

## **К вопросу о характере изменений гематологических параметров у беременных и небеременных женщин, пораженных COVID-19**

**В.Г.Фролов<sup>1,2</sup>, М.К. Петросян<sup>1</sup>, Н.А. Нагапетян<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра акушерства и гинекологии № 1  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2.

<sup>2</sup>Медицинский центр «Астхик»  
0032, Ереван, ул. Даниела Варужана, 28/1,

<sup>3</sup>Медицинский центр «Бегларян»  
0025, Ереван, ул. Абовяна, 56

*Ключевые слова:* беременность, COVID-19, коагулопатия, D-димер, протромбиновое время

Литература, посвященная вопросам коагулопатии и тромбоза у беременных, инфицированных COVID-19, немногочисленна. До настоящего времени нет доступных, общепринятых и высококачественных данных, обосновывающих принципы терапии отмеченного контингента [25].

Согласно сообщениям ряда авторов, летальность среди беременных женщин при наличии COVID-19 сопоставима с небеременными женщинами репродуктивного возраста [27, 28, 42].

В то же время сообщается, что частота тяжелого течения заболевания во время беременности выше, чем вне беременности, особенно на поздних сроках гестации. Данная особенность отмечена у 8% беременных женщин, пораженных COVID-19, согласно публикациям исследователей из Китая [13,14], и у 9-10% в отчетах из Нью-Йорка, причем в 4% наблюдений состояния пациенток расценены как критические [10, 12].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США беременные пациентки госпитализировались значительно чаще по сравнению с небеременными женщинами в возрасте 15-44 лет (31,5% против 5,8%). Беременные женщины также чаще нуждались в искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии [19].

По данным организации акушерского надзора Соединенного Королевства [28], материнская смертность среди беременных с COVID-19 составила 7,5% в случаях необходимости в интенсивной терапии. Причем у 69% и 31% госпитализированных беременных отмечено тяжелое и критическое течение заболевания на сроках гестации в среднем 30 недель беременности [38].

В литературе имеются сообщения об очень высокой частоте как артериальной, так и венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов с COVID-19 даже на фоне антикоагулянтной терапии [32].

У пациентов с COVID-19 частой находкой является повышение содержания D-димера и фибриногена. D-димер – продукт распада фибрина. Этот фрагмент, образующийся при разложении сгустка крови, свидетельствует об активности системы фибринолиза. Наличие D-димеров в крови является надежным критерием нарушений свертываемости крови [5, 18, 49].

Предложено использование уровней D-димера 1,5 мкг/мл для прогнозирования ВТЭ. Данный критерий имеет чувствительность 85,0 %, специфичность 88,5 % и отрицательную прогностическую ценность 94,7 % [46, 47].

Отмечено, что у пациенток с симптоматическим течением COVID-19 уровни D-димера были в 2,5 выше по сравнению с беременными без инфекции [2].

Повышенное содержание D-димера и возрастание его уровня (в 3–4 раза) в динамике были связаны с высокой смертностью. Повышение D-димера отмечено у всех пациентов с летальным исходом, свидетельствуя об активации системы гемостаза и гиперфибринолизе [3].

Таким образом, D-димер является маркером прогнозирования ВТЭ. Однако его ценность во время беременности весьма ограничена, поскольку с увеличением срока беременности происходит прогрессирующий рост содержания D-димера. Однако нельзя недооценивать повышение D-димера у беременных, инфицированных COVID-19, когда повышение уровня D-димера также указывает на риск тромбоэмболических осложнений [3, 16, 31, 51].

Уровни D-димера прогрессивно повышаются во время беременности и достигают пика в третьем триместре: 0,11–0,40 мкг/мл; 0,14–0,75 мкг/мл и 0,16–1,3 мкг/мл в первом, втором и третьем триместре соответственно. В то же время в другом исследовании 1,7 мкг/мл было указано как верхний предел в третьем триместре [4].

Показано, что уровни D-димера более 0,5 мкг/мл определены у 99% женщин во время третьего триместра беременности. Повышенный уровень D-димера был одним из предикторов смертности среди небеременных женщин с COVID-19 – уровни параметра 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл) при летальных исходах против 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) у выживших [44, 45].

