

Орлова Е.В., Смирнова Л.М., Меликова Н.И., Попова К.Ю.

Уртикарноподобная сыпь у больного пневмонией среднетяжёлого течения на фоне инфекции COVID-19. Аспекты патогенеза

Кафедра кожных и венерических болезней В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

К середине 2020 года число случаев заболеваемости коронавирусной инфекцией в мире превысило 6 млн. Клинические проявления инфекции COVID-19 многообразны, но ведущими остаются поражения бронхолегочной системы в виде сухого кашля, ринита, одышки, лихорадки, миалгии и общей слабости. Дерматологические проявления для COVID-19 нехарактерны: описано всего пять разных вариантов поражения кожного покрова на фоне инфекционного процесса, достоверно зарегистрированных только в отчётах о случаях заболевания и единичных аналитических статьях. В настоящей работе описан клинический случай появления уртикарноподобных распространённых высыпаний у пациента в возрасте 28 лет с подтверждённой COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Ключевые слова: COVID-19; кожные проявления; уртикарноподобные высыпания; ДВС-синдром; инфекционная эритема.

Для цитирования: Орлова Е.В., Смирнова Л.М., Меликова Н.И., Попова К.Ю. Уртикарноподобная сыпь у больного пневмонией среднетяжёлого течения на фоне инфекции COVID-19. Аспекты патогенеза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(2): 109-114. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv20202109-114>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.06.2020

Принята к печати 03.06.2020

Orlova E.V., Smirnova L.M., Melikova N.I., Popova K.Yu.

Urticaria-like rash in a patient with COVID-19 associated pneumonia of moderate severity: aspects of pathogenesis

Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

In mid 2020, the number of new coronavirus (COVID-19) cases has exceeded globally six million. The clinical manifestations of COVID-19 infection are numerous mostly causing damage to the bronchopulmonary system in the form of a dry cough, rhinitis, dyspnea, fever, myalgia, and general weakness. Skin manifestations of COVID-19 are rare and currently include five types of skin lesions occurring during the infection process, which are reliably recorded in only a limited number of case reports and certain analytical publications. This article describes the clinical case of a 28-year-old patient with urticaria-like disseminated rash and confirmed COVID-19-associated pneumonia.

Key words: COVID-19; skin manifestations; urticaria-like rashes; DIC-syndrome; infectious erythema.

For citation: Orlova E.V., Smirnova L.M., Melikova N.I., Popova K.Yu. Urticaria-like rash in a patient with COVID-19 associated pneumonia of moderate severity: aspects of pathogenesis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(2): 109-114. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv20202109-114>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 01 June 2020

Accepted 03 June 2020

Для корреспонденции:

Орлова Екатерина Вадимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: orlovaderm@yandex.ru

For correspondence:

Ekaterina V. Orlova, MD, PhD, docent, Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: orlovaderm@yandex.ru

Information about authors:

Orlova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>;

Smirnova L.M., SPIN-код: 8355-4040, AuthorID: 1001985

В конце 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) возник кластер больных пневмонией с неустановленной причиной [1]. Затем отдельные вспышки и спорадические инфекции у людей привели к распространению заболевания по всей материковой зоне страны. В результате анализа эпидемиологии и изучения патогенеза была установлена причина этой неопознанной пневмонии – коронавирус нового типа 2019-nCoV [2].

11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила стандартный формат коронавирусной болезни-2019 (COVID-19) – новая коронавирусная пневмония [3]. В тот же день Международный Комитет по систематике вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) назвал новый коронавирус SARS-CoV-2 [4].

В настоящее время инфекция SARS-CoV-2 всё ещё распространяется во многих странах: по состоянию на начало июня 2020 г. в мире зарегистрировано 6 535 354 подтверждённых случая заболевания COVID-19, из них 387 155, по сообщению ВОЗ, закончились летальным исходом, что доказывает явную угрозу вирусной инфекции для здоровья населения [5].

