



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.4.002>
УДК 616.411



Коробов С.О., Ковтунова М.Е.✉, Назарова Е.Л., Докшина И.А.

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства, Киров, Россия

Значение полиморфизма иммунорегуляторных генов при тяжелых инфекционных осложнениях острого миелоидного лейкоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Коробов С.О.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Ковтунова М.Е.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Назарова Е.Л.; концепция, дизайн исследования, редактирование, лечение пациентов, написание текста – Докшина И.А.
Исследование проведено при поддержке Фонда содействия инновациям.

Подана: 14.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: mkovtunova@yandex.ru

Резюме

Введение. В статье представлены результаты исследования развития тяжелых инфекционных осложнений в зависимости от клинико-лабораторных факторов и полиморфизма генов иммунного ответа у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) на фоне химиотерапии. Установлена связь риска возникновения инфекции у пациентов с различными генотипами изучаемых локусов с учетом возраста, пола, проводимой терапии и выраженности нейтропении. Риск развития инфекций отличается в группах пациентов с дифференцированным полиморфным статусом иммунорегуляторных генов. Определены полиморфные варианты генов, связанных с высоким и низким риском развития тяжелых инфекций при ОМЛ.

Пациенты с ОМЛ подвержены риску возникновения инфекционных осложнений (ИО), ассоциированному как с самим заболеванием, изменениями функционирования иммунной системы, так и с проведением химиотерапии (ХТ). Иммунная система принимает непосредственное участие во взаимодействии с микробными агентами. Носительство полиморфных аллелей в генах иммунного ответа может выступать предиктором развития тяжелых ИО, приводящих к высокой смертности пациентов с ОМЛ. Несмотря на довольно большой объем сведений о роли иммунорегуляторных генов в возникновении тяжелых инфекций при различных заболеваниях, публикации об их связи с развитием таких тяжелых осложнений, как сепсис и пневмония, у пациентов с ОМЛ практически отсутствуют.

Цель. Установить значение полиморфизма генов иммунного ответа при возникновении тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с острым миелоидным лейкозом.

Материалы и методы. Обследовано 93 пациента с ОМЛ в возрасте старше 18 лет, получавших ХТ в клинике ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Из них 50 (53,8%) мужчин и 43 (46,2%) женщины, медиана возраста составила 58 лет.

Состояние обследованных при поступлении в стационар в 78,8% случаев расценивали как удовлетворительное. В процессе наблюдения тяжелые ИО выявлены у 43 (46,2%) пациентов. Полиморфные локусы для исследования отбирались на основании информации об участии гена в патогенезе инфекций и ранее установленной его ассоциации с развитием инфекционных заболеваний другими исследовательскими группами. Для многофакторного анализа клинические параметры, оказывающие влияние на возникновение инфекций, выбраны с учетом данных литературы. Материалом для выделения ДНК служили образцы периферической крови или костного мозга пациентов с ОМЛ. Генотипирование осуществляли в три этапа с использованием комплектов реагентов «SNP-экспресс» для выявления 6 полиморфных локусов иммунного ответа: *TLR3* C-1234G, *IL1β* C-3959T, *IL2* C-330T, *IL4* C-589T, *IL10* G-1082A, *CD14* C-159T методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами (НПФ «Литех», г. Москва) на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК технология», г. Москва) и с электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле.

Результаты. Проведена корреляционная оценка факторов, с высокой долей вероятности влияющих на возникновение тяжелых ИО у пациентов с ОМЛ. Для оценки связи клинко-лабораторных параметров пациентов с ОМЛ с возникновением тяжелых инфекций использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена. Установлено, что при ОМЛ возраст пациента напрямую ассоциирован с развитием тяжелых ИО. При его увеличении на 1 год шанс возникновения этих осложнений повышался на 3%. По сравнению с женщинами мужчины почти в 2 раза чаще предрасположены к развитию тяжелых инфекций (26,8% против 16,0%, $p=0,040$). На фоне лечения по протоколу AIDA инфекции возникали значительно реже ($p=0,039$), чем при использовании режима 7+3. Ослабление выраженности нейтропении на одну единицу сопровождалось снижением шанса возникновения инфекций на 30%. Доказано, что риск возникновения тяжелой инфекции у пациентов с ОМЛ, имеющих различные генотипы локусов *TLR3*, *IL4* и *CD14*, с учетом возраста, пола, проводимой терапии и выраженности нейтропении коррелирует с полиморфизмом генов иммунного ответа.

