

DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-4-8

УДК 618.3:616-036.21

МРНТИ 76.29.48,76.29.50

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ SARS-COV-2

А. МЕРЕКЕ, Ж. ОРАЛХАН, Г. ЖУРАБЕКОВА

Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

Мереке А. – <https://orcid.org/0000-0001-9797-0342>

Оралхан Ж. – <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

Журабекова Г. – <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Mereke A, Oralkhan J, Zhurabekova G. Features of the course and outcomes of pregnancy in SARS-Cov-2 infection. West Kazakhstan Medical Journal 2022; 64(1):4-8

Мереке А, Оралхан Ж, Журабекова Г. SARS-Cov-2 инфекциясындағы жүктіліктің ағымы мен нәтижелерінің ерекшеліктері. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(1):4-8

Мереке А, Оралхан Ж, Журабекова Г. Особенности течения и исходов беременности при инфицировании SARS-Cov-2. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(1):4-8

### Features of the course and outcomes of pregnancy in SARS-Cov-2 infection

A. Mereke, J. Oralkhan, G. Zhurabekova

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

The review article presents data of the studies in 2020-2021 on the covid infection in pregnant women. The analysis showed that one of the severe complications was the development of covid pneumonia. It had special characteristics in pregnant women because of respiratory system anatomical and functional changes due to the growing fetus. Another life-threatening condition in infected pregnant women were thrombotic complications. The main indicators for the correction were the level of D-dimer, C-reactive protein and the level of Interleukin-6.

**Keywords:** pregnancy, covid infection, thrombosis, covid pneumonia

### SARS-Cov-2 инфекциясындағы жүктіліктің ағымы мен нәтижелерінің ерекшеліктері

А. Мереке, Ж. Оралхан, Г. Журабекова

Аль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

**Мақсаты.** Шолу мақаласында жүкті әйелдердегі ковид инфекциясының ағымын зерттеу бойынша 2020-2021 жылдарға арналған материал ұсынылған. Талдау көрсеткендей, ауыр асқынулардың бірі өсіп келе жатқан ұрықтың салдарынан тыныс алу жүйесінің анатомиялық және функционалдық параметрлерін қайта құрылымдауға байланысты жүкті әйелдерде өзіндік ерекшеліктері бар ковид пневмониясының дамуы болды. Жұқтырған жүкті әйелдердегі бірдей ауыр жағдай тромбоздық асқынулардың пайда болуы болды, оның негізгі көрсеткіштері түзетуге ықпал етті, D димер деңгейі, C-реактивті ақуыз және Интерлейкин-6 деңгейі.

**Негізгі сөздер:** жүктілік, ковидтік инфекция, тромбоз, ковидтік пневмония

### Особенности течения и исходов беременности при инфицировании SARS-Cov-2

А.Мереке<sup>1</sup>, Ж.Оралхан<sup>1</sup>, Г.Журабекова<sup>1</sup>

Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

В обзорной статье представлен материал за 2020-2021годы по исследованию течения ковидной инфекции у беременных женщин. Анализ показал, что одним из тяжелых осложнений было развитие ковидной пневмонии, имевшей свои особенности у беременных, связанные с перестройкой анатомо-функциональных параметров дыхательной системой, обусловленной растущим плодом. Не менее грозным состоянием у инфицированных беременных было возникновение тромботических осложнений, основными показателями которых, позволяющих провести коррекцию, явились уровни D-димера, C-реактивного белка и уровень Интерлейкина-6.

**Ключевые слова:** беременность, ковидная инфекция, тромбоз, ковидная пневмония

### Введение

Как известно, 2019 год был потрясен большой

проблемой – разгаром пандемии ковидной инфекции.

Мир столкнулся с высокой летальностью, тяжелы-



Ф. Г. Журабекова

e-mail: gzhurabekova@gmail.com

Received/

Келін түсті/

Поступила: 01.03.2022

Accepted/

Басылымға қабылданды/

Принята к публикации:

25.03.2022

ISSN 2707-6180 (Print)

© 2021 The Authors

Published by West Kazakhstan Marat Ospanov

Medical University

ми осложнениями вирусной инфекции и коллапсом медицинской службы от нахлынувшего потока больных. Более того, вирус стал постепенно мутировать и представлять все новые и новые штаммы, которые не уменьшали показатели летальности. В декабре 2019 года в Ухане (Китай) впервые были зарегистрированы случаи респираторной инфекции нижних дыхательных путей [1]. Первоначально охарактеризованное как «пневмония неизвестной этиологии», заболевание позже было отнесено к новой форме коронавируса «COVID-19». На начало апреля 2022 года ситуация такова: зарегистрировано 492 189 439 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6 159 474 случая смерти. Летальность по Казахстану составила 19 013 на 1,39 млн случаев заболеваемости.