Коронавирусы (Coronaviridae) относятся к семейству РНК-содержащих вирусов, которые могут инфицировать как человека, так и некоторые виды животных. Новый коронавирус SARS-CoV-2 – это одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Coronaviridae, линии Beta-CoV B. В настоящее время включён во 2-ю группу патогенности наряду с другими вирусами этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Вирусологи предполагают, что SARS-CoV-2 – это рекомбинантный инфекционный агент, занимающий промежуточное положение между коронавирусом летучих мышей и другим коронавирусом с неизвестной таксономией. Имеются данные, что генетические структуры SARSCoV-2 и SARS-CoV близки примерно на 79% [6]. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей, а также эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента типа II (angiotensin converting enzyme type II, ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки типа II лёгких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль трансмембранного гликопротеина CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2. Клинические варианты COVID-19 могут быть представлены острой респираторной вирусной инфекцией (поражение только

верхних отделов дыхательных путей); пневмонией без дыхательной недостаточности; пневмонией с острой дыхательной недостаточностью; острым респираторным дистресс-синдромом; сепсисом; септическим (инфекционно-токсическим) шоком [6].

Вирусные инфекции, такие как корь, краснуха и лихорадка Денге, характеризуются типичными кожными высыпаниями – вирусными экзантемами. Процесс развития как экзантемы, так и энантемы, формирующейся в ответ на воздействие возбудителя, а именно его токсинов и метаболитов, можно представить в виде последовательной реализации нескольких механизмов:

- расширение капилляров;
- стаз крови, повышение сосудистой проницаемости с развитием отёка и геморрагий;
- некроз эпидермиса и более глубоких слоёв кожи;
- дистрофические изменения клеток (баллонная дистрофия);
- формирование воспаления (серозного, гнойного, серозно-геморрагического) [6].

В настоящее время имеются клинические исследования, описывающие поражения кожи при COVID-19 [5]. Первые клинические описания поражения кожного покрова на фоне инфекции COVID-19 в Китае крайне скудны. Из 1099 подтверждённых больных COVID-19 только у 2 наблюдалась кожная сыпь [7]. Описание типичных симптомов у инфицированных коронавирусом (COVID-19/SARS-COV-2) пациентов включало лихорадку и респираторные симптомы, часто сообщалось об изолированной внезапной аносмии (потеря обоняния), реже ринореи, диареи и дисгевзии (расстройство вкуса), и лишь немногие сообщения упоминали поражения кожного покрова [6].

Первое аналитическое исследование кожных реакций S. Recalcati, выполненное в Италии, включало 88 больных COVID-19, из них у 20,4% отмечались кожные проявления в виде эритематозной сыпи, распространённой крапивницы и везикулёзных высыпаний, подобных ветряной оспе [8].

Аналогичное исследование французских дерматологов [9] включало 103 пациента в возрасте от 20 до 88 лет с подтверждённым методом полимеразной цепной реакции инфицированием COVID-19 (при носоглоточной пробе), при этом только у 5 (4,9%) из них имели поражение кожного покрова: у 4 пациентов высыпания были зафиксированы во время болезни, у 1 больного крапивница наблюдалась во время продромальной фазы. Все высыпания были ассоциированы с зудом и исчезали в течение 6 дней.

Помимо описанных выше вариантов, в литературе упоминаются ливедоподобные, пятнисто-папулёзные и везикулёзные высыпания, сопровождаемые зудом, жжением, которые наблюдались в основном у больных в возрасте до 40 лет [9–11].

Частота наблюдения различных вариантов поражения кожи в зависимости от периодизации инфекционного процесса

Стадия вирусного процесса	Вариант	Частота, %
Продром	Везикулярные высыпания	9
Период активных проявлений инфекционного процесса	Макулопапулярные высыпания	47
	Уртикарноподобные поражения	19
	Ливедо или некроз	6
Реконвалесценция	Акральные участки эритемы с везикулами или пустулами (псевдообморожение)	19

На основании анализа литературы можно отследить определённую связь между вариантом поражения кожи и стадией инфекционного процесса COVID-19 (см. **таблицу**).

Везикулярные высыпания в 15% случаев опережают развитие других симптомов в самом начале заболевания, акральная эритема с отёком и везикулами (псевдообморожение), напротив, в 59% чаще, чем другие проявления, обнаруживается в исходе инфекционного процесса, в то время как остальные варианты сыпей, как правило, появляются в разгар заболевания вместе с основными симптомами болезни COVID-19. Также описаны корреляции тяжести проявлений COVID-19-ассоциированной пневмонии с распространённостью и концентрацией высыпаний от более лёгких пятнистых и уртикарноподобных поражений кожи при акральных локализациях до наиболее острых везикулёзных и ливедо-некротических [12].

