

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ И ПРИЗНАКОВ ОСТЕОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ**

Осиков М. В.^{1,2},
Коробкин Е. А.^{1,2},
Федосов А. А.³,
Димов Г. П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия.

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия.

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия.

**RELATIONSHIP OF THE PHENOTYPE OF PERIPHERAL BLOOD
LYMPHOCYTES AND SIGNS OF OSTEOPENIA IN PATIENTS WITH
CHRONIC LYMPHOLIC LEUKEMIA**

Osikov M. V. ^{a, b},
Korobkin E. A. ^{a, b},
Fedosov A. A. ^c,
Dimov G. P. ^a

^a South State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

^b Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.

^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

Резюме

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является самым распространенным лейкозом среди взрослых в западных странах, характеризуется развитием ряда осложнений, в том числе остеопороза, что является предпосылкой для изучения его предикторов. Цель работы – исследовать взаимосвязь между показателями иммунофенотипирования лимфоцитов крови и показателями остеоденситометрии при ХЛЛ. Исследование проведено на 48 пациентах мужского пола с ХЛЛ в возрасте 50-70 лет со средней продолжительностью болезни 12 месяцев и 14 условно здоровых мужчинах соответствующего возраста (группа 1). В крови методом проточной цитофлуориметрии дифференцировали лимфоциты CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺. Для оценки вероятности перелома использовали международный опросник FRAX. При остеоденситометрии оценивали минеральную плотность костной массы (МПК), T-показатель (стандартное отклонение, SD), Z-показатель (SD) в поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке проксимального отдела бедренной кости (ШПОБК), проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК). Больные с ХЛЛ входили в группу 2 (n=34) с МПК в пределах нормы (T- и Z-показатель > -1,0 SD) или в группу 3 (n=14) с признаками остеопении (ОП) (T- и Z-показатель от -1,0 SD до -2,5 SD). У больных с ХЛЛ в группе 3 по сравнению с больными ХЛЛ в группе 2 наблюдается значимое увеличение количества в крови лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺. У больных с ХЛЛ в группе 3 признаки ОП в ШПОБК нарастают по мере увеличения в крови лимфоцитов с фенотипом CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺, признаки ОП в ПОБК нарастают по мере увеличения в крови лимфоцитов с фенотипом CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD43⁺; наиболее сильные связи обнаружены между количеством лимфоцитов в крови с маркерами CD5⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD43⁺ и T-показателем, Z-показателем, МПК в ШПОБК. Полученные данные являются предпосылкой для дальнейшего изучения взаимодействия клона опухолевых лимфоцитов при ХЛЛ и клеток, участвующих в ремоделировании костной ткани для выявления механизма развития ОП, остеопороза и риска переломов костей, а изменение количественного состава фенотипа лимфоцитов в крови могут рассматриваться как потенциальные лабораторные предикторы снижения МПК.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, остеоденситометрия, иммунофенотипирование лимфоцитов, минеральная плотность костей, остеопения, лимфома.

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia among adults in Western countries, characterized by the development of a number of complications, including osteoporosis, which is a prerequisite for studying its predictors. The purpose of the work is to investigate the relationship between immunophenotyping indicators of blood lymphocytes and osteodensitometry indicators in CLL. The study was conducted on 48 male patients with CLL aged 50-70 years with an average disease duration of 12 months and 14 apparently healthy men of the corresponding age (group 1). In the blood, CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+, CD43+, CD200+ lymphocytes were differentiated in the blood using flow cytometry. The international FRAX questionnaire was used to assess the probability of fracture. Osteodensitometry assessed bone mineral density (BMD), T-score (standard deviation, SD), Z-score (SD) in the lumbar spine (LS), proximal femoral neck (FNA), proximal femoral bone (PFB). Patients with CLL were included in group 2 (n=34) with BMD within normal limits (T- and Z-score > -1.0 SD) or group 3 (n=14) with signs of osteopenia (OP) (T- and Z-score from -1.0 SD up to -2.5 SD). In patients with CLL in group 3, compared with patients with CLL in group 2, there is a significant increase in the number of lymphocytes in the blood expressing markers CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+, CD43+, CD200+. In patients with CLL in group 3, signs of AP in the SPBC increase with the increase in lymphocytes with the CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+, CD43+, CD200+ phenotype in the blood. Signs of AP in the PBC increase with the increase in lymphocytes with the CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, CD43+ phenotype in the blood. The strongest connections were found between the number of lymphocytes in the blood with the markers CD5+, CD19+, CD23+, CD43+ and the T-score, Z-score, and BMD in the FNA. The data obtained are a prerequisite for further study of the interaction between the clone of tumor lymphocytes in CLL and cells involved in bone tissue remodeling to identify the mechanism of development of OP, osteoporosis and the risk of bone fractures, and changes in the quantitative composition of the lymphocyte phenotype in the blood can be considered as potential laboratory predictors of a decrease in BMD.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, osteodensitometry, immunophenotyping of lymphocytes, bone mineral density, osteopenia, lymphoma.

1 Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это злокачественная опухоль, возникающая из CD5⁺ В-лимфоцитов, экспрессирующих низкие уровни одного типа легкой цепи поверхностного мембранного иммуноглобулина, со значительным лимфоцитозом ($\geq 5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональных В-лимфоцитов). В России заболеваемость ХЛЛ в последние 5 лет составляет около 2,5 на 100 тыс., медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [2]. В Челябинской области заболеваемость ХЛЛ в 2020 г. составила 3,01 на 100 тыс., в 2021 г. — 3,03. Клинические последствия клонального роста CD5⁺ В-лимфоцитов очень разнообразны: некоторые пациенты умирают в течение 2-3 лет после постановки диагноза в связи с тяжестью течения самого ХЛЛ, осложнениями, а большинство живут десятилетиями от момента постановки диагноза, это заболевание стареющих взрослых, что делает его самым распространенным лейкозом среди взрослых в западных странах. ХЛЛ характеризуется развитием ряда осложнений и коморбидностью, к числу основных относят инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение функции щитовидной железы, язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки и остеодеструктивный синдром, в том числе остеопороз [13]. Потеря костной массы выявляется у 49% пациентов с ХЛЛ, время от постановки диагноза ХЛЛ до выявления составляет в среднем 3,5 года. Риск возникновения остеопороза у пациентов ХЛЛ составляет 67% у всех возрастных групп, остеопороза составляет 14,7%, а остеопении — 10,2% [7,12].

Исследования иммунологических аспектов ХЛЛ показали, что взаимодействия между стромальными и лейкоэмическими клетками способствуют выживанию и экспансии неопластического клона и одновременно влияют на функции клеток микроокружения, что может иметь значение в патогенезе снижения минеральной плотности костной массы (МПК) [14].

Цель работы – исследовать взаимосвязь между показателями иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови и показателями остеоденситометрии при ХЛЛ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Под наблюдением

37 находились 48 пациентов мужского пола с ХЛЛ в возрасте 50-70 лет, в том
38 числе по классификации Binet [3]: 14 пациентов (29%) со стадией А, 24
39 пациента (50%) со стадией В, 10 пациентов (21%) со стадией С. Средняя
40 продолжительность болезни составила 10,5 месяцев. Диагноз верифицировали
41 методом иммунофенотипирования опухолевого клона лимфоцитов. На
42 проточном цитофлуориметре «BD FACSCanto II» («BD Biosciences», США) с
43 помощью тест-системы «Becton Dickinson and Company» (США) в
44 периферической крови дифференцировали опухолевые лимфоциты по
45 наличию экспрессии CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺. Для
46 оценки вероятности перелома использован международный опросник FRAХ
47 (Fracture Risk Assessment Tool) [1]. Остеоденситометрия проведена на
48 денситометре «DEXXUM 3» («OsteoSys Co», Южная Корея) с оценкой МПК
49 (г/см²), Т-показателя (стандартное отклонение, SD), Z-показателя (SD) в
50 поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке проксимального отдела
51 бедренной кости (ШПЮБК), проксимальном отделе бедренной кости (ПЮБК).
52 В зависимости от показателей остеоденситометрии пациентов разделили на
53 две группы: группу 2 (n=34), которые не имели отклонений МПК (Т- и Z-
54 показатель > - 1,0 SD) и группу 3 (n=14) с признаками ОП (Т- и Z-показатель
55 от - 1,0 SD до - 2,5 SD). Возраст пациентов в группе 2 (61,0 [59,0; 65,0] лет) и
56 в группе 3 (62,0 [57,0; 66,0] лет) был сопоставим (p>0,05). Группа 1 (n=14) —
57 условно здоровые мужчины, сопоставимые по возрасту с группами 2 и 3,
58 медиана возраста составила 59,0 [54,7; 61,5] лет. Статистическая обработка
59 полученных данных проводилась с использованием программного пакета
60 «IBM SPSS Statistics v. 23» («SPSS: An IBM Company», США). Характеристика
61 выборки представлена в формате Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 —
62 значения нижнего и верхнего квартилей соответственно. Для оценки
63 распределения непрерывных переменных использован тест Шапиро–Уилка.
64 Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием
65 критерия Манна–Уитни. Для выявления связи между показателями
66 использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Отличия считали
67 статистически значимыми при p ≤ 0,05.

68 **Результаты и их обсуждение**

69 Оценка костной ткани методом остеоденситометрии у больных ХЛЛ
70 позволила сформировать 2 группы и выявить признаки остеопении у части
71 больных на основании оценки Т-показателя как минимум в одной из
72 исследуемых областей костной ткани (таблица 1).

73 Таблица 1. Показатели остеоденситометрии у больных с ХЛЛ (Me [Q₁; Q₃])

74 Table 1. Osteodensitometry indices in patients with CLL (Me [Q₁; Q₃])

75 Как известно, T-показатель представляет стандартизированное отклонение
76 МПК по сравнению со средним значением для того возраста, в котором МПК
77 в данном участке скелета достигает максимума, то есть сравнение с
78 нормальной пиковой костной массой. Z-показатель представляет среднее
79 значение МПК для данного возраста и пола, то есть данные больного
80 сравниваются с возрастной нормой. Согласно рекомендациям ВОЗ, у мужчин
81 старше 50 лет для выявления снижения МПК должен использоваться
82 преимущественно T-показатель [1]. Отметим, что в группе 2 у больных ХЛЛ
83 отсутствовали значимые изменения показателей остеоденситометрии по
84 сравнению с контрольной группой здоровых лиц в ПОП, ШПОБК, ПОБК. В
85 группе 3 наблюдается статистически значимое снижение МПК, T- и Z-
86 показателей в ПОП, ШПОБК, ПОБК. Кроме этого, в группе 3 по сравнению с
87 контрольной группой здоровых лиц снижается МПК, T- и Z-показатели в
88 ПОП, ШПОБК, а также T- и Z-показатели в ПОБК. Нами не обнаружено
89 статистически значимых изменений ($p > 0,05$) показателя FRAX (%) в группах
90 2 (28,0 [26,5; 30,5]) и 3 (28,7 [23,0; 30,1]) по сравнению с группой 1 (28,5 [25,6;
91 30,0]), а также между группой 2 и группой 3, что позволяет сделать вывод о
92 том, что признаки остеопении в обеих группах не влияют на вероятность
93 возникновения переломов костей. При исследовании популяционного состава
94 лимфоцитов периферической крови нами обнаружены статистически
95 значимые отличия всех показателей между группами 2 и 3 (таблица 2).

96 Таблица 2. Популяционный состав лимфоцитов в крови у больных с ХЛЛ (Me
97 [Q₁; Q₃])

98 Table 2. Population composition of lymphocytes in the blood of patients with CLL
99 (Me [Q₁; Q₃])

100 Так, абсолютное количество CD5⁺ увеличилось по медиане в 3,6 раза, CD19⁺
101 — в 3,3 раза, CD20⁺ — в 4,2 раза, CD22⁺ — в 3,6 раза, CD23⁺ — в 3,4 раза,
102 CD43⁺ — в 3,5 раза, CD200⁺ — в 4,2 раза. Наибольший прирост отмечен в
103 отношении CD20⁺ и CD200⁺ клеток. Кроме того, необходимо отметить, что
104 исследуемые количественные показатели популяционного состава
105 лимфоцитов периферической крови в группе 2 (больные ХЛЛ без признаков
106 остеопении) также возрастали по сравнению с референсными значениями для
107 данной тест-системы и калибровки прибора. На следующем этапе в группе
108 больных с ХЛЛ и признаками остеопении проведен корреляционный анализ
109 между показателями иммунофенотипирования лимфоцитов и показателями

110 остеоденситометрии двух областей скелета, в которых обнаружены признаки
111 остеопении на основании оценки T-показателя: ШПОБК, ПОБК. Результаты
112 представлены в таблице 3.

113 Таблица 3. Корреляция между показателями остеопении и популяционным
114 составом лимфоцитов в крови у больных с ХЛЛ

115 Table 3. Correlation between indicators of osteopenia and the population
116 composition of lymphocytes in the blood in patients with CLL

117 Статистически значимые связи отсутствовали между количеством всех
118 исследуемых популяций лимфоцитов и МПК в ПОБК, между CD19⁺, CD20⁺,
119 CD22⁺ и Z-показателем в ПОБК, между CD22⁺, CD200⁺ и T-показателем в
120 ПОБК, CD23⁺, CD43⁺ и МПК в ШПОБК. Высокой силы обратная связь по
121 шкале Чеддока обнаружена между CD5⁺, CD19⁺ и T-показателем, Z-
122 показателем, МПК в ШПОБК; CD20⁺ и Z-показателем в ШПОБК; CD23⁺,
123 CD43⁺ и T-показателем, Z-показателем в ШПОБК. Обратная связь средней
124 силы зафиксирована между CD20⁺ и T-показателем, МПК в ШПОБК; CD22⁺,
125 CD200⁺ и T-показателем, Z-показателем, МПК в ШПОБК; CD43⁺ и Z-
126 показателем в ПОБК. Слабой силы обратная связь отмечена между CD5⁺,
127 CD23⁺ и T-показателем, Z-показателем в ПОБК; CD19⁺, CD20⁺, CD43⁺ и T-
128 показателем в ПОБК; CD200⁺ и Z-показателем в ПОБК. Принимая во
129 внимание факт, что при оценке остеопении у данной категории больных с ХЛЛ
130 необходимо ориентироваться преимущественно на T-показатель, можно
131 пренебречь связью между CD200⁺ и Z-показателем в ПОБК. Как видно,
132 наибольшее количество и наиболее сильные связи выявлены между
133 количеством в крови CD5⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD43⁺ и T-показателем, Z-
134 показателем, МПК в ШПОБК.

135 Обнаруженные нами взаимосвязи между популяционным спектром
136 лимфоцитов и показателями остеоденситометрии у больных ХЛЛ с признаками
137 остеопении могут быть связаны с изменением функциональной активности
138 опухолевых клеток, что отражается экспрессией соответствующих
139 рецепторов, CD маркеров, а также их достаточно сложным взаимодействием с
140 клетками микроокружения, в том числе, клетками костной ткани. Так,
141 экспрессия CD19⁺ высококонсервативна в большинстве В-клеточных
142 опухолей и ассоциирована с выработкой аутоантител, текущей вирусной или
143 недавней бактериальной инфекцией, лимфаденопатией. По данным ряда
144 исследований, у больных остеопорозом зафиксировано увеличение
145 экспрессии CD19⁺ на лимфоцитах крови, селезенки и костного мозга [6].
146 Наряду с традиционными маркерами В-лимфоцитов (CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺,

147 CD22⁺, CD23⁺) для диагностики ХЛЛ в пограничных случаях Международной
148 рабочей группой по ХЛЛ и европейским консенсусом рекомендуется
149 использовать CD43⁺, в частности, для дифференциации между ХЛЛ и
150 мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой [11]. CD43⁺ — крупный
151 сиалогликопротеин, экспрессируемый на поверхности большинства
152 гемопоэтических клеток, участвует в реализации межклеточных контактов,
153 передаче сигналов, адгезии и взаимодействии с микробами и паразитами в
154 ходе воспалительного процесса, в регуляции синтеза активных форм
155 кислорода, IFN- γ и TNF- α [5]. Провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-
156 11, TNF- α , простагландин E2, высвобождаемые клетками ХЛЛ, увеличивают
157 количество преостеокластов и резорбцию костей [9]. IL-1 β индуцирует
158 остеокластогенез, повышая экспрессию RANKL остеобластами, уровень
159 склеростина, опосредует остеокластогенез, вызванный TNF- α [10]. TNF- α
160 ингибирует экспрессию фактора дифференцировки остеобластов, связанного
161 с Runt-доменом (RUNX2), дифференцировку остеобластов через
162 ингибирование синтеза компонентов внеклеточного матрикса или снижение
163 экспрессии остеокальцина и щелочной фосфатазы, увеличение уровня мРНК
164 остеопонтинина [9]. TNF- α , высвобождаемый лейкемическими клетками,
165 стимулирует остеокластогенез и дифференцировку остеокластов независимо
166 от системы RANKL/RANK, последовательно активируя транскрипционные
167 факторы NF- κ B, c-Fos и NFATc1 [15]. Другие цитокины из клеток ХЛЛ, такие
168 как IL-6 и IL-11, могут способствовать дифференцировке моноцитов и
169 участвовать в избыточной стимуляции остеокластогенеза в отсутствие
170 предварительной стимуляции RANKL.

171 В тоже время дифференцированные остеокласты или их
172 предшественники защищают лейкемические В-клетки от апоптоза и
173 стимулируют их пролиферацию, тем самым активно взаимодействуя между
174 собой. Установлена прямая корреляция между уровнем экспрессии RANKL на
175 клетках ХЛЛ и степенью разрушения костной ткани у пациентов с ХЛЛ и в
176 эксперименте на линии мышей с гиперэкспрессией RANK в лимфоцитах,
177 полученных от людей с ХЛЛ [4]. Клетки ХЛЛ могут экспрессировать RTHrP,
178 который в свою очередь повышает экспрессию RANKL на остеобластах, что
179 приводит к дифференцировке многоядерных остеокластов из миелоидных
180 предшественников, как следствие зрелые остеокласты резорбируют костный
181 матрикс, позволяя опухолевым клеткам расти и мигрировать в тканях [8].
182 Взаимодействие RANKL-RANK активирует синтез остеокластами факторов
183 роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1, которые стимулируют
184 синтез пептидов паратиреоидного гормона, способствуют росту опухоли, а

185 само взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками костной ткани
186 приводит к формированию порочного круга разрушения костей и роста
187 опухоли.

188 **Выводы**

- 189 1. У больных с ХЛЛ при наличии признаков остеопении по показателям
190 остеоденситометрии в ПОП, ШПОБК, ПОБК по сравнению с больными
191 ХЛЛ без признаков остеопении наблюдается увеличение количества в
192 крови лимфоцитов с фенотипом CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺,
193 CD43⁺, CD200⁺.
- 194 2. У больных с ХЛЛ признаки остеопении в ШПОБК нарастают по мере
195 увеличения в крови CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺,
196 CD200⁺, признаки остеопении в ПОБК нарастают по мере увеличения в
197 крови CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD43⁺; наиболее сильные связи
198 обнаружены между количеством в крови CD5⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD43⁺ и
199 Т-показателем, Z-показателем, МПК в ШПОБК.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Показатели остеоденситометрии у больных с ХЛЛ (Ме [Q₁; Q₃]).

Table 1. Osteodensitometry indices in patients with CLL (Me [Q₁; Q₃]).

Показатели Indicators	Группа 1 (n=14) Group 1 (n=14)	Группа 2 (n=34) Group 2 (n=34)	Группа 3 (n=14) Group 3 (n=14)
Т-кр. ПОП, SD T-sc. LS, SD	0,70 [-1,30; 1,20]	1,00 [-0,10; 2,60]	-0,30 [-1,30; 1,00] #
Z-кр. ПОП, SD Z-sc. LS, SD	0,90 [-1,00; 1,70]	1,30 [0,40; 2,90]	0,25 [-1,10; 1,40] #
МПК ПОП, г/см ² BMD LS, g/cm ²	1,304 [1,068; 1,368]	1,373 [1,214; 1,518]	1,188 [1,064; 1,346] #
Т-кр. ШПОБК, SD T-sc. PFN, SD	-0,15 [-1,40; 0,20]	-0,20 [-0,60; 0,10]	-1,65 [-2,90; -1,20] * #
Z-кр. ШПОБК, SD Z-sc. PFN, SD	0,50 [-0,60; 1,00]	0,70 [0,40; 1,00]	-0,80 [-1,00; -0,40] * #
МПК ШПОБК, г/см ² BMD PFN, g/cm ²	1,051 [0,885; 1,101]	1,045 [0,997; 1,081]	0,888 [0,806; 0,930] * #
Т-кр. ПОБК, SD T-sc. PFB, SD	-0,10 [-1,60; 0,20]	0 [-0,40; 0,55]	-1,60 [-2,00; -0,80] * #
Z-кр. ПОБК, SD Z-sc. PFB, SD	0,40 [-1,00; 0,80]	0,70 [0,30; 1,30]	-0,65 [-1,30; -0,10] * #
МПК ПОБК, г/см ² BMD PFB, g/cm ²	1,076 [0,885; 1,120]	1,093 [1,056; 1,143]	0,980 [0,833; 1,018] #

Примечание: * - статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1, # - с группой 2.

Note: * - statistically significant ($p < 0.05$) differences with group 1, # - with group 2.

Таблица 2. Популяционный состав лимфоцитов в крови у больных с ХЛЛ (Me [Q₁; Q₃]).

Table 2. Population composition of lymphocytes in the blood of patients with CLL (Me [Q₁; Q₃]).

Показатели, •10 ⁹ /л Indicators, •10 ⁹ /л	Группа 2 (n=34) Group 2 (n=34)	Группа 3 (n=14) Group 3 (n=14)
CD5 ⁺	34,620 [16,720; 79,100]	122,100 [57,664; 151,670] *
CD19 ⁺	34,596 [14,009; 74,195]	114,529 [45,241; 139,840] *
CD20 ⁺	23,820 [15,912; 53,940]	100,557 [52,926; 119,232] *
CD22 ⁺	20,313 [12,974; 39,391]	73,365 [66,734; 94,357] *
CD23 ⁺	27,791 [16,653; 65,811]	91,331 [55,815; 144,238] *
CD43 ⁺	35,371 [17,534; 83,891]	120,879 [55,064; 150,911] *
CD200 ⁺	31,885 [19,166; 89,315]	133,317 [89,641; 150,760] *

Примечание: * - статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 2.

Note: * - statistically significant ($p < 0.05$) differences with group 2.

Таблица 3. Корреляция между показателями остеопении и популяционным составом лимфоцитов в крови у больных с ХЛЛ.

Table 3. Correlation between indicators of osteopenia and the population composition of lymphocytes in the blood in patients with CLL.

Показатели Indicators	Т-пок. ШПОБК T-sc. PFN	Z-пок. ШПОБК Z-sc. PFN	МПК ШПОБК BMD PFN	Т-пок. ПОБК T-sc. PFB	Z-пок. ПОБК Z-sc. PFB	МПК ПОБК BMD PFB
CD5 ⁺	R= -0,75	R= -0,77	R= -0,75	R= -0,37	R= -0,49	R= -0,14
CD19 ⁺	R= -0,78	R= -0,82	R= -0,78	R= -0,37	R= -0,28	R= -0,03
CD20 ⁺	R= -0,67	R= -0,71	R= -0,67	R= -0,37	R= -0,05	R= -0,25
CD22 ⁺	R= -0,60	R= -0,60	R= -0,44	R= -0,30	R= -0,21	R= -0,31
CD23 ⁺	R= -0,75	R= -0,77	R= -0,30	R= -0,37	R= -0,49	R= -0,14
CD43 ⁺	R= -0,75	R= -0,77	R= -0,16	R= -0,45	R= -0,58	R= -0,14
CD200 ⁺	R= -0,60	R= -0,60	R= -0,60	R= -0,21	R= -0,49	R= -0,25

Примечание: R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным шрифтом отмечены статистически значимые (p<0,05) связи.

Note: R – Spearman correlation coefficient; statistically significant (p<0.05) relationships are indicated in bold.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии. Руководитель научного отдела;

адрес: 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64;

телефон: 8(951)240-20-20;

e-mail: prof.osikov @yandex.ru

Mikhail V. Osikov – Dr. Sc. (Med.), Head of Pathophysiology Department. Head of scientific department;

address: 64 Vorovsky St. Chelyabinsk, 454092 Russian Federation;

telephone: 8(951)240-20-20;

e-mail: prof.osikov @yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Коробкин Егор Александрович – ассистент кафедры патофизиологии.

Врач-гематолог.

Korobkin Egor Alexandrovich – Assistant Professor of Pathophysiology. Hematologist.

Федосов Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.

Fedosov Alexey Anatolyevich – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology.

Димов Георгий Павлович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник. Заведующий отделением забора, заготовки и хранения гемопоэтических клеток и костного мозга.

Dimov Georgy Pavlovich – Cand. Sc. (Med.), researcher, Research Institute of Immunology, Head of the department of collection, procurement and storage of hematopoietic cells and bone marrow.

Блок 3. Метаданные статьи

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ И ПРИЗНАКОВ ОСТЕОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ
ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ**

**RELATIONSHIP OF THE PHENOTYPE OF PERIPHERAL BLOOD
LYMPHOCYTES AND SIGNS OF OSTEOPENIA IN PATIENTS WITH
CHRONIC LYMPHOLIC LEUKEMIA**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

**ОСТЕОПЕНИЯ ПРИ ХЛЛ
OSTEOPENIA IN CLL**

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, остеоденситометрия, иммунофенотипирование лимфоцитов, минеральная плотность костей, остеопения, лимфома.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, osteodensitometry, immunophenotyping of lymphocytes, bone mineral density, osteopenia, lymphoma.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

02.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47.	Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M., et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021;24(2):4-47.	doi.org/10.14341/osteo12930
2	Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // М-во здравоохранения Российской Федерации, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». – Москва: Коллектив авторов, 2021. – 252 с.	Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality); National Medical Research Radiological Centre of the Ministry Of Health of the Russian Federation. Moscow: Collective authors. 2021; 252 p.	https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf

3	Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н., и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020. № 22 (3). С. 24-44.	Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritsky A.Y., Iseber L., Kaplanov K.D., Lopatkina T.N., et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical recommendations. Modern Oncology. 2020. № 22 (3). С. 24-44.	doi: 10.26442/18151434.2020 .3.200385
4	Alankus B, Ecker V, Vahl N, Braun M, Weichert W, Macher-Göppinger S, Gehring T, Neumayer T, Zenz T, Buchner M, Ruland J. Pathological RANK signaling in B cells drives autoimmunity and chronic lymphocytic leukemia. J Exp Med. 2021 Feb 1;218(2):e20200517.	Alankus B, Ecker V, Vahl N, Braun M, Weichert W, Macher-Göppinger S, Gehring T, Neumayer T, Zenz T, Buchner M, Ruland J. Pathological RANK signaling in B cells drives autoimmunity and chronic lymphocytic leukemia. J Exp Med. 2021 Feb 1;218(2):e20200517.	doi: 10.1084/jem.20200517
5	Alisson-Silva, F., Mantuano, N.R., Lopes, A.L. et al. CD43 sialoglycoprotein modulates cardiac inflammation and murine susceptibility to Trypanosoma cruzi infection. Sci Rep 9, 8628 (2019).	Alisson-Silva, F., Mantuano, N.R., Lopes, A.L. et al. CD43 sialoglycoprotein modulates cardiac inflammation and murine susceptibility to Trypanosoma cruzi infection. Sci Rep 9, 8628 (2019).	doi.org/10.1038/s41598-019-45138-7

6	Čamernik K, Mihelič A, Mihalič R, Haring G, Herman S, Marolt Presen D, Janež A, Trebše R, Marc J, Zupan J. Comprehensive analysis of skeletal muscle- and bone-derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with osteoarthritis and femoral neck fracture. <i>Stem Cell Res Ther.</i> 2020 Apr 3;11(1):146.	Čamernik K, Mihelič A, Mihalič R, Haring G, Herman S, Marolt Presen D, Janež A, Trebše R, Marc J, Zupan J. Comprehensive analysis of skeletal muscle- and bone-derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with osteoarthritis and femoral neck fracture. <i>Stem Cell Res Ther.</i> 2020 Apr 3;11(1):146.	doi: 10.1186/s13287-020-01657-z
7	Danielle M. Brander, Kevin C. Oeffinger, Melissa A. Greiner, Michaela Ann Dinan. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 38, no. 15_suppl. May 25, 2020.	Danielle M. Brander, Kevin C. Oeffinger, Melissa A. Greiner, Michaela Ann Dinan. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 38, no. 15_suppl. May 25, 2020.	doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e24050
8	El-Gazzar A, Högler W. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Jan 10;22(2):625.	El-Gazzar A, Högler W. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Jan 10;22(2):625.	doi: 10.3390/ijms22020625

9	Giannoni P, Marini C, Cutrona G, Todoerti K, Neri A, Ibatici A, Sambuceti G, Pigozzi S, Mora M, Ferrarini M, Fais F, de Toter D. A High Percentage of CD16+ Monocytes Correlates with the Extent of Bone Erosion in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: The Impact of Leukemic B Cells in Monocyte Differentiation and Osteoclast Maturation. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Dec 3;14(23):5979.	Giannoni P, Marini C, Cutrona G, Todoerti K, Neri A, Ibatici A, Sambuceti G, Pigozzi S, Mora M, Ferrarini M, Fais F, de Toter D. A High Percentage of CD16+ Monocytes Correlates with the Extent of Bone Erosion in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: The Impact of Leukemic B Cells in Monocyte Differentiation and Osteoclast Maturation. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Dec 3;14(23):5979.	doi: 10.3390/cancers14235979
10	Jiang Z, Jin L, Jiang C, Yan Z, Cao Y. IL-1 β contributes to the secretion of sclerostin by osteocytes and targeting sclerostin promotes spinal fusion at early stages. <i>J Orthop Surg Res</i> . 2023 Mar 3;18(1):162.	Jiang Z, Jin L, Jiang C, Yan Z, Cao Y. IL-1 β contributes to the secretion of sclerostin by osteocytes and targeting sclerostin promotes spinal fusion at early stages. <i>J Orthop Surg Res</i> . 2023 Mar 3;18(1):162.	doi: 10.1186/s13018-023-03657-0
11	Li Y, Tong X, Huang L, Li L, Wang C, He C, Liu S, Wang Z, Xiao M, Mao X, Zhang D. A new score including CD43 and CD180: Increased diagnostic value for atypical chronic lymphocytic leukemia. <i>Cancer Med</i> . 2021 Jul;10(13):4387-4396	Li Y, Tong X, Huang L, Li L, Wang C, He C, Liu S, Wang Z, Xiao M, Mao X, Zhang D. A new score including CD43 and CD180: Increased diagnostic value for atypical chronic lymphocytic leukemia. <i>Cancer Med</i> . 2021 Jul;10(13):4387-4396	doi: 10.1002/cam4.3983

12	Lloyd Petty, DO, MPH, Deborah Stephens, DO, Anu Sharma, MD, ODP090 Fragility Fractures and Osteoporosis Screening in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia, Journal of the Endocrine Society, Volume 6, Issue Supplement_1, November-December 2022, Pages A162–A163.	Lloyd Petty, DO, MPH, Deborah Stephens, DO, Anu Sharma, MD, ODP090 Fragility Fractures and Osteoporosis Screening in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia, Journal of the Endocrine Society, Volume 6, Issue Supplement_1, November-December 2022, Pages A162–A163.	doi.org/10.1210/jendso/bvac150.333
13	Rotbain EC, Gordon MJ, Vainer N, Frederiksen H, Hjalgrim H, Danilov AV, et al. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: a tool for clinical care and research. Blood Adv. 2022 Apr 26;6(8):2701-2706.	Rotbain EC, Gordon MJ, Vainer N, Frederiksen H, Hjalgrim H, Danilov AV, et al. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: a tool for clinical care and research. Blood Adv. 2022 Apr 26;6(8):2701-2706.	doi: 10.1182/bloodadvances.2021005716
14	Valderrábano RJ, Wu JY. Bone and blood interactions in human health and disease. Bone. 2019 Feb;119:65-70.	Valderrábano RJ, Wu JY. Bone and blood interactions in human health and disease. Bone. 2019 Feb;119:65-70.	doi: 10.1016/j.bone.2018.02.019

15	Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. Cells. 2021 Dec 31;11(1):132.	Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. Cells. 2021 Dec 31;11(1):132.	doi: 10.3390/cells11010132
----	--	--	-------------------------------