По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, уже на июль 2022 года среди инфицированных зарегистрировано 40 случаев материнской смертности от коронавирусной инфекции. К сожалению, одним из уязвимых слоев взрослого населения оказались беременные, здоровье которых постоянно находится под пристальным вниманием служб здравоохранения практически во всех странах мира. По данным ВОЗ, COVID-19 — это инфекционное заболевание, вызываемое вирусом тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2. Из-за высокой агрессивности и летальности во всем мире 11 марта 2020 Всемирной организацией здравоохранения вспышка была признана пандемией. Среди пациентов, поступающих на начало разгара заболевания в клиники, смертность колебалась от 11% до 15% [2, 3].

**Особенность вирусного строения.** SARS-CoV-2 относится к семейству Coronoviridae и отряду Nidovirales. Семейство состоит из двух подсемейств, Coronavirinae и Torovirinae, а члены подсемейства Coronavirinae подразделяются на четыре рода:

1. (a) Альфа-коронавирус содержит коронавирус человека (HCoV)-229E и HCoV-NL63;
2. (b) Бета-коронавирус включает HCoV-OC43, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома человека (SARS-HCoV), HCoV-NKU1 и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV);
3. (c) Гамма-коронавирус включает вирусы китов и птиц;
4. (d) Дельта-коронавирус включает вирусы, выделенные от свиней и птиц [4].

SARS-CoV-2 принадлежит к бета-коронавирусу вместе с двумя высокопатогенными вирусами, SARS-CoV и MERS-CoV. SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус с одноцепочечной РНК (+ssRNA). В разгар пандемии COVID-19 постепенно появились различные генетические варианты SARS-CoV-2. Среди них вариант Alpha (B.1.1.7 или 20I/501Y.V1), первоначально обнаруженный в Соединенном Королевстве в конце 2020 года, быстро распространился во Франции и стал доминирующим циркулирующим штаммом с марта по июнь 2021 года [5, 6]. По данным исследования, случаи коронавирусной болезни 2019г.

(COVID-19), вызванные дельта-вариантом тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2, были первоначально зарегистрированы в Индии в конце 2020 г. Дельта-вариант стал интенсивно распространяться и к августу 2021 года был выявлен более чем в 140 странах мира. Данные свидетельствуют о том, что дельта-вариант характеризуется более тяжелым течением заболевания среди населения. Поэтому исследователи отметили, что беременные пациентки с дельта-вариантом тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 диагностировались раньше по сравнению с другими видами [7].

26 ноября 2021 г. ВОЗ определила новый штамм SARS-CoV-2, названный Омикрон. Потенциально этот новый вариант связан с высокой трансмиссивностью, что приводит к повышенному инфицированию и, вероятно, увеличению частоты повторного заражения [8].

**Клинические проявления ковидной пневмонии у беременных.** Инфекция SARS-CoV-2 может поражать все группы, независимо от возраста и пола. Однако наиболее тяжелые и неблагоприятные исходы COVID-19 были зарегистрированы у пожилых людей с хроническими заболеваниями (гипертония, сахарный диабет и сердечно-легочные заболевания) и беременных женщин [9]. Причиной высокой смертности и тяжелых осложнений среди беременных на первом месте была пневмония. Так, W. Guan и соавт. [10] первыми описали когорту пациентов (41 человек) с лабораторно подтвержденной пневмонией, вызванной COVID-19. Они описали эпидемиологические, клинические, лабораторные и рентгенологические характеристики, а также лечение и исходы у данных пациентов. В их исследовании еще не были отмечены особенности заражения беременных и вертикальной передачи инфекции плоду, что было уже доказано позже другими исследователями. По данным S. F. Wong, K. M. Chow [11], более тяжелые формы и более высокая смертность от некоторых респираторных вирусных инфекций наблюдалась среди беременных женщин по сравнению с небеременными.