Заключение. Полиморфизм генов *TLR3* C-1234G, *IL4* C-589T и *CD14*-159CT ассоциирован с развитием тяжелых ИО при проведении высокодозной ХТ у пациентов с ОМЛ и является независимым предиктором их возникновения. Генотипы *TLR3*-1234GG и *CD14*-159CT ассоциировались с низким риском возникновения ИО (ОШ 0,17, $p=0,007$, и ОШ 0,39, $p=0,043$, соответственно), а *IL4*-589CT являлся фактором высокого риска развития сепсиса и/или пневмонии (ОШ 2,99, $p=0,006$).

Ключевые слова: иммунорегуляторные гены, полиморфизм, инфекционные осложнения, острый миелоидный лейкоз



Korobov S., Kovtunova M.✉, Nazarova E., Dokshina I.

Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, Russia

Significance of Immunoregulatory Gene Polymorphism in Severe Infectious Complications of Acute Myeloid Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, collecting material, processing, writing text – Korobov S.; research concept and design, editing, processing, writing text – Kovtunova M.; research concept and design, editing, collecting material, writing text – Nazarova E.; research concept and design, editing, treatment of patients, writing text – Dokshina I.

Submitted: 14.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: mkovtunova@yandex.ru

Abstract

Introduction. The results of the severe infectious complications development study depending on clinical and laboratory factors and of immune response genes polymorphism in patients with acute myeloid leukemia on the background of chemotherapy are presented. The relationship between the infection risk in patients with different genotypes of the studied loci has been established, taking into account age, gender, therapy, and severity of neutropenia. The risk of infection differs in groups of patients with differentiated of immunoregulatory genes polymorphic status. Polymorphic variants of genes associated with high and low risk of infections in acute myeloid leukemia have been identified.

Patients with acute myeloid leukemia (AML) are at risk of infectious complications associated with both the disease itself, changes in the immune system functioning, and chemotherapy at the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency. The immune system is directly involved in the interaction with microbial agents. Determining the carriage of polymorphic alleles in these immune response genes may be a predictor of the severe infectious complications development, leading to high mortality in AML patients. Despite a fairly large amount of information about the role of immunoregulatory genes in the occurrence of severe infections in various diseases, there are practically no publications on their relationship with the development of severe complications such as sepsis and pneumonia in patients with AML.

Purpose. The aim of the study was to evaluate the prognostic value of immune response genes polymorphism in the event of severe infectious complications in patients with acute myeloid leukemia.

Materials and methods. 93 AML patients over the age of 18 who received chemotherapy were examined. Of these, 50 (53.8%) were men and 43 (46.2%) were women, with a median age of 58 years. The condition of the examined patients upon admission to the hospital in 78.8% of cases was regarded as satisfactory. During the follow-up, severe infectious complications were detected in 43 (46.2%) patients. Polymorphic loci for the study were selected based on existing information about the gene's involvement in the infections pathogenesis and its previously established association with the development

of infectious diseases by other research groups. For the multifactorial analysis, the clinical parameters influencing the occurrence of infections were selected taking into account the published data. Peripheral blood or bone marrow samples of AML patients, as well as DNA samples contained in the sample biobank, served as the material for DNA isolation. Genotyping was performed in three stages using SNP-express reagent kits to identify 6 polymorphic immune response loci: *TLR3* C-1234G, *IL1 β* C-3959T, *IL2* C-330T, *IL4* C-589T, *IL10* G-1082A, *CD14* C-159T by polymerase chain reaction with allele-specific primers (Ltd, Litech, Moscow) on a Tertsik amplifier (DNA Technology LLC, Moscow) and with reaction products electrophoretic detection in an agarose gel.

