

УДК 618.36-06 «COVID-19»:612.116.2]616.24-002:612.112.2(001.18)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-102-110

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6, ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА 1 И ФЕРРИТИНА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 И АНЕМИЕЙ

Н.А.Ишутина, И.А.Андреевская, Н.Н.Дорофиенко, И.В.Довжикова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ.** Существует доказательства неблагоприятного влияния COVID-19 на течение беременности. Однако причины формирующихся при этом плацентарной недостаточности и анемии недостаточно изучены. **Цель.** Оценить прогностическую значимость определения интерлейкина 6 (IL-6), гипоксией индуцируемого фактора 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных женщин с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией. **Материалы и методы.** В исследование были включены 78 беременных женщин, которые наблюдались в динамике, в соответствии с контрольными точками исследования. Исходная контрольная точка – на сроке 12–14 недель пациентки перенесли COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония). Вторая контрольная точка – на сроке 19–20 недель женщины были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии: первая группа – женщины с COVID-19 и анемией легкой степени тяжести ( $n = 54$ ), вторая группа – женщины с COVID-19 без анемии ( $n = 24$ ). Третья контрольная точка – на сроке 30–32 недели пациентки первой группы были разделены на две подгруппы: подгруппу 1А составили женщины с признаками плацентарной недостаточности ( $n = 34$ ), подгруппу 1Б – пациентки без признаков плацентарной недостаточности. Верификацию диагноза осуществляли путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики (по показаниям). Содержание IL-6 (пг/мл), HIF-1 $\alpha$  (нг/мл) и ферритина (мкг/л) определяли в образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и «BCM Diagnostics» (Австрия). Показатели красной крови (гемоглобин, общее количество эритроцитов) исследовались на гематологическом анализаторе Medonic M (Швейцария). **Результаты.** У женщин с COVID-19 и анемией наблюдались статистически значимо более высокие уровни IL-6 ( $p < 0,001$ ), HIF-1 $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) и ферритина ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентками с COVID-19 без анемии. У 63% женщин исследуемой группы была диагностирована плацентарная недостаточность. Выявлена сопряженность плацентарной недостаточности с концентрацией HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), IL-6 ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ) и ферритина ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ) у женщин с COVID-19 и анемией. Построена модель расчета прогностического индекса вероятности формирования плацентарной недостаточности (ПИПН): ПИПН =  $-12,84 + 2,486 \times \text{HIF-1}\alpha - 0,921 \times \text{IL-6} + 0,380 \times \text{ферритин}$ . Пороговое значение прогностического индекса составило 1,204. При значениях ПИПН  $\geq 1,204$  риск формирования плацентарной недостаточности был высокий, то есть абсолютные значения ПИПН были прямо пропорциональны риску формирования плацентарной недостаточности. При ПИПН  $< 1,204$  риск формирования плацентарной недостаточности отсутствовал. **Заключение.** Повышенные концентрации IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина можно считать информативными предикторами диагноза плацентарная недостаточность у беременных женщин с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией.

**Ключевые слова:** беременность, COVID-19, плацентарная недостаточность, анемия, интерлейкин 6, гипо-

### Контактная информация

Наталия Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of FEB RAS, Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

### Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андреевская И.А., Дорофиенко Н.Н., Довжикова И.В. Прогностическая значимость интерлейкина 6, гипоксией индуцируемого фактора 1 и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 и анемией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.102–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-102-110

### For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Dovzhikova I.V. Prognostic significance of interleukin-6, hypoxia-inducible factor-1 and ferritin in the development of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19 and anaemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2025; (97):102–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-102-110

ксий индуцируемый фактор 1 $\alpha$ , ферритин.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN-6, HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 AND FERRITIN IN THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 AND ANAEMIA

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.N.Dorofienko, I.V.Dovzhikova

