

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, 1}, Димов Г.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

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

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

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⁺

Адрес для переписки:

Осиков Михаил Владимирович
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (951) 240-20-20.
E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Address for correspondence:

Mikhail V. Osikov
South Ural State Medical University
64 Vorovsky St
Chelyabinsk
454092 Russian Federation
Phone: +7 (951) 240-20-20.
E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Образец цитирования:

М.В. Осиков, Е.А. Коробкин, А.А. Федосов, Г.П. Димов
«Взаимосвязь фенотипа лимфоцитов периферической
крови и признаков остеопении у больных с хроническим
лимфолейкозом» // Российский иммунологический
журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 375-382.
doi: 10.46235/1028-7221-16583-ROT

© Осиков М.В. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.V. Osikov, E.A. Korobkin, A.A. Fedosov, G.P. Dimov
“Relationship of the phenotype of peripheral blood lymphocytes
and signs of osteopenia in patients with chronic lymphocytic
leukemia”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 375-382.
doi: 10.46235/1028-7221-16583-ROT

© Osikov M.V. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16583-ROT

и Т-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

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

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

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

^c Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

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⁺, and 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⁺, and 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

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 ($\geq 5 \times 10^9$ /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% [6, 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 находились 48 пациентов мужского пола с ХЛЛ в возрасте 50–70 лет, в том числе по классификации Binet [3]: 14 пациентов (29%) со стадией А, 24 пациента (50%) со стадией В, 10 пациентов (21%) со стадией С. Средняя продолжительность болезни составила 10,5 месяцев. Диагноз верифицировали методом иммунофенотипирования опухолевого клона лимфоцитов. На проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США) с помощью тест-системы VECTON Dickinson and

Company (США) в периферической крови дифференцировали опухолевые лимфоциты по наличию экспрессии CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺. Для оценки вероятности перелома использован международный опросник FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [1]. Остеоденситометрия проведена на денситометре DEXXUM 3 (OsteoSys Co, Южная Корея) с оценкой МПК (г/см²), Т-показателя (стандартное отклонение, SD), Z-показателя (SD) в поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке проксимального отдела бедренной кости (ШПОБК), проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК). В зависимости от показателей остеоденситометрии пациентов разделили на две группы: группу 2 (n = 34), которые не имели отклонений МПК (Т- и Z-показатель > – 1,0 SD) и группу 3 (n = 14) с признаками ОП (Т- и Z-показатель от – 1,0 SD до – 2,5 SD). Возраст пациентов в группе 2 (61,0 (59,0–65,0) года) и в группе 3 (62,0 (57,0–66,0) года) был сопоставим (p > 0,05). Группа 1 (n = 14) — условно здоровые мужчины, сопоставимые по возрасту с группами 2 и 3, медиана возраста составила 59,0 (54,7–61,5) года. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics v. 23 (SPSS: An IBM Company, США). Характеристика выборок представлена в формате Me (Q_{0,25}–Q_{0,75}), где Me — медиана, Q_{0,25} и Q_{0,75} — значения нижнего и верхнего квартилей соответственно. Для оценки распределения непрерывных переменных использован тест Шапиро–Уилка. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Для выявления связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Отличия считали статистически значимыми при p ≤ 0,05.

Результаты и обсуждение

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

Как известно, Т-показатель представляет стандартизированное отклонение МПК по сравнению со средним значением для того возраста, в котором МПК в данном участке скелета достигает максимума, т. е. сравнение с нормальной пиковой костной массой. Z-показатель представляет среднее значение МПК для данного возрас-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ С ХЛЛ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. OSTEODENSITOMETRY INDICES IN PATIENTS WITH CLL, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Группа 1 Group 1 (n = 14)	Группа 2 Group 2 (n = 34)	Группа 3 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.