Вероятный патогенез болезни предполагает развитие лимфоцитарного васкулита как реакцию на присутствующие в сосудах сосочкового слоя вирусные частицы, которые вызывают активацию клеток Лангерганса, что обуславливает состояние вазодилатации с нарастающим спонгиозом, при этом кератиноциты могут представлять собой вторичную мишень [13, 14]. В результате развивается слабовоспалительная тромбогенная васкулопатия с осаждением мембраноатакующих комплексов C5b-9 и белка C4d, провоцирующих накопление микротромбов, что дополнительно объясняет развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [15, 16].

Сочетание описанных механизмов отвечает за кожные проявления, обнаруженные у людей с яркой клинической картиной инфекции COVID-19, но пока не ясно, являются ли кожные симптомы вторичным следствием респираторной инфекции или первичной инфекцией самой кожи.

Примером поражения кожного покрова при инфекции COVID-19 является представленный *случай клинического наблюдения*.

Под нашим наблюдением находился больной А., 28 лет, госпитализированный с жалобами на температуру 38,7 °С, сохраняющуюся на протяжении 3 дней, затруднённое дыхание, частоту дыхательных движений 24 в 1 мин, ощущение заложенности в грудной клетке, общую нарастающую слабость, сопровождающуюся миалгией и аносмией. По результатам обследования диагностирована COVID-19-ассоциированная пневмония среднетяжёлого течения.

При первичном осмотре отмечены распространённые уртикарноподобные высыпания, появившиеся, со слов пациента, за 4 дня до госпитализации на фоне подъёма температуры до 39 °С.

Наблюдалось поражение кожи островоспалительного характера. Сыпь обильная, симметричная с локализацией на коже лица, сгибательных поверхностях предплечий и живота; представлена отёчными пятнистыми элементами с чёткими границами очертаний округлой и неправильной формы размером от 1 до 3 см в диаметре, ярко-розового цвета с гладкой поверхностью. Сыпь на коже сгибательных поверхностей предплечий и живота представлена многочисленными уртикарноподобными элементами ярко-розового цвета, неправильных очертаний, имеющими тенденцию к слиянию. Кожа вне очагов поражения бледно-розовой окраски. Тургор и эластичность соответствуют возрасту. Ногтевые пластины и волосы не изменены. Пальпаторно увеличены подчелюстные, заднешейные и подмышечные группы лимфатических узлов. Субъективно отмечается умеренный периодический зуд в местах высыпаний (см. **рисунок**).

Данные лабораторного обследования. Анализы крови показали выраженное повышение маркеров воспаления: антистрептолизин О 148 (норма до 200) ЕД/мл; С-реактивный белок 93,9 (норма до 5) мг/л; прокальцитонин 0,15 (норма до 0,07) нг/мл; фибриноген 6,7 (норма до 2,0–4,0) г/л; ревматоидный фактор менее 20 (норма до 30) МЕД/мл; титр антител к циклическому цитруллиновому пептиду менее 0,5 (норма до 5) МЕД/мл.

Заключительный диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтверждённая), среднетяжёлая форма; инфекционная эритема как осложнение вирусной инфекции.

Основываясь на современных данных, мы можем предположить, что наличие клинических признаков поражения кожи указывает на вирусную инфекционную экзантему и может включать морбиллиформные, петехиальные, уртикарноподобные и везикулёзные поражения кожи у больных COVID-19. Наличие схожих поражений кожи при других инфекционных заболеваниях не может дать конкретных подсказок для диагноза и прогноза COVID-19, но связанные с васкулопатией кожные проявления, в том числе



Больной А., 28 лет. Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтверждённая), среднетяжёлая форма. Инфекционная эритема как осложнение вирусной инфекции. На 5-е сут от момента появления первых высыпаний.

а – сливные уртикарные пятна в области локтевого сустава;

б – уртикарные пятна акральной локализации;

в – уртикарии в области лица;

г – полосовидные уртикарные элементы сыпи на коже туловища.

ливедоподобный васкулит, пурпура, стойкий акроцианоз и некротизация, могут иметь прогностическое значение относительно серьезных осложнений, вызванных инфекцией COVID-19, и мониторингирования тяжести заболевания. Раннее выявление кожных признаков, связанных с прогнозом тяжести заболевания, имеет решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов. Однако, до сих пор нет надёжных доказательств, подтверждающих этот вывод.