Исследования свидетельствуют о том, что беременность повышает риск инфицирования, уязвимость, утяжеляет течение заболевания и увеличивает смертность от COVID-19. Это связано с физиологическими изменениями в сердечно-легочной системе, наступающих адаптивных изменений в иммунной системе, частичного отклонения клеточно-опосредованного иммунитета, нарушениями регуляции иммунитета и повышенной потребности матери и плода в кислороде на протяжении беременности [12]. Инфекция COVID-19 может привести к легкому заболеванию, при котором вирус эффективно уничтожается иммунной системой или, наоборот, к тяжелому разгару с высоким уровнем смертности. Уязвимость к тяжелой пневмонии некоторыми исследователями объясняется не только происходящими системными иммунологическими изменениями во время беременности, но и анатомическими изменениями дыхательной системы,

снижением функциональной остаточной емкости легких и сокращением объема грудной клетки, что способствует резкому снижению физиологической дыхательной функции. Несмотря на то, что дыхательный объем у беременной увеличивается на 30–40%, уменьшение объема грудной клетки за счет растущей матки приводит к снижению функциональной остаточной емкости, объемов в конце выдоха и остаточных объемов с ранних сроков беременности. Снижение общей емкости легких и неспособность очиститься от секрета могут сделать беременных женщин более восприимчивыми к тяжелым респираторным инфекциям [13, 14]. J. Allotey с соавт. [15] показали, что наиболее распространенными симптомами среди беременных и рожениц были:

- лихорадка (40%)
- кашель (41%),
- лимфопения (33%)
- повышенный уровень С-реактивного белка (49%).

В другом наблюдении [16] отмечено, что у беременных с SARS-CoV чаще развивались почечная недостаточность, сепсис и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; эта группа женщин чаще нуждалась в госпитализации в отделение интенсивной терапии; в 40% случаев потребовалась ИВЛ по сравнению с 13% среди небеременных пациенток ( $p=0,07$ ); показатель летальности беременных также был значительно выше ( $p=0,01$ ). Проведенное наблюдение T.Ghi [17], напротив, показало, что тяжелые формы пневмоний и развитие острого респираторного дистресс-синдрома регистрировались реже, чем у небеременных женщин.

#### **Тромботические осложнения среди беременных инфицированных SARS-CoV-2.**

К сожалению, процессы беременности, родов и послеродовой период часто сопровождаются заболеваемостью и высокими летальными рисками как для матери, так и плода. Беременность и роды характеризуются физиологической и прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывания крови, весь потенциал которой направлен на снижение кровопотери в родах. На основании большого количества исследований доказано, что риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, с частотой в 4–50 раз выше по сравнению с небеременными женщинами, при этом маточные кровотечения, которые могут возникнуть на всех этапах беременности, представляют собой опасные угрожающие жизни осложнения. Беременность в норме характеризуется состоянием гиперкоагуляции с повышенной продукцией тромбина и усилением внутрисосудистого воспаления.

При ковидной инфекции не было исключением развитие осложнений в виде тромбозов. Во время беременности уровни циркулирующих факторов свертывания крови и фибринолитических факторов, таких как плазмин, были вовлечены в патогенез инфекции SARS-CoV-2 [18]. Беременные женщины были подвержены повышенному риску тромбоэмболических ос-

ложнений со смертельным исходом [19]. Исследователи показали, что беременные женщины с COVID-19 имели аддитивные или синергетические факторы риска тромбоза. Эта гипотеза подтверждена клиническим случаем, описывающим смертность у женщины на сроке 29 недель беременности с COVID-19 из-за обширной легочной эмболии и эмболии базилярной артерии [20]. После череды большого количества случаев и наблюдений в текущие руководства по ведению беременных ввели рекомендации о включении тромбопрофилактики беременным с подтвержденным COVID-19 [21].

**Пути передачи вирусной инфекции плоду.** По данным Yan J. [22], вертикальный путь передачи инфекции (внутриутробно, во время родов, при грудном вскармливании) новорожденным встречается крайне редко. S. F. Wong, K. M. Chow [11] в своем систематическом обзоре на 49 исследований (666 новорожденных и 655 матерей) показали, что вирусная инфекция редко обнаруживается у новорожденных, чаще всего протекает бессимптомно, частота инфицирования никак не зависит от способа родовспоможения, способа кормления и времени первого контакта с матерью. D. Di Mascio [23], рассмотрев данные 6-ти исследований по 41 случаю COVID-19 у беременных, выявил преждевременные роды частым исходом беременности. По данным исследователей, течения и исходов беременности, чаще всего родоразрешение проводилось путем кесарева сечения.

**Основные биомаркеры, определяющие тяжесть течения ковидной инфекции.** Многочисленные исследования показали, что возникающий «цитокиновый шторм» представляет собой один из основных факторов, определяющих прогрессирование и ухудшение течения пневмонии, связанной с SARS-CoV2. Цитокиновый шторм, вызванный инфекцией COVID-19, оказывается более тяжелым и приводит к развитию обширного микро- и макроваскулярного тромбоза и органной недостаточности. Лимфопения, тромбоцитопения и повышенные уровни интерлейкина-6, ферритина, D-димера, аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка, прокальцитонина, креатинина, нейтрофилов и лейкоцитов являются маркерами тяжелого течения COVID-19. «Цитокиновый шторм», в свою очередь, приводит к полиорганной недостаточности [24].

Как известно, физиологическая беременность характеризуется выраженными изменениями свертывающей системы крови. По данным А. Бышевского (2010), это связано с одной стороны, с процессом гестации, обеспечиваемый фетоплацентарным комплексом, с другой стороны, с необходимостью поддержания маточно-плацентарного кровотока, метаболизма в плаценте и обеспечения послеродового гемостаза. Сама по себе физиологически протекающая беременность повышает риск развития осложнений, связанных как с кровотечением, так и с тромбозом. Осложнения в виде кровотечения возникают в основном во время или по-

сле родов, при этом риск тромбообразования сопровождается всю беременность и ранний послеродовый период. Ряд событий, протекающих в кровеносной системе, таких как изменения реологических свойств крови, повреждение стенки сосуда, изменение фибринолитической активности и состояние гиперкоагуляции, наиболее выраженное в III триместре беременности, повышают риск развития тромбоза [25].

Важным показателем для характеристики степени активации гемостаза является уровень *D-димера*. Исследованию его посвящено большое количество научных исследований, авторы предлагают различные пороги чувствительности и специфичности по определению уровня и риска развития тромботических осложнений.

Образование данного продукта деградации фибрина идет поэтапно (по Н. Силиной, 2011):

1. Под влиянием тромбина от фибриногена отщепляются два фибринопептида А и два фибринопептида В, в результате образуются растворимые мономеры фибрина, которые состоят из двух доменов D и одного домена Е.
2. Во второй стадии мономерные молекулы фибрина полимеризуются и формируют сеть «растворимого» фибрина (фибрин-полимера, фибрина s).
3. В заключительном периоде свертывания крови при участии фактора XIIIa, который активируется тромбином, образуется нерастворимый фибрин (фибрин i). В нерастворимом фибрине D-домены соседних молекул фибрин-мономера ковалентно связаны между собой с образованием D-димерных комплексов.

Фибрин служит субстратом для плазмина — основного фермента фибринолиза, который вызывает последовательное расщепление этого белка на продукты его деградации.

По данным экспертов Rostami M, Mansouritorghabeh H. (2020), увеличение концентрации D-димера и фибриногена происходит уже на ранних стадиях заболевания COVID-19. Повышенный уровень D-димера

в 3-4 раза является плохим прогностическим критерием. Группа состояний, такие как сопутствующий сахарный диабет, рак, острые нарушения мозгового кровообращения и беременность, могут вызывать повышение уровня D-димера у пациентов с COVID-19. Измерение уровня D-димера и параметров коагуляции на ранней стадии заболевания является важным для контроля и лечения заболевания COVID-19.

Уровень *IL6* у пациентов с тяжелой формой COVID-19 также были значительно выше, чем у пациентов с более легкими видами течения инфекции. Соотношение *IL-6/Lym*, по мнению авторов, является оптимальным прогностическим фактором при пневмонии, связанной с SARS-CoV2, и его рутинное использование у пациентов с COVID-19 имеет высокую обоснованность [26, 27].

*Ферритин* является известным биомаркером воспаления при COVID-19 [28]. Однако многие факторы и сопутствующие заболевания могут повлиять на уровень ферритина в сыворотке крови. Уровень ферритина в сыворотке может служить важным прогностическим биомаркером при лечении COVID-19.

Таким образом, анализ доступной литературы показал, что COVID-19 может привести к различным исходам беременности, от поражения сосудов и плаценты до респираторных заболеваний. Исследователями доказана корреляционная связь между инфекцией и состоянием гиперкоагуляции. Диагностический подход должен включать оценку маркеров воспаления, показателей коагулограммы (D-димер, ферритин), цитокиновый профиль, исследование функций почек и печени, сердечные маркеры (Тропонин, BNP/NT-proBNP) и при необходимости выполнение Эхо КГ. Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19 во время беременности схожи с таковыми у населения в целом. Не исключается вертикальная передача вируса от матери плоду, но механизмы до конца не изучены, при этом тяжелое неонатальное заболевание встречается редко.

Список литературы:

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data
2. Huang C, Wang Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Published Online. 2020 January 24;395:497–506. DOI.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Chen N, Min Zhou. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S01406736(20)30211-7.
4. Burrell CJ, Howard CR. Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition) Academic Press. 2017;477–491.
5. Kramer A, Schwebke I. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006 Aug 16;6:130. DOI: 10.1186/1471-2334-6-130.
6. Gaymard A, Bosetti P. Early assessment of diffusion and possible expansion of SARS-CoV-2 Lineage 201/501Y.V1 (B.1.1.7, variant of concern 202012/01) in France, January to March 2021. Eurosurveillance. 2021 Mar 04;26(9): DOI:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.9.2100133
7. Wang AM, Berry M. Association of the Delta (B.1.617.2) Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) With Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol. 2021 Dec 1;138(6):838–841. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004595.
8. Papanikolaou V, Chrysovergis A. From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants. Gene. 2022 Mar 10;814:146134. DOI: 10.1016/j.gene.2021.146134.
9. Favre G, Pomar L. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e40. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30311-1.
10. WJ G, ZY N, Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020;382(18):1708–1720. DOI.org/10.1056/NEJMoa2002032
11. SF W, KM C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;191(1):292–297. DOI.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019

12. Kourtis AP, Read JS. Pregnancy and Infection. *N Engl J Med.* 2014 Jun 5;370(23):2211–2218. DOI: 10.1056/NEJMra1213566.
13. Tang P, Wang J. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Nov 3;18(1):434. DOI: 10.1186/s12884-018-2070-0.
14. WH G, DE S. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:390–S397. DOI:10.1097/01.CCM.0000182483.24836.66.
15. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis John Allotey *BMJ* 2020;370:m3320. | DOI: 10.1136/bmj.m3320
16. Dashraath P, Wong JIJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(6):521–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>.
17. Ghi T, di Pasquo E. Sars-CoV-2 in pregnancy: Why is it better than expected? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;252:476–8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.025>
18. Ji H-L, Zhao R. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100:1065–1075. DOI:10.1152/physrev.00013.2020).
19. Creanga AA, Syverson C. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol.* 2017;130:366–373. DOI:10.1097/AOG.0000000000002114) (MBRRACE-UK Lessons learning to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential ENquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2015–17 (Online). <https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/reports> [18 May 2020.
20. Ahmed I, Azhar A. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol.* 2020;190:e37–e38, DOI:10.1111/bjh.16849.
21. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists Information for healthcare professional's coronavirus (COVID-19) infection and abortion care (Online). <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-abortion/> 2020.
22. Yan J, Guo J. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
23. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. [Published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM.* 2020;100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
24. Tay MZ, Poh CM. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–374. DOI:10.1038/s41577-020-0311-8.
25. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis.* 2004;33:327–329.
26. Wang F, Nie J. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020 May 11;221(11):1762–1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.
27. Masottia L, Grifonia E. Prognostic role of Interleukin-6/lymphocytes ratio in SARS-CoV2 related pneumonia. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108435>
28. Kaushal K, Kaur H. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of Critical Care* Volume 67, February 2022;172–181.