та и пола, т. е. данные больного сравниваются с возрастной нормой. Согласно рекомендациям ВОЗ, у мужчин старше 50 лет для выявления снижения МПК должен использоваться преимущественно Т-показатель [1]. Отметим, что в группе 2 у больных ХЛЛ отсутствовали значимые изменения показателей остеоденситометрии по сравнению с контрольной группой здоровых лиц в ПОП, ШПОБК, ПОБК. В группе 3 наблюдается статистически значимое снижение МПК, Т- и Z-показателей в ПОП, ШПОБК, ПОБК. Кроме этого, в группе 3 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц снижается МПК, Т- и Z-показатели в ПОП, ШПОБК, а также Т- и Z-показатели в ПОБК. Нами не обнаружено статистически значимых изменений (p > 0,05) показателя FRAX (%) в группах 2 (28,0 (26,5-30,5)) и 3 (28,7 (23,0-30,1)) по сравнению с группой 1 (28,5 (25,6-30,0)), а также между группой 2 и группой 3, что позволяет сделать вывод о том, что признаки остеопении в обеих группах не влияют на вероятность возникновения переломов костей. При исследовании популяционного состава лимфоцитов периферической крови нами обнаружены статистически значимые отличия всех показателей между группами 2 и 3 (табл. 2).

Так, абсолютное количество CD5⁺ увеличилось по медиане в 3,6 раза, CD19⁺ – в 3,3 раза, CD20⁺ – в 4,2 раза, CD22⁺ – в 3,6 раза, CD23⁺ – в 3,4 раза, CD43⁺ – в 3,5 раза, CD200⁺ – в 4,2 раза. Наибольший прирост отмечен в отношении CD20⁺ и CD200⁺ клеток. Кроме того, необходимо отметить, что исследуемые количественные показатели популяционного состава лимфоцитов периферической крови в группе 2 (больные ХЛЛ без признаков остеопении) также возрастали по сравнению с референсными значениями для данной тест-системы и калибровки прибора. На следующем этапе в группе больных с ХЛЛ и признаками остеопении проведен корреляционный анализ между показателями иммунофенотипирования лимфоцитов и показателями остеоденситометрии двух областей скелета, в которых обнаружены признаки остеопении на основании оценки Т-показателя: ШПОБК, ПОБК. Результаты представлены в таблице 3.

Статистически значимые связи отсутствовали между количеством всех исследуемых популяций лимфоцитов и МПК в ПОБК, между CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺ и Z-показателем в ПОБК, между CD22⁺, CD200⁺ и Т-показателем в ПОБК, CD23⁺, CD43⁺ и МПК в ШПОБК. Высокой силы обратная связь по шкале Чеддока обнаружена между

ТАБЛИЦА 2. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХЛЛ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. POPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CLL, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели, $\times 10^9/\text{л}$ Indicators, $\times 10^9/\text{L}$	Группа 2 Group 2 (n = 34)	Группа 3 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.

CD5⁺, CD19⁺ и T-показателем, Z-показателем, МПК в ШПОБК; CD20⁺ и Z-показателем в ШПОБК; CD23⁺, CD43⁺ и T-показателем, Z-показателем в ШПОБК. Обратная связь средней силы зафиксирована между CD20⁺ и T-показателем, МПК в ШПОБК; CD22⁺, CD200⁺ и T-показателем, Z-показателем, МПК в

ШПОБК; CD43⁺ и Z-показателем в ПОБК. Слабой силы обратная связь отмечена между CD5⁺, CD23⁺ и T-показателем, Z-показателем в ПОБК; CD19⁺, CD20⁺, CD43⁺ и T-показателем в ПОБК; CD200⁺ и Z-показателем в ПОБК. Принимая во внимание факт, что при оценке остеопении у данной категории больных с ХЛЛ необходимо ори-

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	T-пок. ШПОБК T-sc. PFN	Z-пок. ШПОБК Z-sc. PFN	МПК ШПОБК BMD PFN	T-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.

ентироваться преимущественно на Т-показатель, можно пренебречь связью между CD200⁺ и Z-показателем в ПОБК. Как видно, наибольшее количество и наиболее сильные связи выявлены между количеством в крови CD5⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD43⁺ и Т-показателем, Z-показателем, МПК в ШПОБК.