ЛИТЕРАТУРА

- Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus – infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-207.
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727-33.
- World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Novel Coronavirus as COVID-19. [Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed on 11 Febr 2020].
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv.* 2020. [Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>. Accessed on 11 Febr 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- The World Health Organization (WHO) Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Available on: <https://covid19.who.int>. Access on 30 May 2020].
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID19)» Минздрава РФ (вер.6 24.04.2020). [Доступно на: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19. Дата доступа 30.04.2020].
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20.
- Hedou M., Carsuzaa F., Chary E., Hainaut E., Cazenave-Roblot F., Masson Regnault M. Comment on “Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective” by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. DOI: 10.1111/jdv.16519. Online ahead of print.
- Mahe A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16471>. Online ahead of print.
- Mollaret G. Covid-19: les dermatologues appellant à la vigilance sur les acrosyndromes et érythèmes faciaux. *Le quotidien du medecin.* 2020. [Available on: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/dermatologie/covid-19-les-dermatologues-appellent-la-vigilance-sur-les-acrosyndromes-et-erythemes-faciaux>. Access on 30 April 2020].
- Redford T., Al-Dissi A.N. Feline infectious peritonitis in a cat presented because of papular skin lesions. *Can Vet J.* 2019; 60(2): 183-185.
- Casas C.G., Catala A., Hernandez Carretero G., Rodriguez-Jimenez P., Fernandez Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020. DOI: 10.1111/bjd.19163. Online ahead of print.

- Gianotti R., Zerbi P., Dodiuk-Gad R.P. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern Part of Italy. *J Dermatol Sci.* 2020; S0923-1811(20)30143-2. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.007. Online ahead of print.
- Sachdeva M., Gianotti R., Shah M., Lucia B., Tosi D., Veraldi S., et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011. Online ahead of print.
- Manalo I.F., Smith M.K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>. [Available on: https://www.researchgate.net/publication/340559100_A_Dermatologic_Manifestation_of_COVID-19_Transient_Livedo_Reticularis]
- Magro C., Mulvey J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., et al. Complementary associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; S1931-5244(20)30070-0. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007. Online ahead of print.

REFERENCES

- Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus – infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-207.
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727-33.
- World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Novel Coronavirus as COVID-19. [Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed on 11 Febr 2020].
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv.* 2020. [Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>. Accessed on 11 Febr 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- The World Health Organization (WHO) Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Available on: <https://covid19.who.int>. Access on 30 May 2020].
- Temporary Methodical Recommendations “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ver. 6, 24.04.2020). Available on: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19. Access on 30 April 2020]. (in Russian)
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20.
- Hedou M., Carsuzaa F., Chary E., Hainaut E., Cazenave-Roblot F., Masson Regnault M. Comment on “Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective” by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. DOI: 10.1111/jdv.16519. Online ahead of print.
- Mahe A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16471>. Online ahead of print.
- Mollaret G. Covid-19: les dermatologues appellant à la vigilance sur les acrosyndromes et érythèmes faciaux. *Le quotidien du medecin.* 2020. [Available on: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/dermatologie/covid-19-les-dermatologues-appellent-la-vigilance-sur-les-acrosyndromes-et-erythemes-faciaux>. Access on 30 April 2020].

11. Redford T., Al-Dissi A.N. Feline infectious peritonitis in a cat presented because of papular skin lesions. *Can Vet J.* 2019; 60(2): 183-185.
12. Casas C.G., Catala A., Hernandez Carretero G., Rodriguez-Jimenez P., Fernandez Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020. DOI: 10.1111/bjd.19163. Online ahead of print.
13. Gianotti R., Zerbi P., Dodiuk-Gad R.P. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern Part of Italy. *J Dermatol Sci.* 2020; S0923-1811(20)30143-2. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.007. Online ahead of print.
14. Sachdeva M., Gianotti R., Shah M., Lucia B., Tosi D., Veraldi S., et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011. Online ahead of print.
15. Manalo I.F., Smith M.K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis, *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>. [Available on: https://www.researchgate.net/publication/340559100_A_Dermatologic_Manifestation_of_COVID-19_Transient_Livedo_Reticularis]
16. Magro C., Mulvey J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., et al. Complementary associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; S1931-5244(20)30070-0. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007. Online ahead of print.