Results. A correlation assessment of the factors that are highly likely to influence the occurrence of severe infectious complications in patients with AML has been performed. To assess the relationship between the clinical and laboratory parameters of AML patients and the occurrence of severe infections, the Spearman correlation coefficient was calculated. It has been established that in AML, the patient's age is directly associated with the development of severe infectious complications. With a 1-year increase, the chance of these complications increased by 3%. Compared to women, men are almost 2 times more prone to developing severe infections (26.8% versus 16.0%, $p=0.040$). Infections occurred significantly less frequently during AIDA treatment ($p=0.039$) than when using the 7+3 regimen. A decrease in the severity of neutropenia by one unit was accompanied by a 30% decrease in the chance of infection. It has been proven that the risk of developing severe infection in patients with AML with different genotypes of *TLR3*, *IL4*, and *CD14* loci, taking into account age, gender, therapy, and severity of neutropenia, correlates with the immune response genes polymorphism.

Conclusion. Polymorphisms of the *TLR3* C-1234G, *IL4* C-589T, and *CD14*-159CT genes are associated with the development of severe infectious complications during high-dose chemotherapy in AML patients and are an independent predictor of their occurrence. The *TLR3*-1234GG and *CD14*-159CT genotypes have a protective effect (OR 0.17, $p=0.007$ and OR 0.39, $p=0.043$ respectively), and *IL4*-589CT is a risk factor for sepsis and/or pneumonia (OR 2.99, $p=0.006$).

Keywords: immunoregulatory genes, polymorphism, infectious complications, acute myeloid leukemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) подвержены риску возникновения инфекционных осложнений (ИО), ассоциированному как с самим заболеванием, изменениями функционирования иммунной системы, так и с проведением химиотерапии (ХТ) [1]. Несмотря на совершенствование лечебно-профилактических мероприятий, тяжелые ИО являются весомой причиной летальности у пациентов с ОМЛ [2].

Иммунная система принимает непосредственное участие во взаимодействии с микробными агентами [3]. В связи с этим можно предположить, что большинство генетических предикторов инфекций окажутся ее компонентами либо функционально с ней связанными [4]. Необходимой стадией иммунного ответа считается распознавание возбудителя инфекции, осуществляемое рецепторами, располагающимися



на поверхностной мембране и внутри эндосом, в том числе иммунокомпетентных клеток [5, 6]. Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) – наиболее изученное семейство таких молекул. Изменения в структуре, экспрессии TLRs или компонентов их сигнальных путей снижают эффективность иммунного ответа [7]. Известно, что однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах *TLRs* и цитокинов способен модифицировать их функцию [8]. Ряд SNP этих локусов ассоциирован с дифференцированным возникновением бактериальных, грибковых и вирусных инфекций [8, 9]. Определение носительства полиморфных аллелей в этих генах может служить предиктором развития тяжелых ИО, приводящих к высокой летальности при ОМЛ [9, 10].

Совершенствование современных химиотерапевтических подходов и алгоритмов сопроводительной терапии позволило повысить выживаемость пациентов с ОМЛ. Несмотря на это, неблагоприятный исход результатов лечения связан с высоким риском возникновения тяжелых ИО, ассоциированных с миелосупрессией, а также развитием рецидива или рефрактерностью.

Инфекционный процесс у иммунокомпрометированных пациентов имеет ряд особенностей, к которым относятся скудные клинические проявления, стремительное развитие и высокая летальность, особенно при неадекватной антимикробной терапии [11]. Противоопухолевое лечение на этапах индукции и консолидации при ОМЛ всегда связано с миелосупрессией. Гранулоцитопения – один из основных факторов, ассоциированных с ИО, тяжесть которых может различаться в зависимости от ее глубины и длительности [12]. Интерлейкин-4 обладает иммуносупрессивным действием в отношении нейтрофилов [13]. Известна его роль в угнетении их миграции в очаг воспаления и высвобождении нейтрофильных ловушек [12, 14, 15]. Определены закономерности функционирования этого цитокина при сепсисе, пневмонии и других инфекционных заболеваниях [16, 17]. Показана ассоциация минорного аллеля *IL4*-589T с возникновением пневмоцистной пневмонии у пациентов с иммунодефицитом [18]. Данные о роли полиморфизма *IL4* C-589T у пациентов с ОМЛ в развитии ИО, получающих ХТ, в литературе отсутствуют.

Иммунорегуляторным геном, нарушение активности которого связано с развитием инфекций, считается *TLR3* [8]. Функцией рецептора, кодируемого этим геном, является распознавание двухцепочечной ДНК, высвобождающейся при репликации вирусов, разрушении бактерий и поврежденных клеток организма [19]. В экспериментах показано, что *TLR3* задействован в патогенезе бактериальных инфекций, таких как пневмония [20, 21]. Выявлена ассоциация нескольких полиморфных участков гена *TLR3* с развитием инфекций [22].

Обсуждается роль мутантного генотипа промоторного региона гена *CD14* в возникновении бактериальных инфекций. Несмотря на то что рецептор CD14 не имеет трансмембранного домена, необходимого для проведения внутриклеточного сигнала, его функция сводится к связыванию липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий и формированию высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR4. По-видимому, у пациентов, несущих мутантный аллель, утрачивается способность к взаимодействию рецептора и растворимой формы CD14 с ЛПС, способствуя более тяжелому течению нозокомиальной пневмонии [23].

Среди всех видов генетической вариабельности наиболее часто встречается однонуклеотидный полиморфизм, при котором один нуклеотид гена заменяется

на другой, что может приводить к изменению экспрессии гена или функционирования его продукта. Ряд полиморфных локусов связан с более высоким риском развития ИО. Несмотря на довольно большой объем сведений о роли иммунорегуляторных генов в возникновении тяжелых инфекций при различных заболеваниях, публикации об их взаимосвязи с развитием таких тяжелых осложнений, как сепсис и пневмония, у пациентов с ОМЛ практически отсутствуют.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить значение полиморфизма генов иммунного ответа при возникновении тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с острым миелоидным лейкозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 93 пациента с ОМЛ, госпитализированных в клинику ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Медиана возраста 58 (диапазон: 18–75) лет, мужчин – 50 (53,8%), женщин – 43 (46,2%). Впервые установлен диагноз ОМЛ у 77 (82,8%) пациентов, рецидив/резистентность – у 16 (17,2%). Учитывались курсы индукции и консолидации I и II линий терапии, всего 263 курса. Пациенты с ОМЛ в I линии (n=77) получили 186 курсов ХТ, из них 110 – на этапе индукции, 76 – при консолидации. Во II линии терапии у 16 пациентов выполнено 77 курсов лечения. Всем пациентам проводилась противогрибковая профилактика, первичная антибиотикопрофилактика не применялась. Период наблюдения начинался с 1-го дня ХТ. Выбор протокола лечения ОМЛ (7+3, AIDA, Aza-Ida-Ara-C, гипометилирующие агенты + венетоклакс, высокоинтенсивная терапия (режимы HiDaC, FLAC, FLARIDA), малые дозы цитозара) с учетом соматического статуса по ECOG и сопутствующей патологии соответствовал классификации цитогенетического риска ELN 2022. Длительность и глубину нейтропении оценивали в виде интегрального показателя ее тяжести, численно равной площади под кривой (AUC) числа нейтрофилов в зависимости от времени существования гранулоцитопении. Нейтропения является одним из основных факторов риска развития ИО у пациентов с ОМЛ, а ее глубина и длительность – важнейшими предикторами тяжести инфекций. У пациентов, получающих терапию по одному протоколу, степень гипоплазии – индивидуальный показатель, вследствие чего режим терапии может обладать более низкой информативностью, чем прямая оценка тяжести нейтропении.

За наблюдаемое событие принималось развитие тяжелого инфекционного осложнения, которым считались все случаи септических состояний, пневмоний и их сочетания, диагностированные за период лечения. У 57 пациентов тяжелые инфекции отмечались на всех этапах лечения ОМЛ, вне зависимости от выбора протокола и статуса пациента: сепсис – у 17 (29,8%), пневмония – у 26 (45,6%), сочетанная инфекция – у 14 (25,6%) пациентов. Инфекции, не соответствующие статусу тяжелых, в статистический анализ не включены. В работе использован ретроспективный когортный дизайн с многократными периодами наблюдения, соответствующими получению пациентами курсов ХТ. Подобный подход позволяет оценить предрасположенность к ИО в периоды наибольшего риска их развития с учетом внутренней корреляции вероятности возникновения инфекций между курсами ХТ у каждого пациента.



Полиморфные локусы для исследования отбирались на основании информации об участии гена в патогенезе инфекций и ранее установленной его ассоциации с развитием инфекционных заболеваний другими исследовательскими группами [4, 5, 8–10, 16, 19–22]. Для многофакторного анализа клинические параметры, оказывающие влияние на возникновение инфекций, выбраны с учетом данных литературы. Материалом для выделения ДНК служили образцы периферической крови или костного мозга пациентов с ОМЛ. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови / костного мозга выполняли с помощью набора реагентов РИБО-Преп (Ампли-сенс, г. Москва) в соответствии с методикой производителя. Генотипирование осуществляли в три этапа с использованием комплектов реагентов «SNP-экспресс» для выявления 6 полиморфных локусов иммунного ответа: *TLR3* C-1234G, *IL1 β* C-3959T, *IL2* C-330T, *IL4* C-589T, *IL10* G-1082A, *CD14* C-159T методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами (НПФ «Литех», г. Москва) на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК технология», г. Москва) и с электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле.

Количественные характеристики результатов исследования представлены в виде медианы (Me) с минимальным и максимальным значениями показателя, качественные – в виде абсолютной и относительной частот признака. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для восстановления пропущенных данных применяли метод случайных лесов. Для оценки связи клинико-лабораторных параметров пациентов с ОМЛ с возникновением тяжелых инфекций использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена. Ассоциацию полиморфизма генов иммунного ответа с развитием тяжелых ИО у пациентов с ОМЛ оценивали в однофакторном и многофакторном анализе, с учетом повторных измерений – с помощью общей линейной смешанной модели (GLMM) логистической регрессии со «случайным переловом» у каждого пациента.

С целью выявления факторов, с высокой долей вероятности влияющих на возникновение тяжелых ИО у пациентов с ОМЛ, проведен корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициент корреляции клинико-лабораторных показателей с возникновением ИО. Из перечня прогностических факторов исключили следующие: консолидационный этап терапии, в связи с тем, что такие пациенты практически всегда находились в удовлетворительном состоянии (96,1%); а также наличие очагов инфекции до начала специфического лечения пациентов (11,4%) и трансформацию заболевания из миелодиспластического синдрома (17,2%) в связи с низкой частотой встречаемости этих характеристик. Исключили учет сроков госпитализации ввиду того, что продолжительность пребывания пациента в стационаре зачастую зависела от наличия нейтропении, требовавшей коррекции. В многофакторный анализ возникновения тяжелых ИО у пациентов с ОМЛ включены следующие данные: возраст, пол, этап и режим терапии, длительность и глубина нейтропении, полиморфизм генов иммунного ответа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при ОМЛ возраст пациента напрямую ассоциирован с развитием тяжелых ИО. При его увеличении на 1 год шанс возникновения инфекций повышался на 3%. По сравнению с женщинами, мужчины почти в 2 раза чаще предрасположены к развитию тяжелых инфекций (ОШ 2,06, 95% ДИ: 1,03–4,13, $p = 0,040$).

На фоне лечения по протоколу AIDA инфекции возникали значительно реже, чем при использовании режима 7+3 (1,8% vs. 42,1%, $p=0,039$). При использовании остальных схем терапии в сравнении с комбинацией 7+3 различий не обнаружено. В процессе консолидации отмечено меньшее количество тяжелых инфекций (8,8%), чем при индукционной или курсах второй линии терапии (54,4% и 36,8% соответственно). Повышение тяжести нейтропении на одну единицу сопровождалось снижением риска возникновения инфекций на 30%.

Проведено сравнение частоты развития тяжелых ИО у пациентов с ОМЛ при носительстве различных генотипов локусов *TLR3* и *IL4* (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, тяжелые ИО встречались чаще у пациентов с гомозиготами дикого типа гена *TLR3*-1234CC (57,9%). У пациентов с мутантными гомозиготами локуса *TLR3*-1234GG (5,3%) инфекции развивались в 5 раз реже (ОШ 0,20, 95% ДИ 0,05–0,82, $p=0,025$). Среди пациентов с ОМЛ с различными генотипами локуса *IL4* тяжелые ИО преобладали у гетерозиготных носителей -589СТ (42,1%). У них тяжелые инфекции развивались в почти 3,5 раза чаще, чем у пациентов с гомозиготами дикого типа – 589СС (ОШ 3,35, 95% ДИ 1,36–8,20, $p=0,008$). Лица с вариантом гена *CD14*-159СТ имели практически в 2 раза меньший шанс возникновения тяжелых ИО, по сравнению с носителями локуса дикого типа -159СС (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,23–0,95, $p=0,038$).