Обнаруженные нами взаимосвязи между популяционным спектром лимфоцитов и показателями остеоденситометрии у больных ХЛЛ с признаками остеопении могут быть связаны с изменением функциональной активности опухолевых клеток, что отражается экспрессией соответствующих рецепторов, CD-маркеров, а также их достаточно сложным взаимодействием с клетками микроокружения, в том числе клетками костной ткани. Так, экспрессия CD19⁺ высококонсервативна в большинстве В-клеточных опухолей и ассоциирована с выработкой аутоантител, текущей вирусной или недавней бактериальной инфекцией, лимфаденопатией. По данным ряда исследований, у больных остеопорозом зафиксировано увеличение экспрессии CD19⁺ на лимфоцитах крови, селезенки и костного мозга [7]. Наряду с традиционными маркерами В-лимфоцитов (CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺) для диагностики ХЛЛ в пограничных случаях Международной рабочей группой по ХЛЛ и европейским консенсусом рекомендуется использовать CD43⁺, в частности для дифференциации между ХЛЛ и мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой [11]. CD43⁺ – крупный сиалогликопротеин, экспрессируемый на поверхности большинства гемопоэтических клеток, участвует в реализации межклеточных контактов, передаче сигналов, адгезии и взаимодействии с микробами и паразитами в ходе воспалительного процесса, в регуляции синтеза активных форм кислорода, IFN и TNF α [5]. Провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-11, TNF α , простагландин E2, высвобождаемые клетками ХЛЛ, увеличивают количество преостеокластов и резорбцию костей [9]. IL-1 β индуцирует остеокластогенез, повышая экспрессию RANKL остеобластами, уровень склеростина, опосредует остеокластогенез, вызванный TNF α [10]. TNF α ингибирует экспрессию фактора дифференцировки остеобластов, связанного с Runt-доменом (RUNX2), дифференцировку остеобластов через ингибирование синтеза компонентов внеклеточного матрикса или снижение экспрессии остеокальцина и щелочной фосфатазы, увеличение уровня мРНК остеопонтина [9]. TNF α , высвобождаемый лейкоэмическими клетками, стимулирует остеокластогенез и дифференцировку остеокла-

стов независимо от системы RANKL/RANK, последовательно активируя транскрипционные факторы NF- κ B, c-Fos и NFATc1 [15]. Другие цитокины из клеток ХЛЛ, такие как IL-6 и IL-11, могут способствовать дифференцировке моноцитов и участвовать в избыточной стимуляции остеокластогенеза в отсутствие предварительной стимуляции RANKL.

В то же время дифференцированные остеокласты или их предшественники защищают лейкоэмические В-клетки от апоптоза и стимулируют их пролиферацию, тем самым активно взаимодействуя между собой. Установлена прямая корреляция между уровнем экспрессии RANKL на клетках ХЛЛ и степенью разрушения костной ткани у пациентов с ХЛЛ и в эксперименте на линии мышей с гиперэкспрессией RANK в лимфоцитах, полученных от людей с ХЛЛ [4]. Клетки ХЛЛ могут экспрессировать RANK, который в свою очередь повышает экспрессию RANKL на остеобластах, что приводит к дифференцировке многоядерных остеокластов из миелоидных предшественников, как следствие зрелые остеокласты резорбируют костный матрикс, позволяя опухолевым клеткам расти и мигрировать в тканях [8]. Взаимодействие RANKL-RANK активирует синтез остеокластами факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1, которые стимулируют синтез пептидов паратиреоидного гормона, способствуют росту опухоли, а само взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками костной ткани приводит к формированию порочного круга разрушения костей и роста опухоли.

Выводы

1. У больных с ХЛЛ при наличии признаков остеопении по показателям остеоденситометрии в ПОП, ШПОБК, ПОБК по сравнению с больными ХЛЛ без признаков остеопении наблюдается увеличение количества в крови лимфоцитов с фенотипом CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺.

2. У больных с ХЛЛ признаки остеопении в ШПОБК нарастают по мере увеличения в крови CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺, признаки остеопении в ПОБК нарастают по мере увеличения в крови CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD43⁺; наиболее сильные связи обнаружены между количеством в крови CD5⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD43⁺ и Т-показателем, Z-показателем, МПК в ШПОБК.