Учитывая повышение уровня D-димера во время беременности [4], остается неясным, какой порог D-димера может указывать на неблагоприятный прогноз во время беременности. Международное общество по тромбозу и гемостазу предлагает госпитализировать пациенток со значительным повышением уровня D-димера, условно определяемым как 3–4-

кратное превышение верхнего предела даже при отсутствии других симптомов [46, 47].

Так, высказано мнение, что уровень D-димера 2 мкг/мл может считаться нормой для беременных женщин, но при этом значение патологического повышения уровня D-димера во время беременности остается неизвестным. Необходимы дополнительные исследования для определения пороговых значений у беременных женщин [25].

Протромбиновое время (ПВ) также может иметь определенную прогностическую ценность у пациентов с COVID-19. Имеются убедительные доказательства того, что пролонгированное ПВ связано с летальным исходом. Крупное многоцентровое ретроспективное когортное исследование позволило установить, что ПВ более 16 с в значительной степени ассоциировалось со смертельным исходом [55].

Сообщается также, что прогрессирующее возрастание ПВ в течение заболевания связано с неблагоприятным исходом [44, 45].

Во время беременности наблюдается снижение количества тромбоцитов, а гестационная тромбоцитопения поражает 5-11% беременных женщин во втором и третьем триместрах [48]. У женщин с количеством тромбоцитов менее 100 000 на кубический миллиметр следует определить причину, отличную от беременности или ее осложнений [4, 41]. В литературе нет данных о пороговых значениях количества тромбоцитов, специфичных для беременных, пораженных COVID-19.

Снижение уровня тромбоцитов является характерной находкой при COVID-19 и встречается в 33% наблюдений. Тромбоцитопения определяется как снижение уровня тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . При этом вероятны следующие механизмы развития тромбоцитопении: как следствие избыточного потребления тромбоцитов в результате развивающегося ДВС-синдрома [18]; возрастание деструкции тромбоцитов в результате повышения уровня аутоантител и иммунных комплексов; непосредственное поражение клеток костного мозга вирусом или действием гиперпродукции провоспалительных цитокинов, приводящее к подавлению гемопоэза [52].

Легкая тромбоцитопения ( $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечена в 20–36% случаев при наличии COVID-19 [14, 21, 23]. Тяжелая тромбоцитопения (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) встречается редко. У пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в Ухане, количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  наблюдалось только в 5% [24].

Предложено использование для определения тромбоцитопении во время беременности порогового значения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  [25].

Фибриноген является еще одним маркером гиперкоагуляции. Гиперфибриногенемия отмечается у большинства пациентов с COVID-19, степень нарастания которой коррелирует с тяжестью воспалительного процесса [40].

Уровень фибриногена возрастает во время беременности и достигает 3,7-6,2 г/л в третьем триместре [4].

Сообщается о возрастании вероятности развития гиперфибриногенемии и острой коагулопатии у беременных, пораженных COVID-19 [50]. В отмеченных ситуациях может развиваться тяжелое послеродовое кровотечение с необходимостью переливания компонентов крови.

Уровни продуктов деградации фибриногена (ПДФ) значительно возрастали в наблюдениях с летальным исходом (медиана 7,6 мкг/мл против 4,0 мкг/мл,  $p < 0,001$ ). В то время как уровни фибриногена в отмеченных случаях значительно снижались [44, 45].

Уровни ПДФ не претерпевают значительных изменений во время нормальной беременности, но заметно повышаются во время родов и в первую неделю после физиологических родов [11]. Референсный диапазон при COVID-19 вне беременности составляет 4,0-15,0 мкг/мл, в среднем 7 мкг/мл. Необходимы дальнейшие исследования для определения пороговых значений уровней фибриногена и их прогностической ценности при инфицировании COVID-19 во время беременности, а в настоящее время предложена индивидуальная оценка уровней активности фибриногена [25].

У 15% пациентов с COVID-19, а по некоторым наблюдениям до 80%, наблюдается снижение уровня лимфоцитов. Лимфопения определяется как абсолютное количество лимфоцитов менее 1,5 тыс/мкл (1,00–4,80). Степень лимфопении коррелирует со степенью тяжести состояния больного и является прогностически неблагоприятным признаком [23, 33, 43].