С целью установления шансов возникновения тяжелых ИО при ОМЛ в зависимости от генотипа провели многофакторный анализ с учетом прогностически значимых клинико-лабораторных показателей. В табл. 2 и 3 представлены результаты оценки ассоциации полиморфизма генов *TLR3* и *IL4* соответственно с поправкой на клинико-лабораторные характеристики пациентов: использованы клинико-лабораторные предикторы возникновения тяжелых ИО, доказавших свое влияние на возникновение инфекций в однофакторном анализе. Сравнение частоты развития тяжелых ИО у носителей вариантов -1234CG и -1234GG гена *TLR3* проведено с пациентами с ОМЛ, имеющими генотип *TLR3* 1234CC.

Таблица 1
Полиморфизм генов *TLR3* и *IL4* и развитие тяжелых инфекционных осложнений
Table 1
TLR3 and IL4 gene polymorphism and the development of severe infectious complications

Ген, полиморфизм, генотипы	Курсы ХТ без тяжелых ИО (n=206)	Курсы ХТ с тяжелыми ИО (n=57)	ОШ, 95% ДИ	p
TLR3 C-1234G				
CC	82 (39,8%)	33 (57,9%)	–	–
CG	95 (46,1%)	21 (36,8%)	0,49 (0,23–1,02)	0,059
GG	29 (14,1%)	3 (5,3%)	0,20 (0,05–0,82)	0,025
IL4 C-589T				
CC	122 (59,2%)	23 (40,4%)	–	–
CT	55 (26,7%)	24 (42,1%)	3,35 (1,36–8,20)	0,008
TT	29 (14,1%)	10 (17,5%)	0,95 (0,34–2,64)	0,927
CD14 C-159T				
CC	68 (33,0%)	27 (47,4%)	–	–
CT	95 (46,1%)	17 (29,8%)	0,47 (0,23–0,95)	0,038
TT	23 (11,2%)	13 (22,8%)	1,67 (0,68–4,10)	0,261
Нет данных	20 (9,7%)	0	–	–



Таблица 2

Ассоциация полиморфизма гена *TLR3* C-1234G с развитием тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с ОМЛ

Table 2

Association of the *TLR3* C-1234G gene polymorphism with the development of severe infectious complications in patients with AML

Показатель	p	ОШ (95% ДИ)
Перехват	0,026	0,11 (0,01–0,76)
Возраст	0,203	1,02 (0,99–1,04)
Мужской пол	0,042	2,23 (1,03–4,83)
AUCneut	0,010	0,13 (0,03–0,61)
Индукция	0,108	1,04 (0,99–1,08)
Консолидация	0,075	0,48 (0,22–1,08)
TLR3-1234CG	0,507	0,77 (0,35–1,69)
TLR3-1234GG	0,007	0,17 (0,05–0,62)

Примечание: AUCneut – площадь под кривой AUC при оценке тяжести нейтропении.

У пациентов с вариантом гена *TLR3*-1234GG частота развития тяжелых инфекций оказалась значимо ниже, чем у лиц с генотипом *TLR3*-1234CC (ОШ 0,17, 95% ДИ 0,05–0,62, $p=0,007$).

Подобное сравнение проведено у носителей полиморфизма гена *IL4* C-589T (-589CT и -589TT) с вариантом *IL4*-589CC. Результаты представлены в табл. 3.

Выявлено, что пациенты с гетерозиготным вариантом *IL4*-589CT имели в 3 раза больший шанс развития тяжелых ИО, чем лица с гомозиготами дикого типа *IL4*-589CC (ОШ 2,99, 95% ДИ 1,38–6,50, $p=0,006$).

Сравнили частоту возникновения тяжелых инфекций у пациентов с гетерозиготами и мутантными гомозиготами гена *CD14* относительно варианта *CD14*-159CC. Результаты представлены в табл. 4.

Показано, что у пациентов с вариантом гена *CD14*-159CT шанс возникновения тяжелых ИО в 2,5 раза ниже, чем у пациентов с наличием варианта *CD14*-159CC (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,15–0,97, $p=0,043$).

Таблица 3

Ассоциация полиморфизма гена *IL4* C-589T с развитием тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с ОМЛ

Table 3

Association of the *IL4* C-589T gene polymorphism with the development of severe infectious complications in patients with AML

Показатель	p	ОШ (95% ДИ)
Возраст	0,062	1,03 (1,00–1,06)
Мужской пол	0,035	1,90 (1,04–3,43)
AUCneut	0,007	0,13 (0,03–0,57)
Индукция	0,025	1,04 (1,01–1,08)
Консолидация	0,144	0,52 (0,22–1,25)
<i>IL4</i> -589CT	0,006	2,99 (1,38–6,50)
<i>IL4</i> -589TT	0,816	1,12 (0,42–3,02)

Таблица 4
Ассоциация полиморфизма гена CD14 C-159T и развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с ОМЛ
Table 4
Association of CD14 C-159T gene polymorphism and the development of severe infectious complications in patients with AML

Показатель	p	ОШ (95% ДИ)
Возраст	0,062	1,03 (1,00–1,06)
Мужской пол	0,035	1,90 (1,04–3,43)
AUCneut	0,007	0,13 (0,03–0,57)
Индукция	0,025	1,04 (1,01–1,08)
Консолидация	0,144	0,52 (0,22–1,25)
CD14-159CT	0,043	0,39 (0,15–0,97)
CD14-159TT	0,218	1,93 (0,67–5,52)

Следовательно, риск возникновения сепсиса и/или пневмонии у пациентов с ОМЛ, имеющих различные генотипы локусов иммунного ответа с учетом возраста, пола, проводимой терапии и выраженности нейтропении, различается. Выявлено, что генотипы *TLR3* 1234GG, *IL4*-589TT и *CD14*-159CT оставались независимыми предикторами развития тяжелых инфекций при ОМЛ. Шанс развития ИО у носителей генотипов *TLR3*-1234GG и *CD14*-159CT оказался в 6 и в 2,5 раза ниже, чем у носителей генотипов *TLR3* 1234CC и *CD14*-159CC соответственно, при генотипе *IL4*-589CT – в 3 раза выше, чем у пациентов с генотипом *IL4*-589TT. Исходя из этого, генотипы *TLR3* 1234GG и *CD14*-159CT оказывали протективный эффект, а *IL4*-589CT служил фактором высокого риска развития тяжелых инфекций у пациентов с ОМЛ.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полиморфизм генов *TLR3* C-1234G, *IL4* C-589T и *CD14* C-159T ассоциирован с развитием тяжелых ИО у пациентов с ОМЛ и является независимым предиктором их возникновения. Генотипы *TLR3*-1234GG и *CD14*-159CT ассоциировались с низким риском возникновения тяжелых ИО (ОШ 0,17, $p=0,007$, и ОШ 0,39, $p=0,043$, соответственно), а *IL4*-589CT служил фактором высокого риска развития инфекций (ОШ 2,99, $p=0,006$).

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Logan C., Koura D., Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ Program.* 2020;2020(1):135–139. doi: 10.1182/hematology.2020000098

2. Peseski A.M., McClean M., Green S.D., et al. Management of fever and neutropenia in the adult patient with acute myeloid leukemia. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2021;19(3):359–378. doi: 10.1080/14787210.2020.1820863

3. Ruff W.E., Greiling T.M., Kriegel M.A. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020;18(9):521–538. doi: 10.1038/s41579-020-0367-2

4. Scepanovic P., Alanio C., Hammer C. et al. Human genetic variants and age are the strongest predictors of humoral immune responses to common pathogens and vaccines. *Genome Med.* 2018;10(1):59. doi: 10.1186/s13073-018-0568-8

5. Noh J.Y., Yoon S.R., Kim T.D. et al. Toll-like receptors in natural killer cells and their application for immunotherapy. *Immunol. Res.* 2020;2020:2045860. doi: 10.1155/2020/2045860

6. Longet S., Lundahl M.L.E., Lavelle E.C. Targeted strategies for mucosal vaccination. *Bioconjug Chem.* 2018;29(3):613–623. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00738

7. Fisch D., Zhang T., Sun H. et al. Molecular definition of the endogenous Toll-like receptor signalling pathways. *Nature.* 2024;631(8021):635–644. doi: 10.1038/s41586-024-07614-7



8. Silva M.J.A., Silva C.S., da Silva Vieira M.C. et al. The relationship between *TLR3* rs3775291 polymorphism and infectious diseases: a meta-analysis of case-control studies. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1311. doi: 10.3390/genes14071311
9. Silva M.J.A., Santana D.S., de Oliveira L.G. et al. The relationship between 896A/G (rs4986790) polymorphism of *TLR4* and infectious diseases: a meta-analysis. *Front. Genet.* 2022;13:1045725. doi: 10.3389/fgene.2022.1045725
10. Yamada S.M., Pontillo A. The genetics behind inflammasome regulation. *Mol. Immunol.* 2022;145:27–42. doi: 10.1016/j.molimm.2022.03.005
11. Gerasimovich O.V., Iskov I.A., Lendina I.Yu., Uss A.L. Risk factors for the development of infectious complications during postcytostatic cytopenia in patients with acute leukemia. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*, 2022;8(2):130–138. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.2.008>
12. Stohs E.J., Abbas A., Freifeld A. Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies. *Transpl. Infect. Dis.* 2024;26:e14236. <https://doi.org/10.1111/tid.14236>
13. LaMarche N.M., Hegde S., Park M.D. et al. An IL-4 signalling axis in bone marrow drives pro-tumorigenic myelopoiesis. *Nature*. 2024;625(7993):166–174. doi: 10.1038/s41586-023-06797-9
14. Zhang H., Wang Y., Qu M. et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin. Transl. Med.* 2023;13(1):e1170. doi: 10.1002/ctm2.1170
15. Wang Y., Du C., Zhang Y. et al. Composition and function of neutrophil extracellular traps. *Biomolecules*. 2024;14(4):416. doi: 10.3390/biom14040416
16. Smelaya T.V., Belopolskaya O.B., Smirnova S.V. et al. Genetic dissection of host immune response in pneumonia development and progression. *Sci. Rep.* 2016;6:35021. doi: 10.1038/srep35021
17. Yu W., Zeng L., Lian X. et al. Dynamic cytokine profiles of bloodstream infection caused by *Klebsiella pneumoniae* in China. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2024;23(1):79. doi: 10.1186/s12941-024-00739-7
18. Zhang Z.Q., Gigliotti F., Wright T.W. The dual benefit of sulfasalazine on pneumocystis pneumonia-related immunopathogenesis and antifungal host defense does not require IL-4/Ralpha-dependent macrophage polarization. *Infect. Immun.* 2023;91(4):e0049022. doi: 10.1128/iai.00490-22
19. Owen A.M., Luan L., Burelbach K.R. et al. MyD88-dependent signaling drives toll-like receptor-induced trained immunity in macrophages. *Front. Immunol.* 2022;13:1044662. doi: 10.3389/fimmu.2022.1044662
20. Khanmohammadi S., Rezaei N.J. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *Med. Virol.* 2021;93(5):2735–2739. doi: 10.1002/jmv.26826
21. Suresh M.V., Dolgachev V.A., Zhang B. TLR3 absence confers increased survival with improved macrophage activity against pneumonia. *JCI Insight*. 2019;4(23):e131195. doi: 10.1172/jci.insight.131195
22. Lee N., Cao B., Ke C. et al. IFITM3, TLR3, and CD55 gene SNPs and cumulative genetic risks for severe outcomes in chinese patients with H7N9/H1N1pdm09 influenza. *J. Infect. Dis.* 2017;216(1):97–104. doi: 10.1093/infdis/jix235
23. Bajzozina E.A., Sovalkin V.I. The influence of CD14 gene polymorphism on the course and outcome of nosocomial pneumonia. *Medical Immunology*. 2010;12(1–2):95–102. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-95-102>