Список литературы / References

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., Древал А.В., Дубовицкая Т.А., Дудинская Е.Н., Ершова О.Б., Загородний Н.В., Илюхина О.Б., Канис Дж.А., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Марченкова Л.А., Мельниченко Г.А., Никанкина Л.В., Никитинская О.А., Петряйкин А.В., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Ткачева О.Н., Торопцова Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренева С.В., Якушевская О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии, 2021. Т. 24, № 2. С. 4-47. [Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M., Dreval A.V., Dubovitskaya T.A., Dudinskaya E.N., Ershova O.B., Zagorodniy N.V., Ilyukhina O.B., Kanis J.A., Kryukova I.V., Lesnyak O.M., Mamedova E.O., Marchenkova L.A., Melnichenko G.A., Nikankina L.V., Nikitinskaya O.A., Petryaykin A.V., Pigarova E.A., Rodionova S.S., Rozhinskaya L.Ya., Skripnikova I.A., Tarbaeva N.V., Tkacheva O.N., Toroptsova N.V., Farba L.Ya., Tsoriev T.T., Chernova T.O., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 4-47. (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O.] Moscow: P. HerzenMoscow Research Oncology Institute, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry Of Health of the Russian Federation, 2021. 252 p.
3. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н., Луговская С.А., Мухортова О.В., Османов Е.А., Поддубная И.В., Самойлова О.С., Стадник Е.А., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. 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., Lugovskaya S.A., Mukhortova O.V., Osmanov E.A., Poddubnaya I.V., Samoilova O.S., Stadnik E.A., Falaleeva N.A., Baykov V.V., Kovrigina A.M., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Zh.V., Gevorkyan T.G. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical recommendations. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology*, 2020, no. 22 (3), pp. 24-44. (In Russ.)]
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, Vol. 218, no. 2, e20200517. doi: 10.1084/jem.20200517.
5. Alisson-Silva F., Mantuano N.R., Lopes A.L., Vasconcelos-Dos-Santos A., Vale A.M., Costa M.M., Cannon J.L., Oliveira A.C., Todeschini A.R. CD43 sialoglycoprotein modulates cardiac inflammation and murine susceptibility to Trypanosoma cruzi infection. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, 8628. doi: 10.1038/s41598-019-45138-7.
6. Brander D.M., Oeffinger K.C., Greiner M.A., Dinan M.A. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J. Clin. Oncol.*, 2020, Vol. 38, no. 15 suppl., e24050. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e24050.
7. 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. *Stem Cell Res. Ther.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 146. doi: 10.1186/s13287-020-01657-z.
8. El-Gazzar A., Högl W. Mechanisms of bone fragility: from osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 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 Totero 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. *Cancers (Basel)*, 2022, Vol. 14, no. 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. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2023, Vol. 18, no. 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. *Cancer Med.*, 2021, Vol. 10, no. 13, pp. 4387-4396.
12. Petty L., Stephens D., Sharma A. ODP090 fragility fractures and osteoporosis screening in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Endocr. Soc.*, 2022, Vol. 6, Iss. suppl. 1, pp. A162-A163.
13. Rotbain E.C., Gordon M.J., Vainer N., Frederiksen H., Hjalgrim H., Danilov A.V., Niemann C.U. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: a tool for clinical care and research. *Blood Adv.*, 2022, Vol. 6, no. 8, pp. 2701-2706.
14. Valderrábano R.J., Wu J.Y. Bone and blood interactions in human health and disease. *Bone*, 2019, Vol. 119, pp. 65-70.
15. Yao Z., Getting S.J., Locke I.C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation. *Cells*, 2021, Vol. 11, no. 1, 132. doi: 10.3390/cells11010132.

Авторы:

Осиков М.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; руководитель научного отдела ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Коробкин Е.А. — ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-гематолог ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Федосов А.А. — к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Димов Г.П. — к.м.н., научный сотрудник, заведующий отделением забора, заготовки и хранения гемопоэтических клеток и костного мозга ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Osikov M.V., PhD, MD (Medicine), Head, Pathophysiology Department, South Ural State Medical University; Head, Scientific Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Korobkin E.A., Assistant Professor, Pathophysiology Department, South Ural State Medical University; Hematologist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Fedosov A.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Dimov G.P., PhD (Medicine), Research Associate, Head, Department of Collection, Procurement and Storage of Hematopoietic Cells and Bone Marrow, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation