениях при COVID-19.

Дерматологические проявления COVID-19 с общими клиническими признаками, включая лихорадку, сухой кашель, одышку, миалгию и усталость, наблюдаемые в относительно крупномасштабных клинических исследованиях пациентов с пневмонией COVID-19 встречались довольно редко [4, 5, 6]. Наиболее известное исследование, посвященное кожным проявлениям COVID-19, опубликовано Рекалькати С. и соавторами из Италии, включает 88 пациентов [7]. В этом исследовании у 20,4% подтвержденных пациентов COVID-19 (18/88) развились кожные проявления. Было установлено, что большинство кожных проявлений представляли собой эритематозную сыпь (77,8% или 14/18) с редкими случаями крапивницы (16,7% или 3/18) и образованием везикул (5,6% или 1/18).

Эти результаты отражают аналогичное распределение кожных проявлений, наблюдаемое в другом обзоре: в исследовании, проведенном группой ученых из Израиля, Канады и Италии было проанализировано 72 случая COVID-19 с дерматологическими проявлениями, описанными разными авторами за период пандемии ковид-19 (табл.1) [8]. Средний возраст пациентов составил 53,6 года, причем возраст пациентов составлял от 15 дней до 84 лет. С точки зрения диагноза COVID-19, 2,8% пациентов были подозреваемыми случаями, а 97,2% - подтвержденными случаями. Генерализованная пятнистая или пятнисто-папулезная экзантема (кореподобная) оказалась наиболее распространенным кожным проявлением у COVID-19 пациентов, зафиксированная на коже у 36,1% (26/72) пациентов. Папуловезикулезная сыпь (везикулы) была замечена у 34,7% (25/72) пациентов. Крапивница встречалась у 9,7% (7/72) зарегистрированных пациентов, а наличие болезненных акральных красно-фиолетовых папул с везикулами или без них наблюдалось у 15,3% (11/72) пациентов в целом. Наконец, у 2,8% (2/72) пациентов были обнаружены поражения в виде сетчатого ливедо, а у 1 пациента (1,4%) - петехии. Из 72 случаев локализация поражения была зарегистрирована у 67 пациентов, причем большинство поражений было обнаружено на туловище, руках и ногах. В целом у 69,4% (50/72) пациентов наблюдались кожные проявления на туловище. Кроме того, у 19,4% (14/72) пациентов наблюдались кожные проявления на кистях и стопах. Сроки развития кожного поражения варьировали у разных пациентов: от развития за 3 дня до постановки диагноза COVID-19 до 13 дней после постановки диагноза. В обследованных случаях 12,5% (9/72) пациентов имели кожные проявления при постановке диагноза или

появлении симптомов COVID-19, в то время как у 69,4% (50/72) пациентов кожные проявления возникли после появления респираторных симптомов или постановки диагноза COVID-19. Из 49 пациентов, у которых развились поражения после появления респираторных симптомов или диагноза COVID-19, 74,0% (37/50) развили кожную патологию в течение 7 дней, а 6,0% (3/50) сообщили о высыпаниях после 7 дней. Из 50 случаев с сообщенным временем заживления 100% пациентов сообщили о заживлении кожных поражений, причем время заживления достигало 10 дней. Заживали в течение 7 дней 48,0% (24/50) кожных проявлений и 50,0% (25/50) дерматологических проявлений заживали спустя 7 дней, причем время заживления было не определено для одного случая (2,0%).

Также, сообщалось о возможной связи между COVID-19 и тяжестью поражения кожи у 23 пациентов. Из них, у 21 пациента (91,3%) тяжесть кожных поражений была маловероятна или не коррелировала с тяжестью COVID-19. Напротив, в 2 отдельных сообщениях Маэ А. [9] и Эстебанеса А. [10] COVID-19 и тяжесть поражения кожи были связаны у 2 пациентов (8,7%). Кроме того, в большинстве включенных исследований гистологические результаты не были предоставлены.