Лимфоциты играют решающую роль в иммунном ответе на вирусные инфекции, при этом лимфопения коррелирует с тяжестью заболевания и госпитализацией при COVID-19 [43].

Установлено, что абсолютное количество лимфоцитов было значительно ниже у пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии (0,4 против  $1,2 \times 10^9$ /л). Для нейтрофилов в отмеченных наблюдениях была характерна обратная картина – возрастание их количества при тяжелом течении заболевания (11,6 против  $3,5 \times 10^9$ /л) [20].

В другом исследовании выявлена аналогичная картина: тяжелое течение заболевания при более высоком количестве нейтрофилов (4,3 против  $3,2 \times 10^9$ /л;  $p < 0,001$ ) и более низком количестве лимфоцитов (0,8 против  $1,0 \times 10^9$ /л;  $p < 0,001$ ). Также установлено в этих наблюдениях более высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам (5,5 против 3,2;  $p < 0,001$ ), более низкий процент моноцитов, эозинофилов и базофилов [39].

У 35–40 % больных (по некоторым данным около 70 %) наблюдается снижение количества лейкоцитов. При инфицировании COVID-19 лейкопения, лимфоцитопения и эозинофильная цитопения являются характерными изменениями, что, возможно, связано с непосредственным

влиянием вируса на продукцию клеток в костном мозге (подавление гемопоэза) [29, 30, 53].

Китайские ученые недавно сообщили о 3 тяжелобольных COVID-19 с множественными тромбозами и ишемическими инсультами на фоне предшествующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У всех 3 пациентов были обнаружены антифосфолипидные антитела, в частности антитела к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1 [54].

Таким образом, результаты исследований гематологических параметров при наличии инфицирования COVID-19 при беременности, по сравнению с небеременными с COVID-19, позволили установить ряд изменений.

Так, данные исследований коагулологических показателей позволили установить, что у 52,2% беременных с бессимптомным течением COVID-19 имеет место сокращение ПВ по Квику, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровня фибриногена, повышение уровня D-димера. Отмеченные изменения свидетельствуют о развитии состояния гиперкоагуляции [1].

Было опубликовано исследование, представляющее собой отчет о двух случаях коагулопатии, связанной с COVID-19, наблюдаемых в третьем триместре беременности. В этом отчете документируется быстро прогрессирующая тромбоцитопения, пролонгирование АЧТВ, снижение уровней фибриногена и повышение уровня D-димера (в 17 раз и 12 раз выше нормы для беременности в двух случаях соответственно). Тромбоцитопения и повышение уровня печеночных ферментов, отмеченных в данных наблюдениях, имеют лабораторный профиль, напоминающий HELLP-синдром (гемолиз, повышенные печеночные ферменты, синдром низкого уровня тромбоцитов). Обнаружение низкого уровня фибриногена требует дальнейшего изучения, учитывая связь гипофибриногемии с послеродовым кровотечением [50].

Поздним срокам беременности и раннему послеродовому периоду присуща физиологическая гиперкоагуляция: в 2 раза возрастает концентрация I, II, VIII, IX, X факторов свертывания крови, нарастает функциональная активность тромбоцитов, снижается фибринолитическая активность сыворотки [36]. Протромботический статус способствует снижению риска кровопотери в родах, но в то же время предрасполагает к развитию венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [21]. В отмеченном контексте пристального внимания заслуживают беременные с COVID-19 [9]. Как стало известно, рассматриваемая инфекция при беременности может служить дополнительным стимулом тяжелых тромботических событий [34]. Однако до настоящего времени остается неизученным влияние коронавирусной инфекции на перинатальные параметры коагуляции [15].

Ряд клинических наблюдений подчеркивает протромботический риск у молодых беременных женщин с COVID-19. Причем у последних не было личного или наследственного анамнеза тромбоза [6, 34, 35]. В одном из этих наблюдений рассмотрена сегментарная тромбоэмболия легочной артерии при наличии патологического индекса массы тела [34]. В другом сообщается о диагнозе тромбоза яичниковой вены у пациентки с болями в животе и рвотой [35]. В третьем клиническом наблюдении рассмотрено заболевание COVID-19 во время беременности у молодой женщины с индексом массы тела 35 и сахарным диабетом 2-го типа, что осложнилось инсультом основной артерии, тромбоэмболией легочной артерии и материнской смертностью. Всем трем пациенткам потребовалась кислородная поддержка и неинвазивная или инвазивная вентиляция [6].

С учетом возрастания риска коагулопатии и ВТЭ при COVID-19 всем беременным и женщинам в послеродовом периоде следует рассмотреть возможность профилактики ВТЭ с поправкой на массу тела с помощью низкомолекулярного гепарина (НМГ) [26, 37]. Но при этом важно учитывать временной интервал в 24 часа до или после родов. Повышенную продолжительность ПВ и АЧТВ не следует рассматривать как противопоказание для тромбопрофилактики. Если антикоагулянтная терапия противопоказана, следует назначить механическую профилактику (прерывистое пневматическое сжатие).

У беременных в течение 10-14 дней до родов оптимальным служит профилактическое использование НМГ. В случаях крайне высоких уровней D-димера, особенно в третьем триместре, рекомендовано применение НМГ на протяжении всего времени до родов и в послеродовом периоде. В послеродовом периоде продолжительность тромбопрофилактики может варьировать от 2 до 6 недель и зависит от способа родоразрешения, тяжести течения COVID-19 и продолжительности госпитализации [25].

Следует подчеркнуть, что в наблюдениях с летальным исходом при инфицировании COVID-19 в 71% случаев присутствовали критерии диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тогда как среди выживших отмеченная патология диагностирована только в 0,6% ( $p < 0,001$ ) [7].

Аналогичные результаты получены и в других работах, в которых соотношение выживших и умерших пациентов при наличии ДВС составило 71,4% против 0,6% [44].

Другими словами, у немногих выживших диагностируется ДВС-синдром. Следует обратить внимание на тяжелую коагулопатию на 10-й и 14-й дни в случае летального исхода. Среди данных лабораторных методов исследования пристального внимания заслуживают следующие: ПДФ выше 100 мкг/мл, D-димер, соответствующий 20 мкг/мл, и фибриноген – 100 мг/дл. Поскольку изменения уровней D-димера и ПДФ носят непропорциональный характер, то имеет место феномен дивергенции

между уровнями ПДФ и D-димера. ПВ было значительно пролонгированным, но пролонгация АЧТВ была не столь выражена, как и снижение антитромбина (на уровне более 80%) [45].

ДВС-синдром в случаях летального исхода при COVID-19 сильно отличается от септического ДВС-синдрома. В смертельных случаях существует вероятность того, что ДВС-синдром подавленного фибринолитического типа сменится ДВС-синдромом усиленного фибринолитического типа, что представляет собой предмет для будущих исследований [8].

Таким образом, несмотря на постоянные публикации по вопросам COVID-19 во время беременности, в настоящее время нет достаточного количества данных для оформления выводов и рекомендаций в отношении диагностических, профилактических и лечебных мероприятий как среди беременных, так и небеременных женщин.

*Поступила 11.05.22*

## **COVID-19-ով վարակված հղի և ոչ հղի կանանց մոտ հեմատոլոգիական պարամետրերի փոփոխությունների բնույթը**

**Վ.Գ. Ֆրոլով, Մ.Կ. Պետրոսյան, Ն.Ա. Նահապետյան**

Հոդվածում ներառել ենք գրականության տվյալները, որոնցում արծարծվում է COVID-19-ից տուժած հղի և ոչ հղի կանանց հեմատոլոգիական պարամետրերի բնույթը:

COVID-19-ով վարակված հղի կանանց կոագուլոպաթիայի և թրոմբոզի վերաբերյալ գրականության տվյալները սակավ են:

Նշվում է, որ, չնայած հղիության ընթացքում COVID-19-ի վերաբերյալ մշտական հրապարակումներին, ներկայումս բավարար տվյալներ չկան ինչպես հղիների, այնպես էլ ոչ հղիների մոտ ախտորոշիչ, կանխարգելիչ և բուժական միջոցառումների վերաբերյալ եզրակացություններ կամ առաջարկություններ անելու համար:

## **On the Question of the Nature of Changes in Hematological Parameters in Pregnant and Non-pregnant Women Infected with COVID-19**

**V. G. Frolov, M. K. Petrosyan, N. A. Nahapetyan**

In the article we have included data on the nature of hematological parameters in pregnant and non-pregnant women infected with COVID-19.

Literature data on coagulopathy and thrombosis in pregnant women infected with COVID-19 is few.

It is stated that despite the constant publications on COVID-19 during pregnancy, there is currently insufficient data to draw conclusions and recommendations regarding diagnostic, preventive and therapeutic measures in both pregnant and non-pregnant women.

## Литература

1. *Аврукевич М.А., Бернацкая А.А., Гриневич Т.Н., Гринь А.А.* Изменения маркеров гемостазиологического анализа крови у беременных с COVID-19 [Электронный ресурс]. Сб. материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Парамя Владимира Трофимовича, 20-29 апреля 2021 г. Гродно, 2021, с. 82-82. – 1 электрон. опт. диск.
2. *Можейко Л.Ф., Скобелева Н.Я., Хрыщанович В.Я., Большов А.В.* Нарушения коагуляции у беременных с COVID-19. Современные технологии в медицинском образовании. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та (Минск, 1-5 ноября 2021), 2021, с. 831-834.
3. *Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и соавт.* Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020, т. 14, 2, с. 132-147.
4. *Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F. G.* Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstetrics & Gynecology*, 2009, vol. 114, №6, pp. 1326-1331.
5. *Adam S. S., Key N. S., Greenberg C .S.* D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2009, vol. 113, №13, pp. 2878-2887.
6. *Ahmed I., Azhar A., Eltaweel N., Tan B.K.* First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 190, №1, p. 37-38.
7. *Ai T., Yang Z., Hou H. et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020, vol. 296, №2, pp.32-40.
8. *Asakura H., Ogawa H.* COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International journal of hematology*, 2021, vol. 113, №1 pp. 45-57.
9. *Bates S. M., Rajasekhar A., Middeldorp S. et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood advances*, 2018, vol. 2, №22, pp. 3317-3359.
10. *Blitz M. J., Grunebaum A., Tekbali A. et al.* Intensive care unit admissions for pregnant and nonpregnant women with coronavirus disease 2019. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2020, vol.223, №2, p. 290-291.
11. *Bonnar J., Davidson J. F., Pidgeon C.F. et al.* Fibrin degradation products in normal and abnormal pregnancy and parturition. *Br. Med. J.*, 1969, vol. 3, №5663, pp. 137-140.
12. *Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C. et al.* Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*, 2020, vol. 2, №2, p.100118.
13. *Chen L., Li Q., Zheng D. et al.* Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, № 25, p. 100.
14. *Chen N., Zhou M., Dong X. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 2020, vol. 395, №10223, pp. 507-513.



15. *Ciavarella A., Erra R., Abbattista M. et al.* Hemostasis in pregnant women with COVID-19. // International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2021, vol. 152, №2, p. 268-269.
16. *Cummings M. J., Baldwin M. R., Abrams D. et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. The Lancet, 2020, vol. 395, № 10239, pp. 1763-1770.
17. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7), 2020, Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.sht>. [Accessed: 28.04.2020].
18. *Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al.* D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. Jama, 2003, vol. 290, № 8, pp. 1071-1074.
19. *Ellington S., Strid P., Tong V.T. et al.* Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status, United States, January 22–June 7, 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report, 2020, vol. 69, № 25, p. 769.
20. *Fan B. E.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am. J. Hematol., 2020, vol. 95, №8, p. 215.
21. *Galambosi P. J., Gissler M., Kaaja R. J., Ulander V. M.* Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort study. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2017, vol. 96, № 7, pp. 852-861.
22. *Guan W., Ni Z., Hu Y. et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine, 2020, vol. 382, № 18, pp. 1708-1720.
23. *Henry B. M.* COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. The Lancet Respiratory Medicine, 2020, vol. 8, № 4, p. 24.
24. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet, 2020, vol. 395, № 10223, pp. 497-506.
25. *Kadir R. A., Kobayashi T., Iba T. et al.* COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry-Communication from the ISTH SSC for Women's Health. J. Thromb. Haemost., 2020, vol. 18, № 11, pp. 3086-3098.
26. *Kaptein F. H. J., Stals M. A. M., Huisman M. V., Klok F. A.* Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. Postgrad. Med, 2021, vol. 133, Sup.1, pp. 27-35.
27. *Khalil A., Kalafat E., Benlioglu C. et al.* SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. EClinical Medicine, 2020, vol. 25, C. 100446.
28. *Knight M., Bunch K., Vousden N. et al.* Characteristics and outcomes of pregnant women hospitalised with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). Medrxiv, 2020, available at: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/ukoss/annual-reports/UKOSS%20COVID-19%20Paper%20pre-print%20draft%2011-05-20.pdf> Accessed on: 15 Mat 2020. 2020.
29. *Li J., Li M., Zheng S. et al.* Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. 2020, available at: <https://www.epistemonikos.org/documents/03a087d8eedf52c4237248e56a6c27cdb6b6866>
30. *Li Y. X., Wu W., Yang T. et al.* Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. Zhonghua nei ke za zhi., 2020, vol. 59, p. 003.
31. *Liao D., Zhou F., Luo L. et al.* Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. The Lancet Haematology, 2020, vol. 7, № 9, pp. 671-678.
32. *Llitjos J. F., Leclerc M., Chochois C. et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, vol. 18, № 7, pp. 1743-1746.

33. *Lui J., Li H., Luo M. et al.* Lymphopenia acted as an adverse factor for severity in patients with COVID-19: a single-centered, retrospective study. *Infect Dis.*, 2020, DOI: 10.21203/rs.3.rs-22849/v1.
34. *Martinelli I., Ferrazzi E., Ciavarella A. et al.* Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thrombosis research*, 2020, vol. 191, p. 36-37.
35. *Mohammadi S., Abouzaripour M., Hesam Shariati N., Hesam Shariati M.B.* Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020, vol. 50, pp. 604-607.
36. *O'Connor D.J., Scher L.A., Gargiulo N.J. et al.* Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Annals of vascular surgery*, 2011, vol. 25, № 1, pp. 9-14.
37. *OBE B. H., Retter A., McClintock C.* Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf>
38. *Pierce-Williams R. A. M., Burd J., Felder L. et al.* Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study [published online ahead of print, 2020 May 8. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*, 2020, vol. 2, № 3, p. 100134.
39. *Qin C. Z. L., Zhou L., Hu Z. et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.*, 2020, available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248/5803306>.
40. *Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol. 18, № 7, pp. 1747-1751.
41. *Reese J. A., Peck J. D., Deschamps D. R. et al.* Platelet counts during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2018, vol. 379, № 1, pp. 32-43.
42. *Schwartz D. A., Graham A. L.* Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*, 2020, vol. 12, № 2, p. 194.
43. *Tan L., Wang X., Zhang D. et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 2020, vol. 5, № 1, pp. 1-3.
44. *Tang N., Bai H., Chen X. et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, vol. 18, № 5, pp. 1094-1099.
45. *Tang N., Li D., Wang X. et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, vol. 18, № 4, pp. 844-847.
46. *Thachil J., Gando S., Falanga A. et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol 18, № 5, pp. 1023-1026.
47. *Thachil J., Tang N., Gando S. et al.* Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol. 18, № 8, pp. 2058-2060.
48. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin Number 207: Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2019, 133:e181-e93.
49. *Verhovsek M., Douketis J. D., Yi Q.* Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*, 2008, vol. 149, № 7, pp. 481-490.
50. *Vlachodimitropoulou Koumoutsea E., Vivanti A.J., Shehata N. et al.* COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, vol. 18, № 7, pp. 1648-1652.
51. *Wu C., Chen X., Cai Y. et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 2020, vol. 180, № 7, pp. 934-943.

- 
52. *Yang M., Ng M. H. L., Li C. K.* Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology*, 2005, vol. 10, № 2, pp. 101-105.
  53. *Yang W., Cao Q., Qin L. et al.* Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*, 2020, vol. 80, № 4, pp. 388-393.
  54. *Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, № 17, p. 38.
  55. *Zhou F., Yu T., Du R. et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 2020, vol. 395, № 10229. pp. 1054-1062.