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,  
Russian Federation

**SUMMARY.** Evidence indicates that COVID-19 adversely affects the course of pregnancy; however, the mechanisms underlying the associated placental insufficiency and anaemia remain inadequately explored. **Aim.** To assess the prognostic value of serum interleukin-6 (IL-6), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and ferritin for the development of placental insufficiency in pregnant women with moderate COVID-19 and anaemia. **Materials and methods.** Seventy-eight pregnant women were followed prospectively at predefined control points. Baseline (12–14 weeks' gestation): all participants had experienced moderate COVID-19 (community-acquired pneumonia). Second control point (19–20 weeks): women were allocated to two groups according to the presence of anaemia: group 1 –COVID-19 with mild anaemia (n = 54); group 2 – COVID-19 without anaemia (n = 24). Third control point (30–32 weeks): group 1 was subdivided into subgroup 1A – placental insufficiency present (n = 34) and subgroup 1B –placental insufficiency absent (n = 20). COVID-19 was confirmed by SARS-CoV-2 RNA detection in oropharyngeal and nasopharyngeal swabs using polymerase chain reaction and, where indicated, by radiological criteria of viral lung injury. Serum IL-6 (pg/mL), HIF-1 $\alpha$  (ng/mL) and ferritin ( $\mu$ g/L) were measured by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay with Vector-Best (Russia) and BCM Diagnostics (Austria) kits. Red-blood indices (haemoglobin, erythrocyte count) were obtained on a Medonic M haematology analyser (Switzerland). **Results.** Women with COVID-19 and anaemia exhibited significantly higher IL-6 ( $p < 0.001$ ), HIF-1 $\alpha$  ( $p < 0.001$ ) and ferritin ( $p < 0.001$ ) concentrations than those without anaemia. Placental insufficiency was diagnosed in 63 % of the affected group. Strong positive correlations were found between placental insufficiency and HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0.76$ ;  $p < 0.05$ ), IL-6 ( $r = 0.82$ ;  $p < 0.05$ ) and ferritin ( $r = 0.72$ ;  $p < 0.05$ ). A prognostic index of placental insufficiency (PIPI) was derived:  $PIPI = -12.84 + 2.486 \times HIF-1\alpha - 0.921 \times IL-6 + 0.380 \times ferritin$ , where variables represent serum concentrations. The threshold value was 1.204:  $PIPI \geq 1.204$  indicated a high risk of placental insufficiency, whereas  $PIPI < 1.204$  indicated no risk. Absolute PIPI values were directly proportional to risk magnitude. **Conclusion.** Elevated serum IL-6, HIF-1 $\alpha$  and ferritin are informative predictors of placental insufficiency in pregnant women with moderate COVID-19 and anaemia.

**Key words:** pregnancy, COVID-19, placental insufficiency, anaemia, interleukin-6, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , ferritin.

К настоящему моменту опубликованы убедительные данные о том, что беременные с COVID-19 более склонны к развитию анемии [1] и плацентарной недостаточности [2, 3]. Патогенез последней сложен и до конца не изучен, при этом выявлено много факторов, влияющих на развитие данного осложнения, в том числе цитокины [4, 5], уровень железа и ферритина [6, 7].

Ключевое значение для сохранения беременности имеют такие процессы, как имплантация и плацентация, в большой степени зависимые от адекватного межклеточного взаимодействия [8, 9]. Клетки трофобласта производят целый ряд цитокинов, таких как интерлейкины (IL)-1, IL-6, фактор некроза опухолей альфа [8], которые обеспечивают нормальное течение гестации. Дисбаланс цитокинов, отмечаемый у женщин с инфекционной патологией (COVID-19), способен нарушать дифференцировку трофобласта, его инвазию и препятствовать ремоделированию сосудов [10], что может приводить к формированию плацентарных нарушений.

При анемии беременных плацентарная недостаточность обусловлена дефицитом железа в материнско-плодовом кровотоке, что влияет на транспорт кислорода и развитие гипоксии плода [11]. Уровень си-

вороточного ферритина – общепринятый показатель адекватности запасов железа в организме – повышается при вирусных инфекциях вместе с концентрацией других белков острой фазы [12]. По данным зарубежных исследователей, такое повышение уровня ферритина, помимо того, что является следствием активации острого воспаления, само по себе может усиливать воспалительную реакцию, тем самым, играя патогенную роль при вирусных инфекциях [13].

В настоящее время установлена взаимосвязь между нарушением продукции ангиогенных факторов и развитием плацентарной недостаточности. Ангиогенные факторы участвуют в регуляции морфогенеза плаценты, плацентации и эмбриогенезе [14, 15]. Эффективность маточно-плацентарного ангиогенеза зависит от адекватной доставки кислорода и питательных веществ. В плаценте идентифицированы кислород-зависимые сигнальные пути, которые предполагают участие активных форм кислорода и гипоксией индуцируемого фактора транскрипции (HIF)-1 $\alpha$  в регуляции ангиогенеза [16]. Активация HIF-1 сопровождается транслокацией  $\alpha$ -субъединицы в ядро и ее димеризации с  $\beta$ -субъединицей, транскрипцией генов-мишеней, ответственных за продукцию белков-регуляторов ангиогенеза (сосудисто-эндотелиального фактора роста),

морфогенеза плаценты (фактора роста плаценты), эритропоэза (эритропоэтин) [17], обмена железа, контроля сосудистого тонуса, воспалительного ответа (цитокинов) [16, 18].

Наибольшая концентрация HIF-1 $\alpha$  выявлена на 7–10 неделях гестации, что объясняется необходимостью регуляции процессов инвазии трофобласта и маточно-плацентарного ангиогенеза. Показано, что подавление экспрессии HIF-1 $\alpha$  уменьшает способность клеток трофобласта к инвазии, что является маркером невынашивания беременности и плацентарных нарушений [19, 20].

В последние годы фиксируются работы, свидетельствующие о роли IL-6 и ферритина в формировании плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 [21]. Однако в доступной нам литературе не представлены модели, способные спрогнозировать формирование плацентарной недостаточности при COVID-19 и анемии. Графический анализ и применение специальных формул расчета оптимального значения величины порога отсечения широко известны, но редко используются в медицине, в частности в акушерстве. Перспективным, на наш взгляд, для оценки точности прогнозирования плацентарной недостаточности является применение метода, получившего название ROC (Receiver Operator Characteristic).

Цель исследования: оценить прогностическую значимость определения IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных женщин с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией.

### **Материалы и методы исследования**

Обследование беременных женщин проводили в женской консультации № 2, пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» в период с января 2021 г. по март 2023 г. Использовались данные медицинских документов наблюдения пациентки в амбулаторных условиях и в стационаре, в том числе результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторные исследования были выполнены в научных подразделениях ДНЦ ФПД. Женщины наблюдались в динамике, в соответствии с контрольными точками исследования.

Исходная точка (10–12 недель беременности) – обследование с целью выявления COVID-19 (рис. 1). На данном этапе на основании клинических, рентгенографических и лабораторных признаков устанавливался диагноз COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония). Наличие вируса SARS-CoV-2, подтвержденное молекулярно-генетическим методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) являлось критерием включения беременной женщины в исследование. Вторая контрольная точка (19–21 недель беременности) – выявление наличия или отсутствия анемии легкой степени тяжести. Основой для поста-

новки диагноза анемии явились результаты общего анализа крови (показатели красной крови). Третья контрольная точка (30–32 недели беременности) – появление или отсутствие признаков плацентарной недостаточности, выявляемых на основании данных ультразвуковой фетометрии, плацентометрии и допплерографии сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса. Таким образом, после последнего этапа женщины были распределены на 4 группы исследования: IA – 34 женщины на сроке 30–32 недели с COVID-19, анемией и признаками плацентарной недостаточности; IB – 20 женщин на сроке 30–32 недели с COVID-19, анемией, без признаков плацентарной недостаточности; IIА – 7 женщин на сроке 30–32 недели с COVID-19, без анемии, с признаками плацентарной недостаточности; IIБ – 17 женщин на сроке 30–32 недели с COVID-19, без анемии и без признаков плацентарной недостаточности.

Женщины всех исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и сроку гестации. Критерии включения в исследование на первой контрольной точке: выявленная методом ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией в сыворотках с носо-/ротоглотки РНК SARS-CoV-2; клинические симптомы респираторного заболевания; признаки вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (по показаниям); однoplодная спонтанная беременность; возраст женщин от 18 до 35 лет. Критерии исключения: гестационный срок менее 10 недель и более 12 недель на момент заболевания COVID-19, менее 19 и более 21 недели на момент выявления анемии, менее 30 и более 32 недель на момент развития плацентарной недостаточности, возраст женщин менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность; хронические соматические и гинекологические заболевания в стадии декомпенсации; инфекции, передающиеся половым путем; курение; отказ от участия в исследовании.

Материалом для лабораторного анализа служила венозная периферическая кровь, взятая утром натощак. Содержание IL-6 (пг/мл), HIF-1 $\alpha$  (нг/мл) и ферритина (мкг/л) определяли в образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Россия: «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», тест-системы «ИФА-ферритин» и тест-системы «BCM Diagnostics» (Австрия) на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) строго соблюдая рекомендации производителей. Показатели красной крови (гемоглобин (Hb), общее количество эритроцитов) исследовались на гематологическом анализаторе Medonic M (Швейцария).

Все женщины, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие на обследование. В работе с пациентками были соблюдены этические принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 1964, 2013 гг.). Проведение данного исследования было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

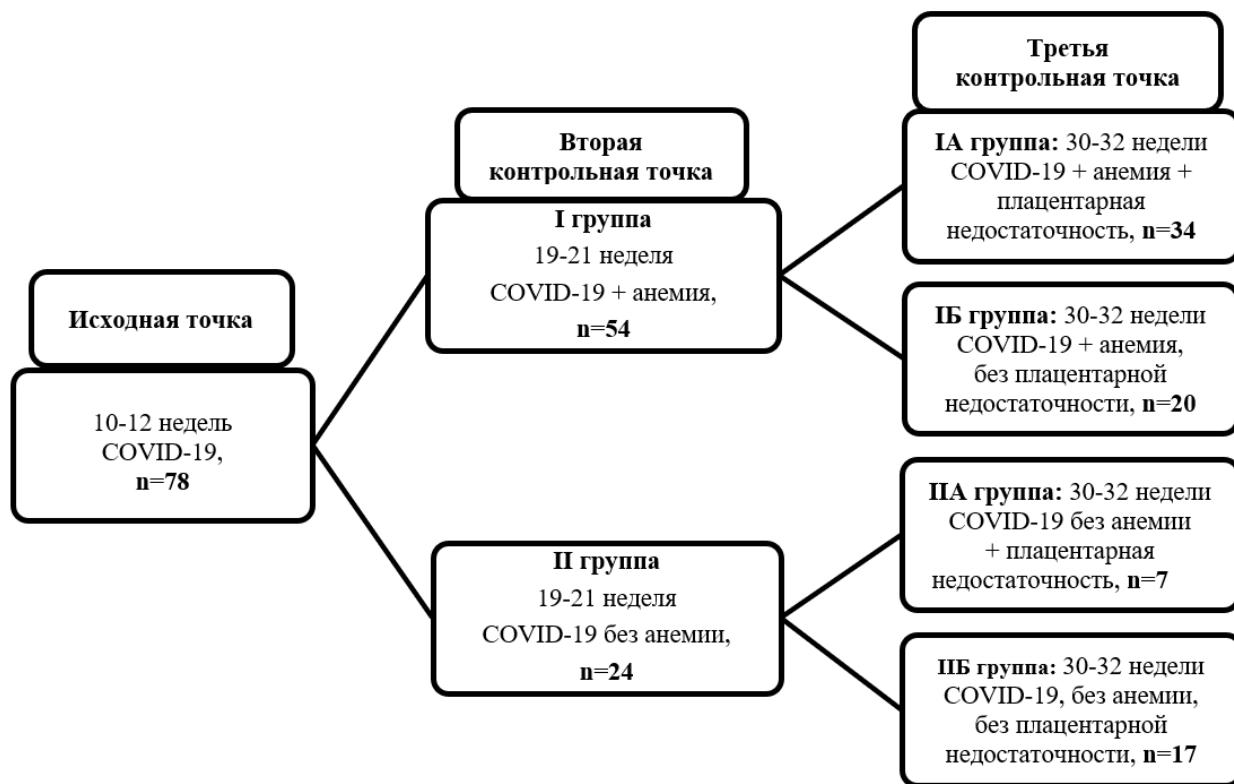


Рис. 1. Дизайн исследования.

Полученные данные обрабатывали с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки нормальности распределения количественных данных в сравниваемых группах применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Количественные данные представлены как  $Me$  [Q1; Q3] ( $Me$  – медиана, Q1 – верхний quartиль, Q3 – нижний quartиль),  $M \pm m$  ( $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка средней), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. Направление и силу связи признаков определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ): корреляционную связь с коэффициентом корреляции  $r < 0,25$  расценивали как слабую,  $r = 0,75-0,25$  – как умеренную и  $r = 1-0,75$  – как сильную [22]. Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом использовался ROC-анализ с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, area under curve) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а также определялись чувствительность и специфичность. За статистически значимые принимались различия и

корреляции при величине достигнутого уровня значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст в группе IA составил  $31,0 \pm 4,7$  лет, в группе IB –  $26,0 \pm 4,4$  лет, в группе IIА –  $25,1 \pm 3,6$  лет, в группе IIБ –  $30,3 \pm 5,1$  лет. Средний срок беременности в момент инфицирования пациенток –  $11,1 \pm 0,70$  недель. Средний срок гестации в момент обнаружения анемии –  $20,2 \pm 0,80$  недель. Средний срок беременности в момент развития плацентарной недостаточности –  $31,2 \pm 0,65$  недель. У всех пациенток с COVID-19 отмечалось повышение температуры тела выше  $38,6^{\circ}\text{C}$ ; частота дыхательных движений  $> 22/\text{мин}$ ; одышка при физической нагрузке; изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;  $\text{SpO}_2 < 94\%$ .

Обследование пациенток во второй контрольной точке (19–21 неделя) выявило анемию легкой степени тяжести у 54 (70%) женщин. По результатам сравнения данных мы обнаружили статистически значимо более низкие значения концентрации Hb и общего количества эритроцитов у женщин I группы по сравнению со значениями этих показателей у беременных II группы (табл.). Далее, в зависимости от наличия или отсутствия у них диагноза анемии женщин разделили на две группы (рис. 1) и провели сравнение показателей HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритина (табл.).

Таблица

**Показатели общего количества эритроцитов, концентраций Hb, HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритина в сыворотке крови беременных женщин исследуемых групп**

Показатели	I группа (n = 54)	II группа (n = 24)
Hb, г/л	101 [92; 114]*	122,0 [116; 127]
Общее количество эритроцитов, 10 <sup>12</sup> /л	3,50 [3,10; 4,40]*	4,20 [4,10; 4,70]
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	6,60 [6,0; 6,90]*	4,0 [4,0; 4,40]
IL-6, пг/мл	32,0 [28,0; 8,81]*	2,22 [1,96; 2,35]
Ферритин, мкг/л	70,0 [60,0; 72,50]*	38,0 [38,0; 42,0]

Примечание: \* – p < 0,001 – уровень статистической значимости различий между I и II группами.

У женщин I группы регистрировались статистически значимо более высокие уровни HIF-1 $\alpha$  по сравнению со II группой. Аналогичная динамика наблюдалась для IL-6, концентрация данного цитокина достоверно превышала значения показателя во II группе. Результаты исследования концентрации ферритина также оказались статистически значимо выше в I группе по сравнению со II группой исследования.

Анализ течения беременности на третьей контрольной точке показал, что у 34 (63%) женщин I группы и 20 (37%) женщин II группы была диагностирована плацентарная недостаточность. Таким образом, группы I и II были разделены на подгруппы (А и Б) в зависимости от наличия или отсутствия признаков плацентарной недостаточности.

Было решено проверить, можно ли использовать исследуемые показатели (HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритин) в качестве основы для модели прогноза формирования плацентарной недостаточности. По результатам корреляционно-регрессионного анализа была выявлена со-пряженность наличия плацентарной недостаточности с концентрациями HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), IL-6 ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ) и ферритина ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ) у женщин IA группы, а также у беременных группы IIА – с HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ), с IL-6 ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) и с фер-

ритином ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

Учитывая установленную статистически значимую корреляционную связь плацентарной недостаточности с концентрацией HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритина в сыворотке крови у беременных с COVID-19 и анемией была построена модель логистической регрессии расчета прогностического индекса вероятности формирования плацентарной недостаточности (ПИПН): ПИПН = -12,84 + 2,486 × HIF-1 $\alpha$  - 0,921 × IL-6 + 0,380 × Ферритин, где ПИПН – прогностический индекс формирования плацентарной недостаточности; HIF-1 $\alpha$  – содержание HIF-1 $\alpha$  в сыворотке крови; IL-6 – содержание IL-6 в сыворотке крови; Ферритин – содержание ферритина в сыворотке крови. Пороговое значение прогностического индекса составило 1,204. При значениях ПИПН ≥ 1,204 риск формирования плацентарной недостаточности был высокий, то есть абсолютные значения ПИПН были прямо пропорциональны риску формирования плацентарной недостаточности. При ПИПН < 1,204 риск формирования плацентарной недостаточности отсутствовал.

Качество полученной модели оценивалось методом ROC-анализа с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой (рис. 2).

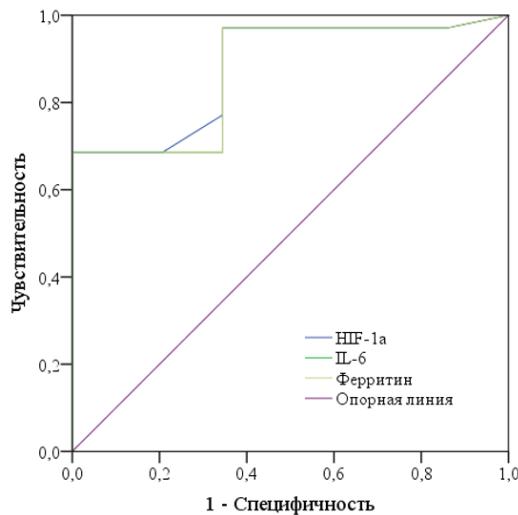


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 и анемией.

Сравнение диагностических признаков проводилось на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Критерием порога отсечения было требование максимальной чувствительности и специфичности модели. Данный метод имеет достаточно высокую дискриминантную способность, о чем свидетельствует область под ROC-кривой (AUC) равная для HIF-1 $\alpha$  – 0,881: из 100 обследуемых у 88 может быть верно диагностирован риск возникновения плацентарной недостаточности; для IL-6 – 0,875: из 100 обследуемых у 87 может быть верно диагностирован риск возникновения плацентарной недостаточности, для ферритина – 0,875 из 100 обследуемых также у 87 может быть верно диагностирован риск возникновения плацентарной недостаточности. При расчете порога отсечения (cutoff-off) пороговые значения для HIF-1 $\alpha$  составили 4,70 нг/мл (чувствительность – 77,1%, специфичность – 65,3%), для IL-6 – 27,0 пг/мл (чувствительность – 68,6%, специфичность – 79,3%), для ферритина – 59,0 мкг/л (чувствительность – 68,6%, специфичность – 82,8%).

Определение тесноты связи между исследуемыми параметрами и развитием плацентарной недостаточности при среднетяжелом течении COVID-19 и анемии у беременных женщин, построение модели логистической регрессии и проверка ее методом ROC-анализа

позволяет нам говорить о прогностической ценности этих показателей.

## Выводы

Таким образом, у беременных женщин с установленным диагнозами COVID-19 среднетяжелого течения и анемии наблюдались статистически значимые повышения концентрации IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина в периферической крови по сравнению с женщинами с COVID-19 без анемии. Повышенные уровни IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина можно считать информативными предикторами диагноза плацентарная недостаточность у пациенток с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Атуева Л.М., Насри О., Синчихина Е.С. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных // Гинекология. 2021. Т.23, №6. С.592–596. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201340>
2. Бантьева М.Н., Маношкина Е.М. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение беременности и родов, а также их исходы для матери и новорожденного (систематический обзор) // Социальные аспекты здоровья населения. 2023. Т.69, №6. С.2. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-6-2>
3. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинкина О.Б., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Майорова М.О., Яковлева М.А. Взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с формированием задержки роста плода // Акушерство и гинекология. 2023. № 2. С.53–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.260>
4. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь // Медицинская иммунология. 2014. Т.16, №6. С.539–550. EDN: TCEIAL.
5. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Особенности синтеза цитокинов и плацентарная дисфункция у беременных с острым панкреатитом // Медицинская иммунология. 2019. Т.21, №2. С.239–250. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-239-250>
6. Babu P.A., Garg A.K., Patnaik S.K. Latent iron deficiency in neonates with and without risk factors for poor intrauterine iron status // Indian Pediatr. 2024. Vol.61, №11. P.1034–1038.
7. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Михельсон А.А., Боташева Т.Л., Каушанская Л.В. Нарушение баланса свободных металлов и металлоксодержащих белков в околоплодных водах при плацентарной недостаточности // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т.66, №5. С.266–270. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270>
8. Айламазян Э. К., Степанова О. И., Сельков С. А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобlasta: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН. 2013. Т.68, №11. С.12–21. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
9. Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Саргсян О.Д. Пол плода в экспрессии ангиогенных факторов и поддержании цитокинового баланса в материнском организме при физиологической беременности и плацентарной недостаточности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т.14, №2. С.325–329. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14079>
10. Haider S., Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium // Placenta. 2009. Т.30, №2. С.111–123. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.10.012>

11. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // Лечащий врач. 2011. №3. С.50. EDN: SGRFCB.
12. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., Torti F.M., Torti S.V. Serum ferritin: past, present and future // Biochim. Biophys. Acta. 2010. Vol. 1800, №8. P.760–769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
13. Ruscitti P., Berardicurti O., Barile A., Cipriani P., Shoenfeld Y., Iagnocco A., Giacomelli R. Severe COVID-19 and related hyperferritinemia: more than an innocent bystander? // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol.79, №11. P.1515–1516. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217618>
14. Игнатко И.В. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных высокого перинатального риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т.6, №5. С.11–18. EDN: ICJRKD.
15. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №4. С.5–11. EDN: KZNEZR.
16. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. Т.22, №2. С.133–143. EDN: SIVUYD.
17. Caniggia I., Winter J. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies – a review // Placenta. 2002. Vol.23, Suppl A. P.S47–S57. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0815>
18. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 299 с. ISBN: 2970419869.
19. Больщакова М.В., Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., Пастушенков В.Л., Габаева М.М. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия индуцируемого фактора (HIF) // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. №1. С.19–24. EDN: XXWWHI.
20. Kenchegowda D., Natale B., Lemus M.A., Natale D.R., Fisher S.A. Inactivation of maternal Hif-1 $\alpha$  at mid-pregnancy causes placental defects and deficits in oxygen delivery to the fetal organs under hypoxic stress // Dev. Biol. 2017. Vol.422, №2. P.171–185. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.12.013>
21. Trilla C., Mora J., Crovetto F., Crispi F., Gratacos E., Llurba E. First-trimester SARS-CoV-2 infection: clinical presentation, inflammatory markers, and obstetric outcomes // Fetal Diagn. Ther. 2022. Vol. 49, №3. P.67–76. <https://doi.org/10.1159/000523974>
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.

#### REFERENCES

1. Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V., Atuyeva L.M., Nasri O., Sinchikhina Ye.S. [Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women]. *Gynecology* 2021; 23(6):592–596 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201340>
2. Bant'yeva M.N., Manoshkina Ye.M. [The impact of the new coronavirus infection on pregnancy and delivery, as well as its outcomes for the mother and newborn (systematic review)]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health* 2023; 69(6):2 (in Russian). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-6-2>
3. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kalinkina O.B., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mayorova M.O., Yakovleva M.A. [Association between new coronavirus infection and fetal growth restriction]. *Obstetrics and Gynecology* 2023; 2:53–62 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.260>
4. Gaziyeva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. [Role of cytokine production disorders in genesis of placental insufficiency and early reproductive losses]. *Medical Immunology (Russia)* 2014; 16(6):539–550 (in Russian).
5. Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. [Features of the synthesis of cytokines and placental dysfunction in pregnant women with acute pancreatitis]. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(2):239–250 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-239-250>
6. Babu P.A., Garg A.K., Patnaik S.K. Latent iron deficiency in neonates with and without risk factors for poor intrauterine iron status. *Indian Pediatr.* 2024; 61(11): 1034–1038.
7. Pogorelova T.N., Gun'ko V.O., Nikashina A.A., Mikhel'son A.A., Botasheva T.L., Kaushanskaya L.V. [Violation of the balance of free metals and metal-containing proteins in amniotic fluid in placental insufficiency]. *Clinical Laboratory Diagnostics* 2021; 66(5):266–270 (in Russian). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270>
8. Aylamazyan E. K., Stepanova O. I., Sel'kov S. A., Sokolov D.I. [Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2013; 11:12–21 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
9. Botasheva T.L., Radzinskiy V.E., Khloponina A.V., Vasil'yeva V.V., Zavodnov O.P., Zheleznyakova Ye.V., Sargsyan O.D. [Role of fetus sex in expression of angiogenic factors and supporting of cytokine balance in maternal organism in physiological pregnancy and in placental insufficiency]. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2019; 14(2):325–239

(in Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14079>

10. Haider S., Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium // *Placenta*. 2009. Т. 30, №2. С.111–123. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.10.012>
11. Kuz'min V.N. [Fetoplacental insufficiency: a problem of modern obstetrics]. *Lechashi Vrach = The Attending Physician* 2011; 3:50 (in Russian).
12. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., Torti F.M., Torti S.V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1800(8):760–769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
13. Ruscitti P., Berardicurti O., Barile A., Cipriani P., Shoenfeld Y., Iagnocco A., Giacomelli R. Severe COVID-19 and related hyperferritinemia: more than an innocent bystander? *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(11):1515–1516. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217618>
14. Ignatko I.V. [Prevention of placental insufficiency in pregnant women at a high perinatal risk]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2007; 6(5):11–18 (in Russian).
15. Strizhakov A.N., Kushlinskiy N.E., Timokhina Ye.V., Tarabrina T.V. [The role of angiogenic growth factors in predicting placental insufficiency]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2009; 8(4):5–11 (in Russian).
16. Levchenkova O.S., Novikov V.E. [Inducers of the regulatory factor to hypoxia adaptation]. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2014; 22(2):135–145 (in Russian).
17. Caniggia I., Winter J. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies – a review. *Placenta* 2002; 23(Suppl A):S47–S57. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0815>
18. Pavlov A.D., Morshchakova Ye.F., Rumyantsev A.G. [Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects]. Moscow; GEOTAR-Media, 2011 (in Russian).
19. Bol'shakova M.V., Bezhnar' V.F., Pavlova N.G., Pastushenkov V.L., Gabayeva M.M. [Modern ideas about the pathogenesis of fetal hypoxia and the role of hypoxia-inducible factor (HIF) in it]. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga = Obstetrics and Gynaecology of St. Petersburg* 2019; 1:19–24 (in Russian).
20. Kenchegowda D., Natale B., Lemus M.A., Natale D.R., Fisher S.A. Inactivation of maternal Hif-1 $\alpha$  at mid-pregnancy causes placental defects and deficits in oxygen delivery to the fetal organs under hypoxic stress. *Dev. Biol.* 2017; 422(2):171–185. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.12.013>
21. Trilla C., Mora J., Crovetto F., Crispi F., Gratacos E., Llurba E. First-trimester SARS-CoV-2 infection: clinical presentation, inflammatory markers, and obstetric outcomes. *Fetal Diagn. Ther.* 2022; 49(3):67–76. <https://doi.org/10.1159/000523974>
22. Rebrova O.Yu. [Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package]. Moscow: MediaSfera, 2003 (in Russian).

---

**Информация об авторах:**

**Наталья Александровна Ишутина**, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: ishutina-na@mail.ru

**Ирина Анатольевна Андрievская**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaya@rambler.ru

**Николай Николаевич Дорофеенко**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

**Author information:**

**Natalia A. Ishutina**, PhD, DSc. (Biol.), Professor DVO RAS, Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, DSc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaya@rambler.ru

**Nikolay N. Dorofienko**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienkon@mail.ru

**Инна Викторовна Довжикова**, д-р биол. наук, ведущий научный со-  
трудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановитель-  
ных процессов дыхательной системы при неспецифических  
заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное на-  
учное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и  
патологии дыхания»; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Labo-  
ratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the  
Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific  
Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail:  
dov\_kova100@rambler.ru

Поступила 05.06.2025  
Принята к печати 07.07.2025

Received June 05, 2025  
Accepted July 07, 2025