Группой ученых также было представлено три клинических случаях с фотографиями, которые им удалось наблюдать самостоятельно [8]. Первым из них была 71-летняя женщина. Кожные проявления возникли у нее после клинического выздоровления и проявлялись в виде пятнисто-папулезной зудящей сыпи на туловище, напоминающей болезнь Гровера (рис.1). Второй клинический случай был представлен 77-летней женщиной, у которой кожные проявления развились в самом начале заболевания-в первый день госпитализации кожные высыпания представляли из себя пятнисто-папулезную (кореподобную) экзантему на туловище (рис.2а), а в течение следующих дней у пациентки возникла пятнисто-геморрагическая сыпь на коже голени (рис.2б). Третий клинический случай был представлен женщиной 72 лет. Кожные высыпания возникли у пациентки на 4 день болезни в виде папуло-везикулезных зудящих высыпаний в области складки под грудью, туловище и бедрах (рис.3). У всех пациентов был подтвержденный COVID-19.

Кожные проявления играют важную роль в диагностике различных инфекционных заболеваний, таких как синдром токсического шока, менингококкцемия, риккетсиоз, корь и скарлатина [11]. Поскольку COVID-19 имеет тенденцию к бессимптомному течению в течение 14 дней после заражения, кожные проявления могут служить индикатором инфекции, способствуя своевременной диагностике. В данном обзоре 12,5% (9/72)

пациентов имели кожные проявления в начале заболевания [8]. Кроме того, осведомленность врачей о кожных симптомах, связанных с инфекцией COVID-19, имеет решающее значение для предотвращения неправильного диагноза заболевания, такого как неправильный диагноз лихорадки Денге, как об этом сообщают Джуб Б. и соавторы [12].

В другом исследовании Марзано А.В. и соавторы сообщают о ветряно-подобной папуло-везикулезной сыпи, как о редком, но специфичном симптоме COVID-19, в отличие от неспецифичной эритематозной сыпи или крапивницы, описанной Рекалькати С. и соавторами. Ученые описывают, что для ветряно-подобной папуло-везикулезной сыпи типично вовлечение туловища пациента и слабый или отсутствующий зуд. Очаги поражения обычно появляются через 3 дня после появления системных симптомов и исчезают через 8 дней, не оставляя рубцов [13].

Некоторые авторы предлагает выделить 7 групп кожных проявлений при COVID-19: ангииты кожи, кореподобные сыпи, папуло-сквамозные сыпи, токсидермии, крапивница и артификальные поражения [26].

Механизмы кожных нарушений COVID-19 пока еще не очень хорошо известны, но некоторые общепринятые теории широко распространены. Считается, что вирусные частицы, присутствующие в кровеносных сосудах кожи у пациентов с инфекцией COVID-19, могут привести к лимфоцитарному васкулиту, аналогичному тому, который наблюдается при тромбофилическом артериите, индуцированном циркулирующими иммунными комплексами и активирующими цитокины [8]. Кератиноциты могут быть вторичной мишенью после активации клеток Лангерганса, индуцируя спектр различных клинических проявлений [14, 15]. Предполагается, что вирус не нацеливается на кератиноциты, а скорее иммунный ответ на инфекцию приводит к активации клеток Лангерганса, что приводит к состоянию вазодилатации и спонгиозу [15]. Дальнейшие теории предполагают, что проявления сетчатого ливедо могут быть вызваны накоплением микротромбозов, возникающих в других органах, что приводит к уменьшению притока крови к системе кожных микроциркуляторных сосудов [16]. Аналогичным образом, низкая степень диссеминированного внутрисосудистого свертывания и связанное с гипоксией накопление дезоксигенированной крови в венозных сплетениях могут дополнительно объяснить такие проявления [16]. Кроме того, Магро С. и соавторы сообщили о воспалительной тромбогенной васкулопатии с отложением C5b-9 и C4d компонентов комплемента как в сильно вовлеченной, так и в нормально выглядящей коже (рис.4). Также, у двух обследованных пациентов наблюдалась связь гликопротеинов COVID-19 (S или спайк) с C4d и C5b-9 компонентами комплемента в межальвеолярных

перегородках и сосудах микроциркуляторного русла кожи (рис.5). В заключение, авторы предполагают, что катастрофическое поражение микроциркуляторного русла при COVID-19 опосредуется активацией альтернативного и лектинового путей комплемента и сопутствующей активацией каскада гемокоагуляции человека с развитием инфекционно-опосредованного ДВС-синдрома. Эти данные являются основой для дальнейшего изучения патофизиологической роли комплемента при инфекции COVID-19 и в дальнейшем может помочь разработать протокол конкретного вмешательства для лечения COVID-19 [17].

Танг Н. и соавторы [18] детально исследовали состояние системы гемостаза у 283 пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии. Общая смертность среди обследованных составила 11,5%. У умирающих пациентов обнаружены высокие показатели D-димера и ПДФ, удлинение ПВ и АПТВ. Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям ДВС. Следует обратить внимание на то, что у умерших, по сравнению с выздоровевшими, чаще возникали осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром (89,9% против 7,6%, $\chi = 148,105$, $P < 0,001$), острое повреждение сердца (59,6% против 0,8%, $\chi = 93,222$, $P < 0,001$), острое повреждение почек (18,3% против 0, $\chi = 23,257$, $P < 0,001$), шок (11,9% против 0, $\chi = 14,618$, $P < 0,001$) и ДВС (6,4% против 0, $\chi = 7,655$, $P = 0,006$) [19]. Не вызывает сомнений, что при всех перечисленных состояниях наблюдалась гиперкоагуляция, а во многих случаях и тромбоз, приведший к острой сердечной недостаточности и другим осложнениям.

В работе, опубликованной Танг Н. и соавторами [20], ретроспективно проанализированы результаты терапии НМГ 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Установлено, что летальность в группах пациентов с высоким уровнем D-димера (в 6 раз выше нормы) была ниже среди больных, находящихся на терапии НМГ (32,8% против 52,4% $p=0,017$), а также пациентов с сепсис-индуцированным ДВС (40,0% против 64,2%, $p=0,029$) по сравнению с теми, кто не получал НМГ. Сделан вывод, что применение антикоагулянтной терапии связано с лучшим прогнозом заболевания у тяжелых пациентов COVID-19 с наличием сепсис-индуцированной коагулопатии и высоким содержанием D-димера.

Основное назначение предлагаемой терапии – не допустить развитие тромбоза, полиорганной недостаточности, тромботической микроангиопатии, а также ДВС-синдрома. В случае же развития указанных осложнений необходимо немедленно вводить

тканевой активатор плазминогена или его рекомбинантный аналог. Доза при этом должна подбираться строго индивидуально, исходя из тяжести патологического процесса.

Исследователи из Японии М. Кандил и М. Ол-Назави предполагают, что вирусные субъединицы (компарменты) COVID-19 способны взаимодействовать с фибрином и изменяя структуру последнего, приводить к развитию микротромбоваскулита в бассейне терминальных/субтерминальных легочных артерий [21]. Всё это на фоне интерстициального воспаления и развития тяжелого аутоиммунного альвеолита провоцирует манифестацию быстро прогрессирующего фиброзирующего альвеолита с исходом в легочный фиброз и ОДН. Вот почему исследователи предполагают, что раннее применение t-РА наряду с НМГ позволит предупредить или отсрочить наступление легочного фиброза и позитивно скажется на легочной микроциркуляции и газообмене. В то же время комбинация НМГ и t-РА способна в отдельных случаях привести к развитию геморрагического синдрома, а потому дозы лекарственных препаратов должны быть тщательно подобранными. При этом необходим постоянный лабораторный контроль за гемокоагуляцией и фибринолизом.

Жоу Ф. и соавторы [22] указывают, что основными показателями для поступления в отделение интенсивной терапии и риска смерти при COVID-19 являются возраст, сопутствующие заболевания, лимфоцитопения, повышенная аланинаминотрансфераза, D-димер, креатинкиназа, высокочувствительный сердечный тропонин I, сывороточный ферритин, IL-6, удлинение ПВ и тяжесть заболевания. При этом коагулопатия потребления диагностирована при увеличении ПВ на 3 сек, а АПТВ– на 5 сек, уровня D-димера на 1 мкг/мл. Авторы этого исследования также отмечают, что распространенным осложнением, которое могло быть вызвано инфекцией SARS-CoV-2, являлся сепсис.

Согласно данным, приводимым Жоу Ф. и соавторами [23], применение НМГ у больных с тяжелым течением COVID-19 и высоким содержанием D-димера (что свидетельствует о наличии ДВС), приводит к более благоприятным результатам терапии.

Хавинсон В.Х. и соавторы сообщили о высокой эффективности использования комбинации НМГ с иммуномодулятором тималином при заболеваниях, сопровождаемых гиперкоагуляционным синдромом. Использование данной комбинации лекарственных средств привело к снижению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови и недопущению развития полиорганной недостаточности [24].

Известно, что особенно неблагоприятен прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 у больных с наличием эссенциальной гипертонии, диабетом, ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких и дисфункцией почек. Джи-Хонг-Лонг и соавторы [25] считают, что это связано с повышенным содержанием плазмина у пациентов COVID-19. Плазмин и другие протеазы могут расщеплять вновь введенный участок фурина в белке S SARS-CoV-2 внеклеточно, что увеличивает его инфекционность и вирулентность. Гиперфибринолиз, связанный с плазмином, приводит у пациентов с тяжелым течением заболевания к повышенному содержанию D-димера. По мнению авторов исследования, система фибринолиза может оказаться перспективной терапевтической мишенью для лечения пациентов с COVID-19.

До сих пор неясно, являются ли кожные симптомы вторичным следствием респираторной инфекции или первичной инфекцией самой кожи.

Заключение. Дерматовенерологи имеют уникальную возможность изучить кожные проявления COVID-19 во время этой пандемии, поэтому очень важны новые данные и иллюстративные изображения кожных поражений для других коллег. Золотой принцип медицины становится теперь более важным: "чем больше вы видите, тем больше вы знаете; и чем больше вы знаете, тем больше вы видите".

Список литературы

1. Han Y., Yang H.: The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective. *J. Med. Virol.* 2020;6(March)
2. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020;13(March (1)):11.
3. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;28(March):105955.

4. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(March (3)):105924.
5. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(February (10223)):507–513.
6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(February (10223)):497–506.
7. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; (March 26)
8. Muskaan Sachdeva, Raffaele Gianotti, Monica Shah, Bradanini Lucia, Diego Tosi, Stefano Veraldi, Michael Ziv, Eyal Leshem and Roni P. Dodiuk-Gad. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020 Apr 29
9. Mahé A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;(April 15)
10. Estébanez A., Pérez-Santiago L., Silva E., Guillen-Climent S., García-Vázquez A., Ramón M. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;(April 15)
11. Tsai J., Nagel M.A., Gilden D. Skin rash in meningitis and meningoencephalitis. *Neurology.* 2013;80(May (19)):1808–1811.
12. Joob B., Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82(May (5)):177.
13. Marzano A.V., Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini B, Veraldi S, Rubegni P, Cusini M, Caputo V, Rongioletti F, Berti E, Calzavara-Pinton P. Varicella- like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020)
14. Gianotti R., Zerbi P., Dodiuk-Gad R. Histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J. Cosmet. Dermatol. Sci. Appl.* 2020
15. Gianotti R. COVID 19 and the skin—heuristic review. *DermaSprint.* 2020; April 06.
16. Manalo I.F., Smith M.K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;(April 10)
17. Magro C., Mulvey J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complementary associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020
18. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.,* 2020, pr, 18 (4), pp.844-847.

19. Deng Y., Liu W., Liu K., Fang Y.Y. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2020, no. 20, supl.32209890
20. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Thromb Haemost.* 2020 Mar 27.
21. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual Screening and Repurposing of FDA Approved Drugs Against COVID-19 Main Protease *Life Sci.*, 2020, 3, pp. 117-127.
22. Zhou F., Ting Yu, Ronghui Du, Guohui F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020 Elsevier Ltd.
23. Zhang Y., Cao W., Xiao M., Li Y.J. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Za Zhi.*, 2020, 41 (0), E006.
24. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г., Гладкий П.А. Применение Тималина при инфекциях и заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19. 2020. [Khavinson V. H., Kuznik B. I., Sturov V. G., Gladkiy P. A. The use of Timalin in infections and respiratory diseases. Prospects for use with COVID-19. 2020.]
25. Hong-Long Ji, Runzhen Zhao, Sadis Matalon, Michael A. Matthay Elevated Plasmin (ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol. Rev.*, 2020, 100 (3), pp. 1065-1075.
26. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Проценко Д.Н., Кожевникова Г.Н., Демина О.М., Голуб В.П., Рассохина О.И., Хлыстова Е.А. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Клиническая дерматология и венерология, т.21, март, 2020. [Potekaev N. N., Zhukova O. V., Protsenko D. N., Kozhevnikova G. N., Demina O. M., Golub V. P., Rassokhina O. I., Khlystova E. A. Clinical characteristics of skin manifestations in a new COVID-19 coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Clinical dermatology and venereology*, vol. 21, March, 2020]
27. 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;(April 10)
28. Hunt M., Koziatek C. A case of COVID-19 pneumonia in a young male with full body rash as a presenting symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020;(March 28)
29. Fernandez-Nieto D., Ortega-Quijano D., Segurado-Miravalles G., Pindado-Ortega C., Prieto-Barrios M., Jimenez-Cauhe J. Comment on: cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;(April 15)
30. Henry D., Ackerman M., Sancelme E., Finon A., Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;(April 15)

31. Kamali Aghdam M., Jafari N., Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect. Dis. (Lond)*. 2020;52(June (6)):427–429.
32. Mazzotta F., Troccoli T. 2020. Acute Acro-Ischemia in the Child at the time of COVID-19. *Dermatologia Pediatrica, Bari*. In press.
33. Alramthan A., Aldaraji W. *Clin Exp Dermatol*. 2020. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. April 17.
34. Najarian D.J. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep*. 2020
35. Kolivras A., Dehavay F., Delplace D., Feoli F., Meiers I., Milone L. Coronavirus (COVID-19) infection- induced chilblains: a case report with histopathological findings. *JAAD Case Rep*. 2020;(April 18)

Таблица 1. Кожные проявления при подозреваемом и подтвержденном COVID-19, опубликованные в научной литературе [8]

Рисунок 1. Клинический случай кожных проявлений при COVID-19 в виде пятнисто-папулезной сыпи [8]

Рисунок 2А. Клинический случай кожных проявлений при COVID-19 в виде пятнисто-папулезной сыпи [8]

Рисунок 2В. Клинический случай кожных проявлений при COVID-19 в виде пятнисто-геморрагической сыпи [8]

Рисунок 3. Клинический случай кожных проявлений при COVID-19 в виде папуло-везикулярных высыпаний [8]

Рисунок 4. Клиническая, микроскопическая и иммуногистохимическая картина случая COVID-19 [17]

А: заметные высыпания по типу сетчатого ливедо на стопах.

В: биопсия кожи, демонстрирующая артериальный тромбоз в глубоких слоях дермы (гематоксилин и эозин, 200х).

С: обширные эндотелиальные и субэндотелиальные отложения C5b-9 в пределах тромбированной артерии (Диаминобензиден, 400х).

Д: Аналогичная картина эндотелиального и субэндотелиального отложения C4d отмечается и внутри артерии (Диаминобензиден, 400х).

Е: Биопсия нормально выглядящей кожи, показывающая заметные микрососудистые отложения C5b-9 (Диаминобензиден, 400х).

Рисунок 5. Демонстрация связи спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 и C4d в коже [17]

Биопсия кожи была окрашена на C4d, показывающая значительную сосудистую локализацию. При использовании программного обеспечения NUANCE C4d светится зеленым цветом, в то время как спайковый белок COVID-19 имеет красное окрашивание; желтый цвет указывает на совместную локализацию C4d и вирусного белка в микроциркуляторном русле кожи.

Таблица 1.

Кожные проявления при подозреваемом и подтвержденном COVID-19, опубликованные в научной литературе [8]

Автор и год публикации	Регион	Количество пациентов	Подозреваемый или подтвержденный COVID-19	Кожные проявления
Gianotti, 2020 [14]	Милан, Италия	5	<i>Случаи 1-5 (Подтвержден.)</i>	<i>Случай 1:</i> Экзантема <i>Случай 2:</i> Пурпурная пятнисто-папулезно-везикулярная сыпь <i>Случай 3:</i> Папулезно-эритематозная сыпь <i>Случай 4 и 5:</i> Диффузная пятнисто-папулезная сыпь напоминающая болезнь Гровера
Recalcati, 2020 [7]	Ломбардии, Италия	18	Подтвержд.	Эритематозная сыпь (14), Крапивница (3), везикулярная сыпь (1)
Manalo 2020 [16]	Атланта, Джорджия	2	Подтвержд.	<i>Случай 1:</i> Транзиторное незудящее унилатеральное сетчатое ливедо <i>Случай 2:</i> Унилатеральное бессимптомное сетчатое ливедо
Zhang 2020 [23]	Ухань, Китай	7	Подтвержд.	Акро-ишемия с цианозом пальцев, образованием пузырей и сухой гангерны
Joob 2020 [12]	Тайланд	1	Подтвержд.	Петехии
Jimenez 2020 [27]	Мадрид, Испания	1	Подтвержд.	Эритематозно-пурпурные, миллиметровые пятна
Hunt 2020 [28]	Нью-Йорк, США	1	Подтвержд.	Диффузная кореподобная пятнисто-папулезная не зудящая сыпь
Mahé 2020 [9]	Кальмар, Франция	1	Подтвержд.	Эритематозная сыпь

Fernandez 2020 [29]	Мадрид, Испания	1	Подтвержд.	Крапивница
Estébanez 2020 [10]	Испания	1	Подтвержд.	Эритематозно-желтые зудящие папулы
Zhang 2020 [23]	Ухань, Китай	2	Подтвержд.	Крапивница
Henry 2020 [30]	Орлеан, Франция	1	Подтвержд.	Диссеменированная эритематозная сыпь, крапивница
Kamali Aghdam 2020 [31]	Тегеран, Иран.	1	Подтвержд.	Кожные пятнистости
Mazzotta 2020 [32]	Италия	1	Подозреваем.	Эритематозно-фиолетовые, округлые очаги поражения диаметром 5-15 мм, с размытыми границами
Alramthan 2020 [33]	Катар	2	Подтвержд.	Акральные ишемические поражения, представляющие собой красно-фиолетовые папулы
Najarian 2020 [34]	Нью-Джерси, США	1	Подтвержд.	Эритематозные макулы с островками нормальной появляющейся кожи между ними, расположенные в кореподобном узоре
Kolivras 2020 [35]	Брюссель, Бельгия	1	Подтвержд.	Фиалковые, инфильтрированные бляшки на эритематозном фоне
Marzano 2020 [13]	Италия	22	Подтвержд.	Ветряноподобная папуловезикулезная экзантема

Present Case [8]	Милан, Италия	1	Подтвержд.	Макуло-папулезная зудящая сыпь, напоминающая болезнь Гровера
Present Case [8]	Милан, Италия	1	Подтвержд.	Диффузная макулопапулезная (кореподобная) сыпь, пятнистая геморрагическая сыпь
Present Case [8]	Милан, Италия	1	Подтвержд.	Папулезно-везикулярная, зудящая сыпь

Рисунок 1.



Рисунок 2.

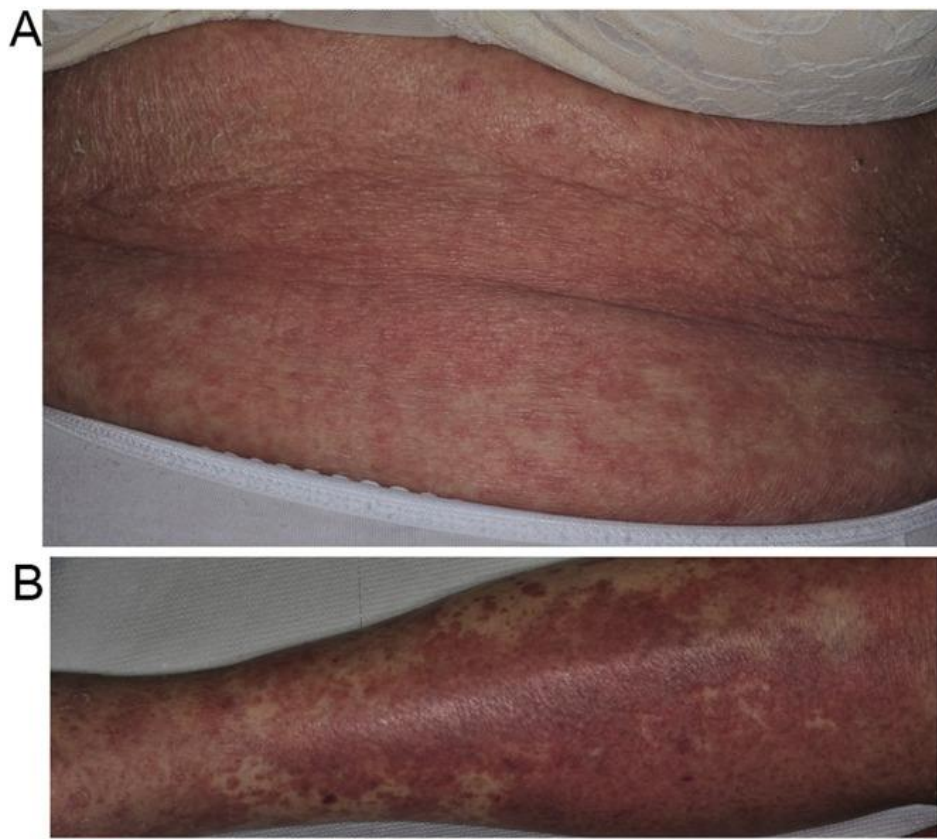


Рисунок 3.



Рисунок 4.

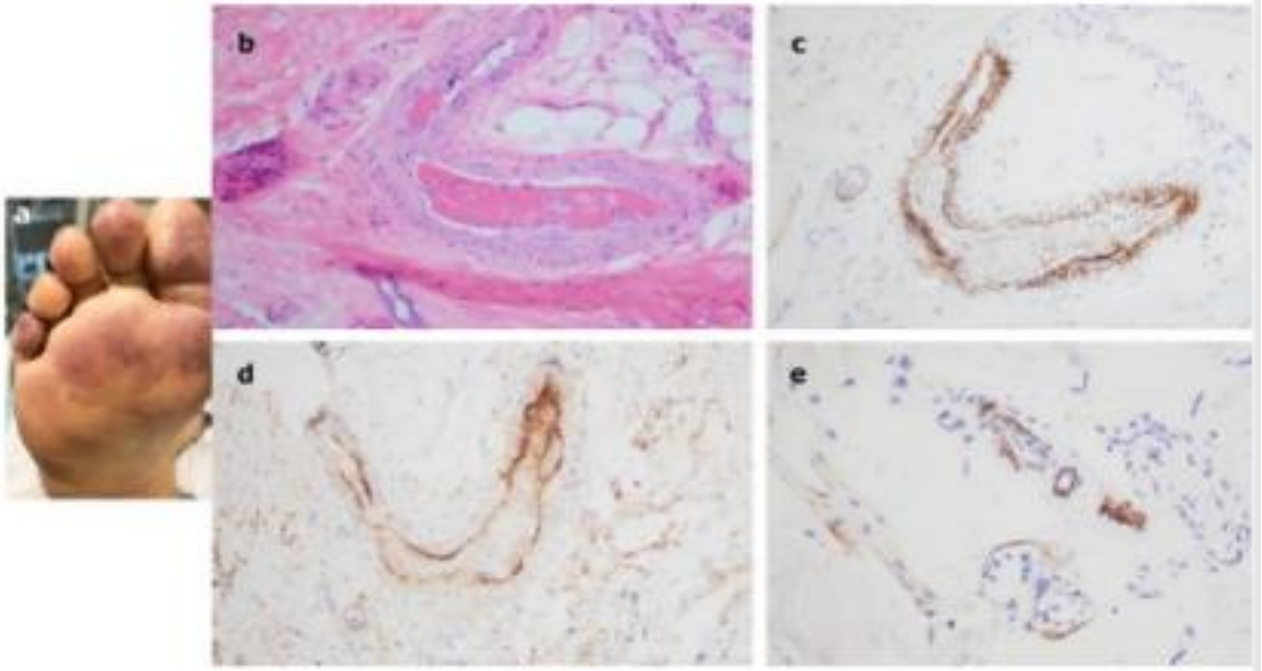


Рисунок 5.

