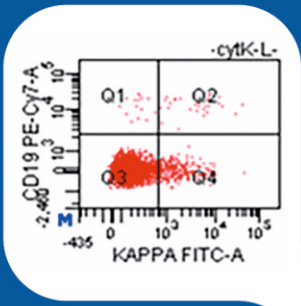
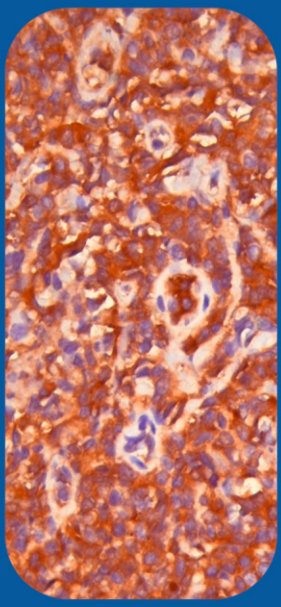
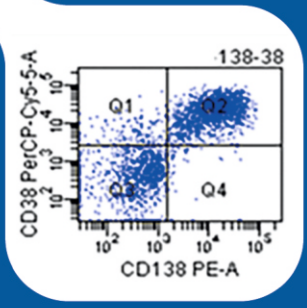
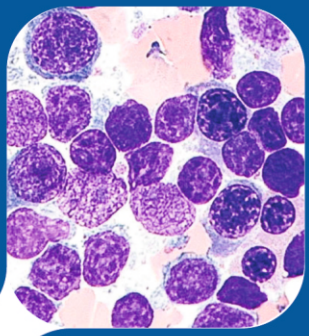


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автономная некоммерческая организация «Научный центр клеточной терапии и гематологии»









2026

С. В. Семочкин, Н. В. Фетисова, С. А. Румянцев

МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автономная некоммерческая организация
«Научный центр клеточной терапии и гематологии»

С. В. Семочкин, Н. В. Фетисова, С. А. Румянцев

МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

Учебное пособие

Санкт-Петербург
Наукоемкие технологии
2026

УДК 616-006.441
ББК 55.621.4
С30

Рецензенты:

И. Л. Давыдкин, д-р мед. наук, профессор;
Т. А. Митина, д-р мед. наук, профессор

С30 Семочкин С. В., Фетисова Н. В., Румянцев С. А. Макроглобулинемия Вальденстрема: учебное пособие / С. В. Семочкин, Н. В. Фетисова, С. А. Румянцев. – СПб.: Наукоемкие технологии, 2026. – 82 с.

ISBN 978-5-00271-072-0

Рекомендовано Координационным советом по образовательной политике ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) в качестве учебного пособия для врачей ординаторов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам ординатуры по специальностям гематология, онкология, клиническая лабораторная диагностика, терапия и общая врачебная практика (семейная медицина).

ISBN 978-5-00271-072-0

© Семочкин С. В., 2026
© Фетисова Н. В., 2026
© Румянцев С. А., 2026

Настоящее учебное пособие посвящено диагностике и терапии макроглобулинемии Вальденстрема. В работе подробно освещаются вопросы дифференциальной диагностики В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, протекающих с секрецией моноклонального парапротеина. Даны представления о патоморфологических и молекулярно-генетических методах верификации диагноза, оценки ответа на терапию и основных подходах к лечению. Пособие содержит подробное описание схем лечения впервые диагностированной и рецидивирующей/рефрактерной макроглобулинемии Вальденстрема. Лечебная тактика представлена в соответствии с текущими Российскими и международными клиническими рекомендациями. Раздел оценочных средств содержит 50 тестовых вопросов и 3 клинические задачи.

Учебное пособие предназначено для врачей ординаторов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования — программам ординатуры по специальностям: по специальностям гематология, онкология, клиническая лабораторная диагностика, терапия и общая врачебная практика (семейная медицина).

Оглавление

Список сокращений 6

Определение болезни 7

Эпидемиология макроглобулинемии Вальденстрема 7

Историческая справка 8

Клинические проявления макроглобулинемии Вальденстрема и вопросы патофизиологии 10

- Криоглобулинемия (тип I) 13
- Криоглобулинемия (тип II) 14

Вопросы диагностики 15

- Морфологическая диагностика лимфоплазмоцитарной лимфомы 15
- Иммунофенотипирование и иммуногистохимическое исследование 16
- Молекулярная диагностика 17
- Цитогенетические находки 19
- Дифференциальная диагностика макроглобулинемии Вальденстрема и множественной миеломы, протекающей с секрецией IgM 19
- Обследование пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема 21
- Определение прогноза пациентов с МВ 23

Подходы к терапии 25

- Показания для начала терапии макроглобулинемии Вальденстрема 25
- Системная терапия макроглобулинемии Вальденстрема 28
- Оценка ответа на проводимое лечение 30

- Демонстрация типичного клинического случая 31
- Отдельные опции, применяемые в терапии впервые диагностированной макроглобулинемии Вальденстрема 36
- Особенности выбора терапии 43
- Лечение рецидивов макроглобулинемии Вальденстрема 44

Список рекомендуемой литературы для дополнительного чтения 46

Материалы для оценки уровня полученных знаний 49

- Тесты с выбором одного правильного ответа 49
- Тесты с множественным выбором правильного ответа 59
- Тестовые задачи 66
- Ответы на тестовые вопросы и задачи 70

Приложение 1. Схемы терапии, рекомендуемые для терапии МВ 74

Приложение 2. Критерии оценки ответа на терапию у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема IWMM (2013) 80

Сведения об авторах 81

Список сокращений

БХА — болезнь холодовых агглютининов

ВБП — выживаемость без прогрессирования

ВД — впервые диагностированная

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны

ЛПЛ — лимфоплазмоцитарная лимфома

МВ — макроглобулинемия Вальденстрема

МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения

МДС — миелодиспластический синдром

ММ — множественная миелома

МО — минимальный ответ (minimal response)

ОВ — общая выживаемость

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз

ОО — частота общего ответа (overall rate response)

ОхЧО — очень хороший частичный ответ (very good partial response)

ПБ — прогрессия (progression disease)

ПО — полный ответ (complete response)

ПЦР — полимеразная цепная реакция

Р/Р — рецидивирующая и/или рефрактерная

СБ — стабилизация (stable disease)

СБН — синдром Бинг-Нила

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СЛЦ — свободные легкие цепи иммуноглобулина

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЧО — частичный ответ (partial response)

BTK — тирозинкиназа Брутона (англ. Bruton tyrosine kinase)

ICC — Международная консенсусная классификация (International Consensus Classification)

Определение болезни

В соответствии с классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (2022) под макроглобулинемией Вальденстрема (МВ) понимают заболевание, сочетающее поражение костного мозга лимфоплазмоцитарной лимфомой (ЛПЛ) и секрецию моноклонального иммуноглобулина М (IgM). Приблизительно в 5% случаев при ЛПЛ может наблюдаться продукция IgA или IgG, но под традиционное определение МВ эта патология не подпадает. Заболевание протекает с гепатомегалией (20%), спленомегалией (15%) и лимфаденопатией (15%). Самым частым симптомом МВ является слабость, ассоциируемая с анемией и опухолевой интоксикацией. Анемия, как правило, нетяжелая со средней концентрацией гемоглобина около 100 г/л. Многие пациенты, формально соответствующие критериям МВ, не нуждаются в терапии, поскольку никаких жалоб не предъявляют, то есть считаются носителями бессимптомной (тлеющей) МВ. Практически у всех пациентов с МВ можно также проследить дозлокачественную стадию — моноклональную гаммапатию неясного значения, протекающую с секрецией IgM (IgM–МГНЗ).

Эпидемиология макроглобулинемии Вальденстрема

Средний возраст больных на момент постановки диагноза МВ составляет 65 лет. Несколько чаще болеют мужчины. Точных сведений по эпидемиологии МВ в России нет. По общемировым данным за последние 50 лет не произошло никаких изменений в заболеваемости и демографии пациентов с МВ. В то же время общая выживаемость (ОВ) пациентов с МВ

значительно улучшилась. По данным эпидемиологического регистра SEER (США), 5-летняя ОВ увеличилась с 47,8% в начале 1980-х годов до 69,4% в период после 2010 года, причем снизилась смертность как от причин, непосредственно связанных с МВ, так и от других, типичных для пожилого возраста. Медиана ОВ пациентов МВ моложе 70 лет превышает 10 лет, для пациентов 70–79 лет она составляет 7 лет, а для лиц ≥ 80 лет — около 4 лет. Причины смерти пациентов до 65 лет чаще всего не связаны с МВ.

Историческая справка

В 1944 году шведский врач Ян Вальденстрем описал двух пациентов с носовыми и десневыми кровотечениями, лимфаденопатией, нормохромной анемией, тромбоцитопенией, гипоальбуминемией, высоким СОЭ и инфильтрацией костного мозга лимфоидными клетками. У пациентов наблюдались длительные кровотечения после биопсии лимфатических узлов и аспирации костного мозга. Патология явно отличалась от множественной миеломы (ММ), поскольку на рентгенограммах отсутствовали характерные для неё костные поражения. Кроме того, в костном мозге преобладали лимфоидные клетки разной степени зрелости, а не плазматические клетки, как при ММ. Также характерной особенностью мазков крови и костного мозга было их довольно низкое качество, что, по мнению Вальденстрема, могло быть связано с большим количеством белка и чрезмерной вязкостью крови. У одного из больных сыворотка при охлаждении до +7 °С превращалась в гель, что говорит о присутствии криоглобулина. В крови обоих пациентов было обнаружено аномально большое количество крупного гомогенного глобулина с молекулярной массой

около 1000 кДа. Доктор Вальденстрем предположил, что этот белок является одной гигантской молекулой, а не скоплением более мелких молекул глобулина. Первоначальное описание МВ по сей день остается актуальным. Кровоточивость слизистых и продолжительные кровотечения после биопсии объясняются опсонизацией тромбоцитов и связыванием моноклональным иммуноглобулином факторов свертывания, а нормохромная анемия — увеличением объема циркулирующей плазмы и подавлением эритропоэза в костном мозге. Криоглобулины класса IgM (тип I), которые, по всей видимости, имели место у одного из описанных пациентов, можно обнаружить в 15% случаев МВ. Поражения костей встречаются не более, чем в 2% случаев МВ, а у пациентов с ММ в 75–80% случаев. И, наконец, более поздние иммунологические и молекулярно-генетические исследования подтвердили морфологические наблюдения Вальденстрема о том, что опухолевые В-клетки при МВ находятся на более ранних стадиях дифференцировки, чем зрелые плазматические клетки при ММ.

Jan Gosta Waldenström родился 17 апреля 1906 г. в семье врачей в столице Швеции в Стокгольме (рис. 1). За свою долгую и выдающуюся карьеру в академической медицине он внес существенный вклад в понимание таких заболеваний, как порфирия, гемосидероз, макроглобулинемия и моноклональные гаммапатии.

В 1947 г. он становится профессором теоретической медицины Университета Упсалы, старинного города в 70 км к северу от Стокгольма, а через 3 года профессором Лундского университета и главным врачом общеклинической больницы в г. Мальмё на юге Швеции. Он был членом Наци-

ональной академии наук США, Французской академии наук, почетным членом Королевского медицинского общества в Лондоне и обладателем почетных степеней университетов Оксфорда, Фрайбурга, Осло, Парижа, Дублина, Майнца, Лондона, Инсбрука и Пуатье. Ян Вальденстрем умер 1 декабря 1996 года в возрасте 90 лет, став образцом для подражания и примером служения клинической медицине для будущих поколений врачей.

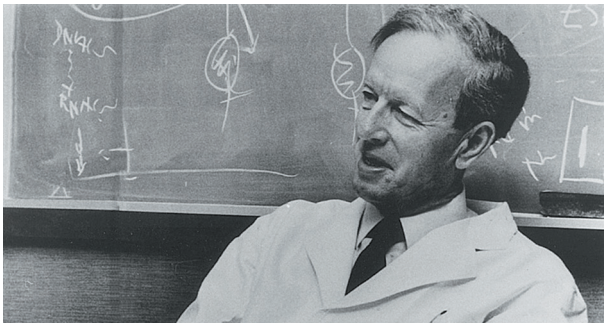


Рисунок 1. Профессор Ян Вальденстрем в клинике Корнеллского Университета в Нью-Йорке (США, 1963) [Kyle RA, Anderson KC. Blood. 1997;89(12):4245-7].

Клинические проявления макроглобулинемии Вальденстрема и вопросы патофизиологии

Большинство симптомов, характерных для МВ, связаны непосредственно с секрецией моноклонального парапротеина IgM (табл. 1).

Таблица 1. Основные патологические состояния и клинические проявления, характерные для макроглобулинемии Вальденстрема

Патология	Клинические проявления
Инфильтрация органов и тканей клетками ЛПЛ	Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, В-симптомы (неинфекционная лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела)

Синдром гипервязкости	Головные боли, мнестические нарушения, ухудшение зрения, кровоизлияния в сетчатку, судороги ног, носовые кровотечения, внутричерепное кровоизлияние
Периферическая нейропатия	Сенсомоторная нейропатии с болью и без таковой, атаксическая походка, двусторонний парез стопы
Криоглобулинемия (тип I)	Синдром Рейно, акроцианоз, язвы, пурпура, холодовая крапивница
Криоглобулинемия (тип II)	Пурпура, артралгии, криоглобулинемический нефрит, сенсомоторная нейропатия, системный васкулит
Вторичная болезнь холодовых агглютининов (БХА)	Гемолитическая анемия, синдром Рейно, акроцианоз, сетчатое ливедо
Отложение IgM в тканях в виде неамилоидных аггрегатов	Кожа (буллезная болезнь кожи, папулы, синдром Шницлера), желудочно-кишечный тракт (диарея, мальабсорбция, кровотечение), почки (протеинурия, болезнь депозитов легких цепей иммуноглобулина)
AL-амилоидоз	Утомляемость, потеря массы тела, отеки, периорбитальная пурпура, гепатомегалия, макроглоссия, дисфункция сердца, почек, печени, периферических сенсорных и вегетативных нервов
Синдром Бинг-Нила	Головные боли, судороги, параличи черепно-мозговых нервов, слабость в конечностях, атипичная нейропатия

Поверхностный IgM присутствует на В-клетках, и его основная функция заключается в контроле активации этих клеток. Антитела класса IgM вырабатываются в самом начале гуморального иммунного ответа, ещё до возникновения соматических гипермутаций в В-клетках. Для того, чтобы компенсировать низкую аффинность получаемых моно-

меров, они собираются в олигомеры IgM (рис. 2). Множественные антигенсвязывающие локусы IgM обеспечивают высокую общую авидность антитела. Это позволяет IgM улавливать даже следовые количества инфекционного агента и, соответственно, осуществлять их опсонизацию, способствуя тем самым распознаванию фагоцитами. Кроме того, сложная структура IgM делает его особенно эффективным в активации системы комплемента.

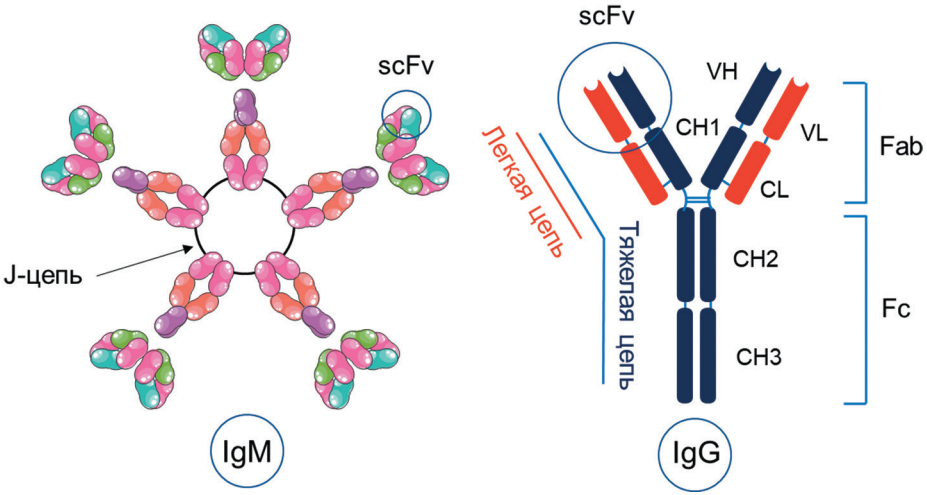


Рис. 2. Схематическое изображение IgM и IgG. Сывороточный IgM представляет собой пентамер, состоящий из пяти радиально располагающихся структурных единиц, подобных IgG

Примечание: Fab (fragment antigen-binding) — фрагмент иммуноглобулина, отвечающий за связыванием антитела с антигеном; scFv (single-chain variable fragment) — одноцепочечный вариабельный фрагмент; Fc (fragment crystallizable region) — кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина. Тяжелые цепи IgG обозначены синим цветом (H), легкие — красным (L).

Молекула IgM состоит из 5, реже из 6 субъединиц, каждая из которых содержит 2 тяжелые μ-цепи и 2 легкие цепи (каппа или лямбда), связанные в единое целое дис-

ульфидными мостиками (J-цепь). Структурно отдельные субъединицы IgM аналогичны молекуле IgG. За непосредственное распознавание антигена отвечает одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), объединяющий вариабельные области тяжелой (VH) и легкой цепей (VL) иммуноглобулина и входящий в состав антигенсвязывающего фрагмента (Fab).

За счет своего большого размера IgM он не может хорошо диффундировать в интерстициальное пространство и в основном обнаруживается в сыворотке. Именно с физическими свойствами IgM связывают специфичные для МВ синдром гипервязкости, периферическую нейропатию, гемолитическую анемию и аутоиммунный васкулит.

Криоглобулинемия (тип I)

Приблизительно у 20% пациентов МВ моноклональный IgM ведет себя как криоглобулин (тип I). Клинические проявления криоглобулинемии I типа возникают у 5% пациентов и появляются при достижении индивидуального порога концентрации моноклонального Ig M. Этот порог может сильно варьировать у отдельных пациентов. Симптомы возникают в результате нарушения кровотока в мелких сосудах и включают синдром Рейно, акроцианоз и некроз анатомических областей, подверженных воздействию холода (кончик носа, уши, пальцы рук и ног), возникновение венозных трофических язв, пурпуры и холодовой крапивницы (Рис. 3). Могут возникать почечные нарушения, но они встречаются нечасто. Плазмаферез и плазмообмен являются эффективными методами лечения этого состояния.



Рисунок 3. Проявления криоглобулинемии (тип I) у пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, возникшие после переохлаждения (наблюдение авторов)

Криоглобулинемия (тип II)

Это смешанная криоглобулинемия, содержащая в составе криопреципитата моноклональный IgM и поликлональный IgG. Криоглобулины в данном случае представляют собой аутоантитела класса IgM с активностью ревматоидного фактора, способного связывать какое-либо другое антитело класса IgG. Результатом этого является образование иммунных комплексов. Способность к криопреципитации обусловлена размером и ограниченной растворимостью иммунного комплекса IgM-IgG. Системный васкулит, характерный для этого заболевания, вызван отложением иммунных комплексов на стенках мелких сосудов с последующей активацией каскада системы комплемента. Большинство пациентов со смешанной криоглобулинемией (тип II) инфицированы вирусом гепатита С, который считается пусковым фактором данного осложнения. Клиническими проявлениями смешанной криоглобулинемии являются пурпура, артралгии, слабость, поражение печени, почек (криоглобулинемический гломерулонефрит), периферическая нейропатия и распространенный васкулит. Тяжесть васкулита не коррелирует с уровнем криоглобулинов или комплемента, а значение имеет температурная точка, при которой происходит преципитация иммунных комплексов.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Морфологическая диагностика лимфоплазмоцитарной лимфомы

В соответствии с определением ВОЗ (2022) под ЛПЛ понимают опухоль, состоящую из малых В-лимфоцитов, плазмоцитоидных лимфоцитов и плазматических клеток, которая не соответствует диагностическим критериям других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. В большинстве случаев ЛПЛ поражает костный мозг, реже селезенку, лимфатические узлы и периферическую кровь. Возможно вовлечение экстранодальных органов.

Лимфоплазмоцитарные инфильтраты в гистологических препаратах костного мозга могут характеризоваться узловым, интерстициальным или диффузным типом роста. Согласно ВОЗ, опухолевые лимфоплазмоцитарные инфильтраты при ЛПЛ должны занимать не менее 10% исследованного костного мозга. Это пороговое значение не однозначно и периодически вызывает споры. В частности, данное требование противоречит определению, предложенному на Международном семинаре по МВ еще в 2003 году, согласно которому допустимо диагностировать ЛПЛ при поражении <10% костного мозга. Чтобы разрешить очевидное противоречие, в Международной консенсусной классификации (ICC, 2022) было определено, что диагноз ЛПЛ может быть установлен в случаях с патологическими агрегатами клональных В-лимфоцитов и плазматических клеток в костном мозге, даже если они занимают <10%

площади трепанобиоптата. В ситуации, когда неясно, являются лимфоидные агрегаты реактивными или опухолевыми, наиболее подходящим диагнозом будет МГНЗ типа IgM. В лимфатических узлах в классических случаях ЛПЛ наблюдается частичное сохранение гистологической архитектуры с участками монотонной диффузной инфильтрации малыми лимфоцитами со зрелым хроматином, скудной цитоплазмой и относительно небольшим количеством плазмоцитоидных лимфоцитов и плазматических клеток. В плазматических клетках могут присутствовать PAS-положительные включения, содержащие моноклональный иммуноглобулин в виде телец Русселя в цитоплазме и телец Датчера в ядрах. Иногда может наблюдаться почти полное стирание нормальной архитектуры лимфатического узла.

Иммунофенотипирование и иммуногистохимическое исследование

Для ЛПЛ характерен относительно неспецифический иммунофенотип, частично совпадающий с таковым других В-клеточных опухолей. Определяющей является экспрессия на опухолевых клетках молекул CD19+, CD20+ и sIgM+. Наибольшие трудности вызывает дифференциальный диагноз с лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ). Как правило, экспрессия CD5, CD10 и CD23 при ЛПЛ отсутствует, однако ее наличие не исключает диагноз. Часто лимфоциты являются CD25+ и CD38+. В отличие от множественной миеломы (ММ), плазматические клетки при ЛПЛ позитивны по CD19 и отрицательны по CD56. Отличить ЛПЛ от ЛМЗ позволяет отсутствие экспрессии IRTA1 и CD180, но это также не абсолютно.

Молекулярная диагностика

При подозрении на ЛПЛ настоятельно рекомендуется молекулярный анализ мутаций в гене *MYD88* и желательно в *CXCR4*. Мутации в гене *MYD88* в домене TIR (3p22.2) обнаруживаются в >90% случаев ЛПЛ. В основном это L265P, но возможны другие точечные нуклеотидные замены. Небольшой процент случаев ЛПЛ протекает с геном *MYD88* дикого типа и альтернативными мутациями, расположенными в сигнальном пути NF-kB уже после белка MYD88. На сегодняшний день нет достаточных оснований считать случаи ЛПЛ с *MYD88* дикого типа как отдельный вариант болезни. При этом около 10% случаев ЛМЗ также несут мутации в гене *MYD88*. Влияние статуса гена *MYD88* на ОВ при МВ однозначно не определено. Имеются данные, что мутации в гене *MYD88* несут риск трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Мутации в гене *CXCR4* (WHIM) обнаруживаются в 20–29% случаев ЛПЛ, что часто ассоциируется с клинически выраженным синдромом гипервязкости и худшим ответом на ингибитор тирозинкиназы Брутона — ибрутиниб (табл. 2). Мутация в гене *CXCR4* ассоциируется с короткой выживаемостью пациентов, не получавших лечение.

Таблица 2. Ответ на ибрутиниб пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема в соответствии с мутационным статусом генов MYD88 и CXCR4

Ответ (%)	*MYD88*^{mut} *CXCR4*^{wild}	*MYD88*^{mut} *CXCR4*^{mut}	*MYD88*^{wild} *CXCR4*^{wild}	P=
N	36	21	5	
Общий	100	85,7	60	0,005
Большой	91,7	61,9	0	<0,001

Примечания: mut — мутированный, wild — дикий тип.

Для выявления мутаций в генах *MYD88* и *CXCR4* следует использовать методы, чувствительность которых позволяет обнаружить не менее 1–2% соответствующих клеток, например, аллель-специфическую ПЦР, цифровую капельную ПЦР или секвенирование нового поколения (NGS). Для анализа следует брать аспират костного мозга, поскольку при исследовании образцов периферической крови слишком высока вероятность получения ложноотрицательных результатов.

Мутация в гене *MYD88* (L265P) специфична как для МВ, так и для IgM-МГНЗ и поэтому не может считаться показателем, помогающим дифференцировать эти состояния. Помимо МВ, такую же мутацию в гене *MYD88* (L265P) можно обнаружить при ЛМЗ селезенки, MALT-лимфоме и AL-амилоидозе, связанным с IgM (табл. 3). При этом *MYD88* (L265P) никогда не диагностируется при ММ, протекающей с секрецией моноклонального IgM.

Таблица 3. Частота выявления мутации гена MYD88 (L265P) при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях

Патология	Частота, %
Макроглобулинемия Вальденстрема	67–100
IgM-МГНЗ	10–87
MALT-лимфома	0–9
Лимфома маргинальной зоны	0–21
Множественная миелома, включая IgM	0
Хронический лимфолейкоз	0–43

Примечания: МГНЗ — моноклональная гаммапатия неясного значения, MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) — мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань. Анализ включал данные 1664 пациентов.

Цитогенетические находки

Приблизительно у трети больных с МВ выявляется del6q. Это единственная хромосомная аберрация, которая относительно специфична для МВ. Чаще всего при МВ в разных сочетаниях наблюдаются утраты хромосом 17, 18, 19, 20, 21, 22, X и Y, трисомии хромосом 3, 4, 12 и 18, а также del11p, del13q и del17p. В 15% случаев выявляется комплексный кариотип.

Дифференциальная диагностика макроглобулинемии Вальденстрема и множественной миеломы, протекающей с секрецией IgM

Множественная миелома, протекающая с секрецией моноклонального IgM (IgM-ММ) — это редкий вариант, составляющий не более 1% всех случаев этого заболевания. Основные отличия обсуждаемых патологий суммируются в таблице 3.

Таблица 3. Сравнение диагностических признаков IgM-ММ и МВ

Признаки	IgM-ММ	МВ
Субстрат опухоли	Плазматические клетки	Лимфоциты, плазматические клетки, переходные формы
Иммунофенотип	CD38+, CD138+ CD20–, CD19–, CD79a+, CD56+, Cyclin D1+, CD117–	CD138–, CD19+, CD20+, CD22+, CD23–, CD5–, CD10–
t(11;14) / активация циклина D1	80–88%	0%

MYD88 (L265P)	0%	85-93%
Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия	нет	да
Литическое поражение костей, гиперкальциемия	да	<2% случаев
Иммунологические осложнения	нет	Периферическая нейропатия, болезнь холодовых агглютининов, криоглобулинемия I и II типа
Клиническое течение	Агрессивное	Индолентное

При IgM–ММ выявляется ген *MYD88* дикого типа, а для МВ характерна мутация с заменой L265P. В большинстве случаев IgM–ММ выявляется транслокация (11;14)(q13; q32) или другие цитогенетические аномалии, типичные для ММ. Цитогенетические находки при МВ редки и неспецифичны. Наиболее часто выявляемой аберрацией является del6q21–22 (21–55%). Относительно характерны для МВ трисомии хромосом 4, 5, 12 и 14, моносомия хромосомы 8, del13q, del17p и del20q. Транслокации с вовлечением локуса IgH (14q32) характерны для ММ и не встречаются при МВ. Ключевыми клиническими признаками ММ являются наличие очагов остеолизиса, а для МВ типична лимфоаденопатия, гепато- и спленомегалия. Однако в литературе описаны редкие случаи МВ с поражением костей. В плане иммунофенотипических особенностей следует отметить высокую экспрессию CD138 и цитоплазматического иммуноглобулина (cIgM) при IgM–ММ в противоположность экспрессии CD20 при МВ.

Обследование пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема

Рекомендуемые диагностические тесты при подозрении на МВ в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2024) представлены в таблице 4.

Таблица 4. План обследования пациентов с МВ перед проведением 1-й линии терапии

Диагностические тесты
Общий и биохимический анализы крови с определением β2-микроглобулина и ЛДГ сыворотки, общий анализ мочи
Электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией
Миелограмма и трепанобиопсия костного мозга с проведением иммуногистохимического исследования или иммунофенотипирования аспирата костного мозга
Поиск мутации в гене *MYD88* (L265P) в аспирате костного мозга с помощью ПЦР
Исследование вязкости крови
Рентгенография или КТ костей скелета
Рентгенография в 2-х проекциях или КТ органов грудной клетки
УЗИ периферических лимфатических узлов
КТ или УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства
ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ (желательно) вместо КТ исследований
Коагулограмма
Осмотр глазного дна (обязательно при концентрации IgM ≥30 г/л)
Серологические тесты на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ
При необходимости: прямая проба Кумбса, исследование криоглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, ЭхоКГ, определение NT-proBNT и окрашивание таргетных тканей на амилоид красителем Конго красный

При обследовании больных следует учитывать ряд технических особенностей — табл. 5.

Таблица 5. Технические рекомендации Европейского консорциума по макроглобулинемии Вальденстрема (2023)

Практические рекомендации
Биопсия костного мозга является обязательной и особенно информативна для дифференциальной диагностики МВ со случаями ЛМЗ с секрецией IgM и мутацией в гене *MYD88* (L265P)
Для проведения иммунофенотипирования, цитогенетических и молекулярных исследований требуется не менее 12–20 мл аспирата костного мозга
Для оценки размера опухолевого клона и исключения других В-клеточных ЛПЗ и плазмоклеточных дискразий следует выполнять иммунофенотипирование на нативном аспирате костного мозга
Оценка мутации в гене *MYD88* (L265P) обязательна при диагностике МВ и связанных заболеваний и должна проводиться на образцах костного мозга с использованием высокочувствительных технологий ПЦР
Выделение CD19+ клеток для анализа состояния в гене *MYD88* (L265P) методом ПЦР не требуется
Анализ мутации в гене *MYD88* (L265P) в образцах ДНК периферической крови не рекомендуется ввиду низкой чувствительности
Если вероятность диагноза МВ велика, но мутация в гене *MYD88* (L265P) не обнаружена, следует выполнить полный анализ гена *MYD88* с помощью секвенирования по Сэнгеру или NGS на CD19+ клетках, выделенных с помощью иммуномагнитной селекции
Анализ мутаций в гене *CXCR4* не считается обязательным для всех пациентов с МВ, однако, данные будут полезны при планировании терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона
FISH с зондами для 6q21-25 и TP53/del17p следует выполнять на предварительно выделенных CD19+ клетках костного мозга для повышения чувствительности тестов
Альтернативные образцы других тканей (периферическая кровь, лимфатические узлы, спинномозговая, плевральная и перитонеальная жидкость) могут быть использованы для диагностики при достаточном количестве в них опухолевых клеток

Определение прогноза пациентов с МВ

В настоящее время определение групп риска рекомендуется проводить с помощью обновленной шкалы Revised International Prognostic Score System for Waldenström's macroglobulinemia (rIPSS-WM, 2019). Данная система учитывает 4 прогностических фактора, дающих заданное количество баллов к общей сумме, определяющей группу риска (таблица 6).

Таблица 6. Группы риска в соответствии со шкалой rIPSS-WM

Факторы	Баллы
Возраст <65 лет	0
Возраст 65–75 лет	1
Возраст >75 лет	2
β2-МГ >4 мг/л	1
ЛДГ >250 ед./л	1
Альбумин <35 г/л	1

Сумма	Риск	% больных	10-летняя ОВ, %
0	Очень низкий	13	84
1	Низкий	33,5	59
2	Промежуточный	25,5	37
3	Высокий	16	19
4	Очень высокий	12	9
5			

Примечание: β2-МГ — β2-микроглобулин; ОВ — общая выживаемость.

Группа риска по rIPSS-WM имеет отношение только к пациентам с МВ, начинающим терапию 1-й линии, и в последующем не пересматривается на протяжении жизни конкретного пациента. Повторные измерения β2-микроглобулина не требуются и не используются для оценки ответа на проводимую терапию, точно так же, как и при ММ. Исходя из количества набранных пациентом баллов, можно спрогнозировать ОВ (рис. 4).

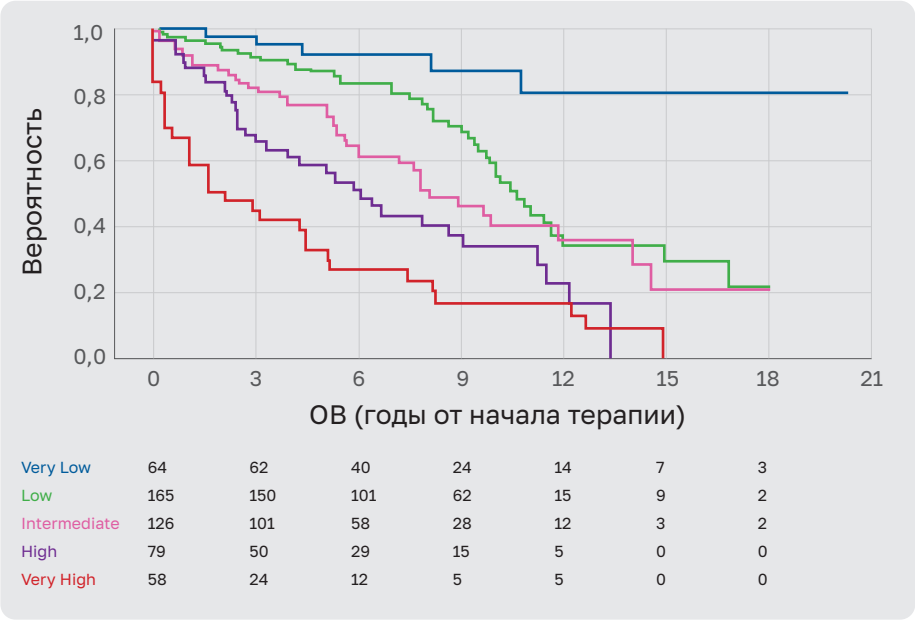


Рисунок 4. Общая выживаемость пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема в соответствии с прогностической группой шкалы rIPSS-WM

Поскольку у большинства пациентов дебют болезни носит индолентный характер и часто это весьма пожилые люди, то почти половина причин смерти не связана непосредственно с МВ. Анализ выживаемости показал, что 40% пациентов старше 75 лет умирают от других заболеваний. В частности, для пациентов с МВ риск возникновения конкурирующей злокачественной опухоли превышает таковой в общей популяции в 1,69 раза (p=0,002). Чаще всего это диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), миелодиспластический синдром (МДС), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и опухоли ЦНС. Вторичные миелоидные неоплазии, связанные с терапией, встречаются у 2,7% пациентов.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Показания для начала терапии макроглобулинемии Вальденстрема

Шкала rIPSS-WM не предназначена для определения показаний к началу терапии. Начинать лечение или продолжать наблюдение — это исключительно клиническое решение. Приблизительно у четверти пациентов диагноз МВ устанавливается на бессимптомной стадии (тлеющая МВ), не требующей лечения. В среднем признаки прогрессии у них возникнут через 5–10 лет. В таблице 7 приведены общепринятые показания к началу терапии и частота их встречаемости по данным наблюдательных исследований.

Таблица 7. Показания к началу терапии макроглобулинемии Вальденстрема

Признаки*	Частота, %
Анемия и другие цитопении	42
B-симптомы (лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела)	25
Симптомы гипервязкости	17
Нейропатия	12
AL-амилоидоз, связанный с IgM	1,5
Криоглобулинемия	1,3
Вторичная болезнь холодовых агглютининов (вБХА)	0,6
Другие проявления, включая гепатомегалию, спленомегалию, лимфаденопатию (>5 см) и поражение почек, связанное с МВ	0,6

Примечание: *большинство пациентов имеют сразу несколько определяющих признаков.

Для принятия решения о начале терапии требуется клиническая оценка симптомов, а уровень моноклонального IgM сам по себе решающего значения не имеет. Тем не менее, большинство экспертов сходятся во мнении, что экстремально высокий уровень IgM, превышающий 60 г/л, даже при отсутствии клинических симптомов также должен рассматриваться как показание к началу лечения.

Чтобы упростить принятия решения применительно к бессимптомной МВ, специалисты Dana-Farber Cancer Institute (США) предложили шкалу, учитывающую степень опухолевой инфильтрации костного мозга, концентрацию IgM, β2-микроглобулина и альбумина сыворотки. С помощью данной методики пациенты делятся на 3 группы с медианой времени до развития симптоматического заболевания от 1,8 до 9,2 года (табл. 8).

Таблица 8. Оценка рисков для пациентов с бессимптомной МВ

Расчет риска бессимптомной МВ	Риск	Медиана времени до прогрессии, лет	Периодичность наблюдения, мес
• Объем поражения костного мозга, % • IgM сыворотки, мг/дл • β2-МГ, мг/л • Альбумин, г/дл	Низкий	9,2	12
	Промежуточный	4,8	6
	Высокий	1,8	3

Примечание: β2-МГ – β2-микроглобулин.

Калькулятор для расчета риска начала прогрессирования для бессимптомной МВ доступен онлайн http://www.awmrisk.com/.

За пациентами с высоким риском раннего прогрессирования требуется тщательное наблюдение. Как минимум, каждые 3 мес. их должен осматривать гематолог и определять дальнейшую тактику. Объем обследования в рамках динамического наблюдения должен включать общий и развернутый биохимический анализы крови, иммунохимическое исследование белков крови и мочи и определение иммуноглобулинов сыворотки.

МВ достаточно гетерогенна по своему клиническому течению. Часть пациентов может иметь весьма высокий уровень IgM и значимую инфильтрацию костного мозга, но при этом не нуждаться в терапии, не имея проявлений клинических симптомов. Другие пациенты, напротив, при низком уровне моноклонального IgM и минимальной инфильтрации костного мозга могут нуждаться в начале терапии вследствие развития осложнений, связанных с секрецией моноклонального Ig M. Схема классификации МВ и связанных с ней состояний в соответствии с рекомендациями Европейского консорциума по МВ (2023) представлена в таблице 9.

Таблица 9. Определение состояний, связанных с продукцией моноклонального IgM

Патология	Секреция IgM	Симптомы, обусловленные объемом опухолевого поражения (аденопатия, анемия и др.)	Инфильтрация костного мозга >10%*	Осложнения, связанные с секрецией IgM
МГНЗ (тип IgM)	да	нет	нет	нет
Тлеющая МВ	да	нет	да	нет

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ)	да	да	да	возможно
МВ с осложнениями, связанными с секрецией IgM (болезнь холодовых агглютининов, криоглобулинемия, AL-амилоидоз и др.)	да	нет	возможно	да

Примечания: МГНЗ — моноклональная гаммапатия неясного значения; *в соответствии с Международной консенсусной классификации (ICC 2022) МВ может диагностироваться при инфильтрации костного мозга <10%.

Системная терапия макроглобулинемии Вальденстрема

При наличии клинических проявлений синдрома гипервязкости или, если предполагается применение схем с включением ритуксимаба у пациентов с уровнем IgM ≥40 г/л, лечение следует начинать с плазмафереза. В большинстве случаев выполняют 1–3 процедуры плазмафереза для снижения концентрации IgM на 30–60%. Эффект носит кратковременный характер, не превышающий 4–5 недель в связи с чем системное лечение не следует откладывать.

Основные терапевтические опции, одобренные для лечения МВ, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Выбор терапии впервые диагностированной макроглобулинемии Вальденстрема

Опции терапии	РКР 2024	NCCN v1.2026	BSH 2021
Ритуксимаб плюс химиотерапия	• RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон) • RCP (ритуксимаб, циклофосфамид, преднизолон) • RBBD (ритуксимаб, бендамустин, бортезомиб, дексаметазон) • R-EPOCH/R-BAC (ротирующие курсы) + ибрутиниб ± венетоклакс	• RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон) + бортезомиб • RCP (ритуксимаб, циклофосфамид, преднизолон)	• RCP (ритуксимаб, циклофосфамид, преднизолон)
Бендамустин	• BR (бендамустин, ритуксимаб)	• BR (бендамустин, ритуксимаб)	• BR (бендамустин, ритуксимаб)
Ингибиторы протеасомы	• BDR (бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб)	• BDR (бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб) • KRD (карфилзомиб, ритуксимаб, дексаметазон) • IxaRD (иксазомиб, ритуксимаб, дексаметазон)	• BCR (бортезомиб, циклофосфамид, ритуксимаб)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона	• Ибрутиниб ± Ритуксимаб • Акалабрутиниб • Занубрутиниб	• Ибрутиниб ± Ритуксимаб • Акалабрутиниб • Занубрутиниб	• Ибрутиниб ± ритуксимаб • Занубрутиниб • Акалабрутиниб
Аналоги пурина	• FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб)	Нет	Нет
Монотерапия для пожилых и ослабленных пациентов	• Ритуксимаб • Хлорамбуцил ± преднизолон	• Ритуксимаб • Бендамустин	• Ритуксимаб • Хлорамбуцил
Поддерживающая терапия ритуксимабом	Допускается (по 375 мг/м^2 каждые 3 месяца в течение 2 лет)	Не рекомендуется	Не рекомендуется

Примечание: РКР — Российские клинические рекомендации; NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Национальная Комплексная Онкологическая Сеть США, BSH (British Society for Haematology) — Британская Гематологическая Ассоциация; * схемы, выделенные жирным шрифтом, обозначены на оригинальных блок-схемах как приоритетные.

Оценка ответа на проводимое лечение

Критерии ответа на терапию представлены в таблице 11.

Таблица 11. Обновленные критерии ответа, принятые на 6-м Международном симпозиуме по МВ (2013)

Ответ	Определение (все критерии должны выполняться)
ПО	• Отсутствие секреции моноклонального парапротеина IgM по данным иммунохимии в 2-х последовательных измерениях • Нормальный уровень IgM в сыворотке • Полное разрешение лимфаденопатии и спленомегалии (если они имели место до лечения) • Нормальная морфология костного мозга по данным миелограммы и трепанобиопсии
ОхЧО	• Моноклональный IgM по-прежнему обнаруживается • Снижение концентрации IgM в сыворотке по сравнению с исходным значением ≥90% • Уменьшение лимфаденопатии и спленомегалии (если они имели место до лечения) • Нет новых признаков или симптомов активной болезни
ЧО	• Моноклональный IgM обнаруживается • Снижение концентрации IgM в сыворотке по сравнению с исходным значением ≥50%, но <90% • Уменьшение лимфаденопатии и спленомегалии (если они имели место до лечения) • Нет новых признаков или симптомов активной болезни
МО	• Моноклональный IgM обнаруживается • Снижение концентрации IgM в сыворотке по сравнению с исходным значением ≥25%, но <50% • Нет новых признаков или симптомов активной болезни
СБ	• Моноклональный IgM обнаруживается • Снижение или увеличение концентрации IgM в сыворотке по сравнению с исходным значением <25% • Нет прогрессии по лимфаденопатии и спленомегалии • Нет новых признаков или симптомов активной болезни
ПБ	• Повышение концентрации IgM в сыворотке по сравнению с исходным значением ≥25% ИЛИ • Признаки клинической прогрессии

Сокращения: ПО — полный ответ, ОхЧО — очень хороший частичный ответ, ЧО — частичный ответ, МО — минимальный ответ, СБ — стабилизация, ПБ — прогрессия болезни.

Под **общим ответом** (ОО) подразумевают минимальный ответ (МО) и все варианты более глубокого ответа, а под **большим ответом** — все ответы, начиная с частичного (ЧО).

Основным параметром, по которому оценивают ответ при МВ, является динамика секреции моноклонального IgM. Важно, что между концентрацией IgM и реакцией со стороны костного мозга могут быть существенные расхождения. В связи с этим выполнение биопсии костного мозга требуется лишь для подтверждения полного ответа (ПО). Исследование концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки при МВ, в отличие от ММ, не рекомендуется вовсе.

В конце данного учебного пособия представлена адаптированная схема оценки ответа на лечения (приложение №2).

Демонстрация типичного клинического случая

Мужчина 47 лет предъявляет жалобы на головные боли, не проходящие после приема нестероидных анальгетиков, утомляемость, носовые и десневые кровотечения, эпизоды нарушения сознания и появление высыпаний на коже нижних конечностей. Считает себя больным около 2 лет. Обследован в поликлинике по месту жительства. В общем анализе крови обращала на себя внимание анемия (Hb 87 г/л) и ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 46 мм/ч. По данным УЗИ — спленомегалия (145 х 96 мм). Направлен на консультацию к гематологу.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Больной контактен. В пространстве

и времени ориентирован. Правильного телосложения. Нормального питания. На коже нижних конечностей в области голеней и голеностопного сустава с переходом на стопы видна сливная пятнистая сыпь с мраморным оттенком и шелушением кожных элементов (рис. 5).



Рис. 5. Клиническая картина поражения кожи голеней и стоп

Видимые слизистые без особенностей. Язык влажный, чистый. Костно-мышечная система развита правильно. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Область сердца не изменена. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений 85 уд/мин. Артериальное давление 135/87 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий и безболезненный во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень пальпируется и выступает на 2 см из-под края реберной дуги, безболезненна. Селезенка +6 см. Дизурических расстройств нет. Симптом поколачивания отрицательный.

Выполнено обследование:

- **Общий анализ крови:** эритроциты 4,2 х 10^{12}/л, гемоглобин 83 г/л, гематокрит 27,2%, лейкоциты 5,0 х 10^9/л, нейтрофилы 2,2 х 10^9/л, лимфоциты 27,2 х 10^9/л, тромбоциты 443 х 10^9/л. СОЭ 35 мм/ч.
- **Биохимический анализ крови:** общий белок 79,7 (64–83) г/л, альбумин 49,8 (37,5–50,1) г/л, ЛДГ 434 (125–220) Ед/л, креатинин 201,9 (64–104) мкмоль/л, С-реактивный белок 1,03 (0–5) мг/л, β2-микроглобулин 5,6 (0,97–2,64) мг/л.
- **Расчетная СКФ** по формуле «2021 CKD-EPI Creatinine» 35 мл/мин/1,73 м^2, соответствуя ХБП 3Б стадии.
- **Общий анализ мочи:** без отклонений.
- **Антитела к антигенам** бледной трепонемы, HBsAg, анти-HCV и ВИЧ не обнаружены.
- **Иммунохимическое исследование белков:** в γ-глобулиновой фракции сыворотки выявлен М-градиент, образованный моноклональным IgMʎ (11,2 г/л) и белок BJʎ в суточной моче (50 мг/24 часа).
- **Миелограмма:** костный мозг гипоклеточный с выраженной лимфоидной инфильтрацией до 40,2% (норма 9,4–14,4%); количество плазматических клеток увеличено до 6,3% (0,1–0,9%); гранулоцитарный и эритроидный ростки миелопоэза сужены.

С диагностической целью пациенту выполнена трепанобиопсия подвздошной кости. При гистологическом исследовании которого выявлена умеренная интерстициальная

лимфоидная инфильтрация клетками разной степени зрелости, включая малые лимфоциты, плазмоциты и промежуточные формы с лимфоплазмоцитарной дифференцировкой. При иммуногистохимическом исследовании лимфоидные элементы экспрессируют поверхностный IgM, CD19+, CD20+, CD79a+, негативны по CD5, CD10 и CD23 (рис. 6). Зрелые плазматические клетки CD138+, CD19+, отмечается экспрессия цитоплазматического IgM и рестрикция лямбда-цепи. Т-клетки (CD3+, CD5+) в небольшом количестве разбросаны интерстициально. Морфологическая картина соответствует ЛПЛ/МВ.

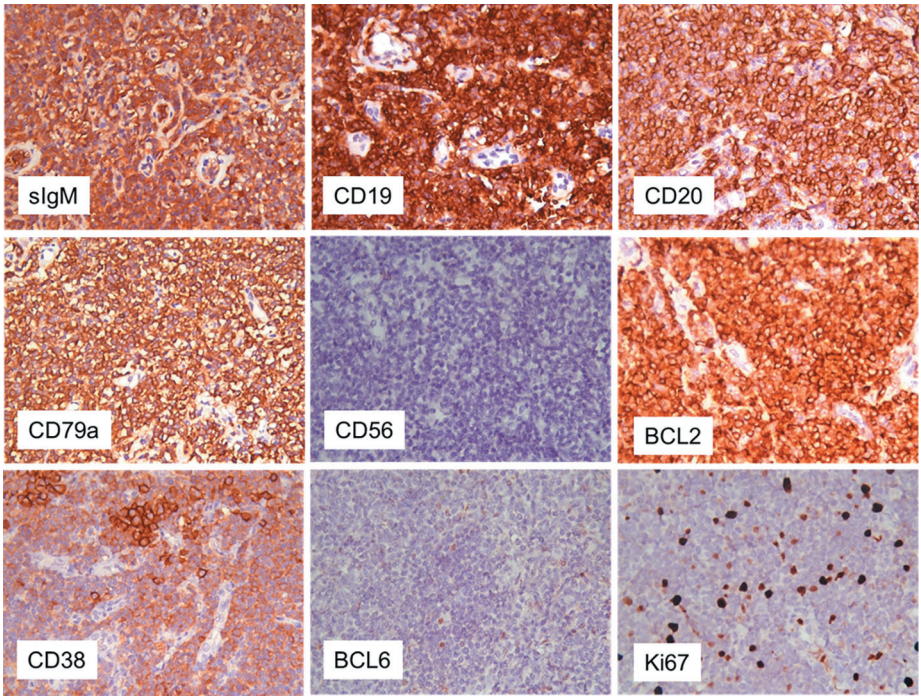


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга (х400)

При КТ-исследовании визуализируемые множественные увеличенные забрюшинные лимфатические узлы, расположенные в виде цепочек размерами в пределах 15 мм и спленомегалия 155 х 76 мм.

На заключительном этапе диагностики были получены результаты молекулярно-генетического исследования аспирата костного мозга с подтвержденной мутацией в гене *MYD88* (L265P). Исследование статуса гена *CXCR4* не проводилось.

Таким образом, на основании клинической картины, верифицированного поражения костного мозга ЛПЛ, моноклональной секреции IgMʎ (11,2 г/л) и обнаружения мутации в гене *MYD88* (L265P) был установлен диагноз «Макроглобулинемии Вальденстрема, промежуточный риск (2 балла) по шкале rIPSS-WM». Показания к терапии в данной ситуации определяются клинической картиной, включающей жалобы и объективные данные (спленомегалия, поражение кожи и почек). Суммарно пациенту проведено 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме BR (бендамустин, ритуксимаб) с достижением ОхЧО. Из клинико-лабораторных проявлений у пациента сохранялась следовая моноклональная секреция IgMʎ. Текущая длительность ремиссии составляет 36 мес.

Отдельные опции, применяемые в терапии впервые диагностированной макроглобулинемии Вальденстрема

Ритуксимаб (монотерапия)

Устойчивая экспрессия CD20 на клетках ЛПЛ, плюс отсутствие долгосрочной токсичности и миелосупрессивного эффекта привели к включению ритуксимаба в большинство схем терапии МВ. При этом противоопухолевая активность монотерапии ритуксимабом ограничена. Монотерапия обычно применяется только для симптоматического лечения IgM-ассоциированных синдромов, таких как криоглобулинемия II типа, IgM-ассоциированная нейропатия и болезнь холодовых агглютининов (БХА). В условиях метаанализа комбинированная терапия ритуксимабом с цитостатическими препаратами значительно увеличивала вероятность ответа по сравнению с монотерапией (73% против 44%).

Применение ритуксимаба связано с риском возникновения так называемого синдрома «вспышки». Это явление характеризуется преходящим повышением концентрации IgM после введения препарата, что может вызвать у пациента или усилить симптомы гипервязкости. При этом венозная система переполняется, капилляры расширяются, возникают точечные разрывы эндотелия проявляясь кровоточивостью десен, нарушениями зрения в результате кровоизлияний в сетчатку и т.п. явлениями. Со стороны ЦНС развивается сонливость, головокружения и общая усталость. Синдром «вспышки» наблюдается реже в случае сочетания ритуксимаба с цитотоксической химиотерапией. В ряде исследований введение ритуксимаба откладывали до второго цикла, чтобы с помощью цитостатической те-

рапии снизить уровень IgM и, таким образом, уменьшить риск усиления гипервязкости.

BR (бендамустин, ритуксимаб)

В многоцентровом исследовании StiL NHL1–2003 (фаза III) было выполнено рандомизированное сравнение эффективности комбинации BR (бендамустин, ритуксимаб) с «классической» схемой R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) у первичных пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами (НХЛ), включая 41 пациента с МВ. Медиана ВБП оказалась значительно продолжительнее в группе BR — 69,5 мес., чем на терапии R-CHOP — 28,5 мес. Кроме того, для BR была ниже частота нежелательных явлений 3–4 степени, включая инфекции, нейтропению и аллопецию. Результаты этой работы подтверждаются данными другого исследования StiL NHL7–2008 MAINTAIN (фаза III) в котором после 6 циклов BR была получена близкая медиана ВБП — 65,3 мес. Дополнительные данные по эффективности схемы BR были получены в многоцентровом ретроспективном исследовании, собравшем данные по 139 пациентам, получившим BR в 1-й линии терапии МВ и 111 — в рецидиве. Большого ответа (≥ЧО) достигли 91,4% и 73,9% пациентов ($p<0,001$), с частотой общего ответа (ОО) 97,8% и 83,8%, соответственно ($p<0,001$). Медиана ОВ составила 83 мес. для пациентов, достигших ПО/ОчЧО, 65 мес. в случае ЧО/МО и 28 мес. при неудачах в терапии — СБ/ПБ ($p<0,001$).

Кроме всего прочего, бендамустин рассматривается как один из приоритетных препаратов для лечения поражения лимфоплазмоцитарной лимфомой ЦНС (синдром Бинг-Нила).

BDR (бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб)

Схема BDR была изучена в двух проспективных исследованиях 2-й фазы и показала весьма оптимистичные результаты. По данным исследования WMCTG 05–180 (n=23), пациенты с ВД МВ получали BDR с введением бортезомиба 1,3 мг/м^2 в дни 1, 4, 8 и 11. Частота ОО составила 96%, включая 83% больших ответов. При медиане наблюдения 23 мес. ответ сохраняли 80% больных. Самым частым побочным эффектом терапии была периферическая нейропатия (3 степень — 30%), что привело к преждевременному прекращению применения бортезомиба у 61% пациентов.

Для того, чтобы снизить риск нейропатии в следующем исследовании (n=59) схему BDR проводили уже с введением бортезомиба в режиме 1 раз в неделю (1, 8 и 15 дни). Частота достижения общего ответа составила 85%, включая 68% больших ответов. После первого введения ритуксимаба повышение концентрации IgM (≥25%) было отмечено у 11% больных. Медиана ВБП составила 42 мес., 3-летняя ОВ — 81%. Периферическая нейропатия ≥3 степени тяжести возникла у 7% больных, однако следует учесть, что в этом протоколе бортезомиб вводился внутривенно. Введение препарата подкожно менее токсично.

Новые генерации ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб) имеют иную, чем у бортезомиба, химическую структуру, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, что существенно расширяет возможности их клинического применения. Схемы KRD и IxaRD прошли соответствующие исследования 2-й фазы и показали свою эффективность, но пока не вошли в наши клинические рекомендации.

RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон)

Альтернативой схемам на основе бендамустина или бортезомиба являются комбинации, сочетающие использование ритуксимаба, циклофосфамида и кортикостероидов. Схема RCD изучена в проспективном исследовании ECWM-1 (фаза II; n=72). Суммарно проводили 6 циклов терапии. Ответ получен у 83% ранее не леченных пациентов, включая 74% больших ответов. Медиана ВБП составила 35 мес., медиана ОВ — 95 мес. и 8-летняя ОВ — 47%. От не связанных с МВ причин умерли 43% больных. Полученные результаты поддерживаются данными ретроспективного анализа применения схемы RCD у 50 первичных пациентов с МВ, в котором частота общего ответа составила 96%, а медиана ВБП — 34 мес.

Ибрутиниб ± ритуксимаб

Ибрутиниб — первый низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK), зарегистрированный в нашей стране в том числе для лечения взрослых пациентов с МВ. Эффективность монотерапии ибрутинибом была изучена в исследовании 2-й фазы у пациентов с симптоматической МВ (n = 63), которые ранее получили как минимум 1 линию терапии. На ибрутиниб ответили 90% больных (ОхЧО — 10, ЧО — 36, МО — 11). Около 60% больших ответов были получены у пациентов с мутированными генами *MYD88* и *CXCR4*. Показатели 5-летней ВБП и ОВ составили 54% и 87%, соответственно. Наиболее значимыми нежелательными явлениями ≥3 степени тяжести были нейтропения (16%) и тромбоцитопения (11%). Ряд пациентов столкнулись с проявлениями кровоточивости и нарушениями ритма сердца. Сходные данные были получены в другом исследовании у пациентов с ВД МВ (фаза II; n=30): ОО — 100%; ОхЧО — 30%; 4-летняя ВБП — 76%.

В протоколе iNNOVATE (фаза III; n=150) участвовали как пациенты с впервые диагностированной, так и рецидивирующей/рефрактерной МВ. Дизайн исследования предполагал рандомизацию больных на терапию ибрутинибом в сочетании с ритуксимабом (Ibr+R) или плацебо/ритуксимаб. Комбинация ибрутиниба и ритуксимаба показала неоспоримое преимущество по сравнению с монотерапией ритуксимабом: ОО 92% против 44%; 54-месячная ВБП 68% против 25%. Самыми частыми нежелательными явлениями 3–4 степени на двойной терапии были инфекции (29%), фибрилляция предсердий (16%), артериальная гипертензия (15%), нейтропения (13%), анемия (12%) и пневмония (11%).

Ибрутиниб рассматривается как приоритетный препарат для лечения поражения лимфоплазмоцитарной лимфомой ЦНС (синдром Бинг-Нила).

Сравнительный анализ наиболее часто используемых программ лечения впервые диагностированной МВ иллюстрируется на рис. 7.

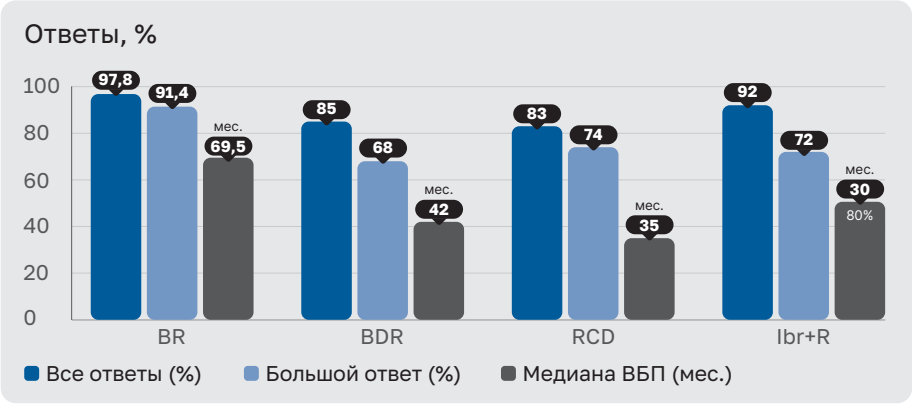


Рисунок 7. Сравнительный анализ эффективности приоритетных программ лечения впервые диагностированной макроглобулинемии Вальденстрема

Примечания: BR — бендамустин, ритуксимаб, BDR — бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб, RCD — ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон, Ibr+R — ибурутиниб, ритуксимаб; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

Акалабрутиниб

Акалабрутиниб — селективный ингибитор BTK, свободный от аритмогенной активности. Акалабрутиниб быстро всасывается, имеет короткий период полураспада и не обладает необратимым связыванием с альтернативными киназами, включая рецептор эпидермального фактора роста, интерлейкин-2-индуцируемую Т-клеточную киназу и киназу Х-хромосомы Т-клеток. В исследовании 106 пациентов с МВ ответ был достигнут в 93% случаев. Мерцательная аритмия 3–4 степени развилась только у 1 пациента. Согласно официальной инструкции к препарату, акалабрутиниб одобрен только для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза и мантийноклеточной лимфомы, но тем не менее, применение данного препарата для лечения МВ в Российских клинических рекомендациях допускается.

Занубрутиниб

Занубрутиниб — еще один новый ингибитор BTK, который также рассматривается как альтернатива ибрутинибу. В исследовании ASPEN (фаза III; n=201) участвовали пациенты с ВД и Р/Р МВ с мутацией гена *MYD88* (L265P). Больных в равном соотношении рандомизировали получать занубрутиниб или ибрутиниб. В этом протоколе не было выявлено различий по ответам и показателям 18-месячной ВБП (85% и 84%) и ОВ (97% и 93%). Наличие мутации в гене *CXCR4* (WHIM) на результаты терапии никак не влияло. Частота негематологической токсичности, включая случаи фибрилляции предсердий, была существенно ниже в группе занубрутиниба (2% против 15%). Однако риск развития нейтропении ≥3 степени (20% против 8%) и потребность в назначении Г-КСФ (47% против 31%) для занубрутиниба был выше. Препарат зарегистрирован в России занубру-

тиниб для терапии хронического лимфолейкоза, МВ, лимфомы маргинальной зоны, а также мантийноклеточной и фолликулярной лимфом.

Флударабин ± ритуксимаб

В исследовании 3-й фазы монотерапия флударабином продемонстрировала преимущество по сравнению с хлорамбуцилом по длительности ответа (38,3 против 19,9 мес.; p<0,001), медиане ВБП (36,3 против 27,1 мес.; p=0,012) и медиане ОВ (не достигнута против 69,8 мес.; p=0,014). Эффективность сочетания флударабина с ритуксимабом изучена на популяции пациентов с впервые диагностированной МВ и ее рецидивах в исследовании 2-й фазы (n=43). Ответили на эту комбинацию 95% больных. Примечательно, что при медиане наблюдения 40,3 мес. в изученной популяции больных было зарегистрировано 3 случая МДС/ОМЛ и 3 случая трансформации в агрессивную НХЛ.

Схема FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) изучена в проспективном исследовании (n=43), включавшем пациентов с впервые диагностированной (ВД) МВ (65%), рецидивирующей (28%) и рефрактерной к последней линии терапии МВ (7%). Общего ответа достигли 79% больных, большого — 76,7%. Медиана ВБП составила 50,1 мес., 4-летняя ОВ — 69%.

Поддерживающая терапия ритуксимабом

В проспективном исследовании StiL NHL7–2008 MAINTAIN218 больных с МВ, достигших частичного или более глубокого ответа после 6 циклов BR, в равном соотношении рандомизировали на 2-летнюю поддерживающую терапию ритуксимабом или наблюдение. Медиана ВБП была несколько

лучше в группе поддерживающей терапии — 101 мес., чем в группе наблюдения — 83 мес., однако это различие было статистически не значимым (p=0,32). ОВ была одинаковой. Большинство экспертов в настоящее время не считает поддерживающую терапию ритуксимабом целесообразной.

Особенности выбора терапии

Выбор терапии в зависимости от конкретной клинической ситуации представлен в табл. 12.

Таблица 12. Выбор терапии в зависимости от клинической презентации МВ

Клинические ситуации	Терапия
Гипервискозный синдром	• Плазмаферез по ургентным показаниям, далее стандартная терапия
Пожилые и ослабленные пациенты	• Ритуксимаб (учитывать риск синдрома «вспышки») • Хлорамбуцил • RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон) • Ингибиторы BTK ± ритуксимаб
Цитопенический синдром в следствии инфильтрации костного мозга, периферическая нейропатия	• RCD • BR (бендамустин, ритуксимаб) • Бортезомибсодержащие схемы • Ингибиторы BTK ± ритуксимаб
Большие опухолевые массы, криоглобулинемия и/или другие причины чтобы получить быстрый ответ	• BR • Бортезомибсодержащие схемы • Ингибиторы BTK ± ритуксимаб
Синдром Бинг-Нила	• Интратекальная химиотерапия • BR • Ингибиторы BTK • Интенсивные режимы химиотерапии как при первичных лимфомах ЦНС (опция резерва)

Вторичная болезнь холодовых агглютининов	• Избегать переохлаждения • Фолиевая кислота • Ритуксимаб (монотерапия) • Стандартные режимы терапии (приоритет глюкокортикостероидам и иммуносупрессии)
AL-амилоидоз	• BR • Бортезомибсодержащие схемы

Примечание: адаптировано из рекомендации Британской гематологической ассоциации (2022); ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK) — ибрутиниб.

Лечение рецидивов макроглобулинемии Вальденстрема

В отличие от других индолентных лимфом, например, фолликулярной лимфомы, раннее прогрессирование МВ в первые 24 мес. не ухудшает ОВ. Кроме того, на риск смерти не влияет время до прогрессирования после первой линии терапии вне зависимости от ее варианта.

В отношении пациентов с рецидивами и рефрактерной (Р/Р) МВ не существует единого стандарта, определяющего тактику лечения. Вне контекста клинических исследований такие пациенты могут получать ротируя все те же схемы и препараты, которые обсуждаются для пациентов с ВД МВ. При выборе терапии ориентируются на особенности ранее использованных схем и длительность полученного ответа. Приоритет в рецидиве отдается ингибиторам BTK, ритуксимаб- и бортезомибсодержащим схемам. Проведение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в эру новых препаратов уже не может считаться стандартной практикой. Ауто-ТГСК можно рассматривать для молодых пациентов с первым химиочувствительным рецидивом МВ. Не следует проводить ауто-ТГСК

пациентам, не достигшим на противорецидивной терапии хотя бы частичного ответа (ЧО) или не получавшим терапию ингибиторами BTK. Алло-ТГСК можно обсуждать лишь для узкой группы тщательно отобранных молодых пациентов с прогрессированием после иммунохимиотерапии и терапии ингибиторами BTK ввиду высокого риска летальности, связанной с ее реализацией.

Одной из экспериментальных опций для лечения рецидивов МВ является назначение селективного ингибитора антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (Bcl-2) — венетоклакса. Поскольку клетки ЛПЛ экспрессируют этот белок — данный выбор выглядит вполне логичным. Одним из механизмов развития резистентности клеток ЛПЛ к ингибиторам BTK являются мутации в генах BTK (C481S) или (WHIM), приводящие к изменениям сигнального пути PI3K/AKT. Помимо этих мутаций длительное лечение ингибиторами BTK приводит к компенсаторной активации сигнальной цепи AKT и перестройке белков семейства Bcl-2, что поддерживает жизнеспособность опухолевых клеток. Таким образом, теоретически при развитии резистентности к ингибиторам BTK будет возрастать чувствительность к венетоклаксу. В клиническом исследовании 2-й фазы применение венетоклакса в целевой дозе 800 мг в день позволило получить ответ у 84% пациентов с рецидивами МВ, включая 81% больших ответов. Оптимизм также вызывают результаты ранних исследований анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии.

Список рекомендуемой литературы для дополнительного чтения

1. Гальцева И.В., Цой Ю.А., Грачев А.Е., и др. Использование многоцветной проточной цитометрии для диагностики макроглобулинемии Вальденстрема. Онкогематология. 2025;20(1):128-138. doi: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138.

2. Зиновьева О.Е., Новиков Д.К., Очил-Зода Н.З., Рамеев В.В. Парапротеинемические полиневропатии. Российский неврологический журнал. 2024;29(2):4-16. doi: 10.30629/2658-7947-2024-29-2-4-16.

3. Паровичникова Е.Н., Поддубная И.В., Менделееева Л.П., и др. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации / Москва, 2024. — 55 с. [Электронный ресурс]. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=827_1 (дата обращения 15.12.2025).

4. Семочкин С.В. Плазмоклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-HAEM5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2024;17(2):94–108. doi:10.21320/2500-2139-2024-17-2-94-108.

5. Bagratuni T Dr, Theologi O, Vlachos C Dr, et al. Genomic landscape of IgM-MGUS and patients with stable or progressive asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2025:blood.2025030177. doi: 10.1182/blood.2025030177.

6. Bibas M, Sarosiek S, Castillo JJ. Waldenström Macroglobulinemia - A State-of-the-Art Review: Part 2- Focus on Therapy. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2025;17(1):e2025015. doi: 10.4084/MJHID.2025.015.

7. Durot E, Abeykoon JP, Roos-Weil D, et al. Report of Consensus Panel 6 from the 12th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia on Diagnosis and Management of Transformed Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Hematol. 2025;62(2):120-125. doi: 10.1053/j.seminhematol.2025.04.003.

8. Gertz MA. Waldenström Macroglobulinemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. Am J Hematol. 2025;100(6):1061-1073. doi: 10.1002/ajh.27666.

9. Ghafoor B, Masthan SS, Hameed M, et al. Waldenström macroglobulinemia: a review of pathogenesis, current treatment, and future prospects. Ann Hematol. 2024;103(6):1859-1876. doi: 10.1007/s00277-023-05345-9.

10. Goodall E, Opat S. Zanubrutinib in the treatment of Waldenström Macroglobulinemia. Future Oncol. 2025;21(24):3151-3158. doi: 10.1080/14796694.2025.2558351.

11. Hunter ZR, Treon SP. Distinct molecular subtypes in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2025;146(10):1153-1154. doi: 10.1182/blood.2025029684.

12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma Version 1.2026 [Электронный ресурс]. https://www.nccn.org/guidelines/

guidelines-detail?category=1&id=1475 (дата обращения 14.12.2025).

13. Roos-Weil D, Tomowiak C, Poulain S, et al. Waldenström's macroglobulinemia: The LYSA pragmatic guidelines. Eur J Cancer. 2025;232:116120. doi: 10.1016/j.ejca.2025.116120.

14. Sánchez Salas JA, Sánchez-Villalobos M, et al. Hyperviscosity syndrome in Waldenström Macroglobulinemia. Transfusion. 2025;65(3):432-434. doi: 10.1111/trf.18152.

15. Treon SP, Sarosiek S, Castillo JJ. Diagnosis and Management of Waldenstrom's Macroglobulinemia. Hematol Oncol. 2025;43 Suppl 2:e70071. doi: 10.1002/hon.70071.

16. Treon SP, Sarosiek S, Castillo JJ. How I use genomics and BTK inhibitors in the treatment of Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2024;143(17):1702-1712. doi: 10.1182/blood.2022017235.

17. Yan Y, Yu Y, Xiong W, et al. Determination of *MYD88* and *CXCR4* Mutations for Clinical Detection and Their Significance in Waldenström Macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2024;30(23):5483-5493. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3939.

18. Zignego AL, Gragnani L, Visentini M, et al. Cryoglobulinemia: An update on classification, pathophysiology, clinical presentation, and management. J Intern Med. 2025. doi: 10.1111/joim.70042.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ПОЛУЧЕННЫХ ЗНАНИЙ

Тесты с выбором одного правильного ответа

1. **Под макроглобулинемией Вальденстрема понимают заболевание, сочетающее:**
   A. поражение костного мозга лимфоплазмацитарной лимфомой и секрецию моноклонального IgM, IgG или IgA;
   B. поражение лимфатических узлов и селезенки лимфоплазмацитарной лимфомой и секрецию моноклонального IgM;
   C. поражение костного мозга лимфоплазмацитарной лимфомой и секрецию моноклонального IgM;
   D. поражение костного мозга плазмобластной лимфомой и секрецию моноклонального IgM.

2. **Типичный «портрет» пациента с макроглобулинемией Вальденстрема — это:**
   A. мужчина старше 65 лет;
   B. женщина старше 65 лет;
   C. мужчина старше 73 лет;
   D. женщина старше 45 лет.

3. **На каком основании, Ян Вальденстрем предположил, что перед ним пациент с ранее неизвестным заболеванием?**
   A. Клиническая картина напоминала множественную миелому, но на рентгенограммах костей не было признаков остеодеструкции.

B. Клиническая картина соответствовала хроническому лимфолейкозу, но в костном мозге наблюдалась инфильтрация опухолевыми плазматическими клетками.
C. Клиническая картина напоминала множественную миелому, но смущало отсутствие поражения почек.
D. Клиническая картина соответствовала индолентной лимфоме, но смущало мелкоочаговое поражение костной ткани на рентгенограммах.

4. Секреция какого класса моноклонального иммуноглобулина происходит при макроглобулинемии Вальденстрема?
A. IgG.
B. IgM.
C. IgD.
D. IgA.

5. Структурные особенности IgM обеспечивают:
A. прохождение этапа соматических гипермутаций в В-клетках;
B. возможность распознавать соматические гипермутации в В-клетках;
C. высокую общую авидность антитела;
D. защиту от чрезмерной активации системы мононуклеарных фагоцитов.

6. В чем заключается особая функциональность IgM в сравнении с IgG?
A. В более выраженной способностью к активации системы комплемента.
B. В способности активировать цитотоксичность NK-клеток.

C. В способности инактивировать патогенные вирусные агенты.
D. В способности инактивировать бактерии с внутриклеточным паразитизмом (Rickettsia, Shigella, Chlamydia и Listeria monocytogenes).

7. С чем связано то, что IgM в основном обнаруживается в основном в сыворотке и лишь в минимальных количествах в периферических тканях?

A. С повышенной способностью IgM к диффузии в интерстициальное пространство.
B. С тем, что в следствии низкой молекулярной массы молекуле IgM проще удерживаться в циркуляторном русле.
C. Со способностью к быстрой активации непосредственно в периферической крови.
D. С тем, что большой размер молекулы IgM препятствует её переходу в интерстициальное пространство.

8. Патогенетический механизм смешанной криоглобулинемии II типа объясняется:

A. отложением поликлонального IgG в стенках мелких сосудов;
B. пропитыванием моноклональным IgM эндотелия мелких сосудов;
C. отложением иммунных комплексов IgM-IgG на стенках мелких сосудов;
D. высокой частотой инфицированности вирусом гепатита В.

9. Какие антитела содержатся в составе иммунных комплексов при смешанной криоглобулинемии типа II?

A. Моноклональный IgM и поликлональный IgG.

B. Моноклональный IgG и поликлональный IgM.
C. Моноклональные IgG и IgM.
D. Моноклональный IgM и ревматоидный фактор.

10. Какие органы чаще всего поражаются при ЛПЛ/МВ?
A. Костный мозг и периферическая кровь.
B. Селезенка и лимфатические узлы.
C. Костный мозг, печень, забрюшинные лимфатические узлы.
D. Костный мозг, селезенка, лимфатические узлы и иногда экстранодальные органы.

11. Вариантами опухолевого роста лимфоплазмоцитарных инфильтратов в гистологических препаратах костного мозга у пациентов с МВ являются:
A. поверхностный, солитарный и множественный рост;
B. узловой, интерстициальный и диффузный рост,
C. ограниченный, распространенный и дискретный рост,
D. диффузный, мелкоочаговый и нодальный рост.

12. Какое значение пороговое значение количества опухолевых лимфоплазмоцитарных инфильтратов необходимо для диагностики лимфоплазмоцитарной лимфомы согласно классификации опухолей крови ВОЗ?
A. <10% площади исследованного костного мозга.
B. ≥10% площади исследованного костного мозга.
C. ≥20% площади исследованного костного мозга.
D. Процент поражения не имеет существенного значения поскольку главным является сам факт наличия в костном мозге клональных В-лимфоцитов и плазматических клеток.

13. **Для гистологической архитектуры лимфатического узла в классических случаях лимфоплазмоцитарной лимфомы характерно:**
    A. частичное сохранение гистологической архитектуры с участками диффузной инфильтрации малыми лимфоцитами, небольшим количеством плазмоцитоидных лимфоцитов и плазматических клеток;
    B. полное стирание нормальной архитектуры лимфатического узла за счет инфильтрации малыми лимфоцитами, плазмобластами и плазматическими клетками;
    C. появление скоплений опухолевых клеток лимфоидного ряда в зародышевых центрах лимфатического узла;
    D. частичное сохранение гистологической архитектуры лимфатического узла с участками очаговой инфильтрации плазматических клеток.

14. **Что представляют собой PAS-положительные включения в плазматических клетках при лимфоплазмоцитарной лимфоме?**
    A. Моноклональный IgM в виде телец Русселя в цитоплазме и поликлональный IgG в виде телец Датчера в ядрах клеток.
    B. Митохондрии, перегруженные моноклональным иммуноглобулином.
    C. Перегруженный моноклональным иммуноглобулином эндоплазматический ретикулум плазматических клеток.
    D. Моноклональный иммуноглобулин в виде телец Русселя в цитоплазме и телец Датчера в ядрах клеток.

15. Экспрессия каких маркеров является характерной для лимфоидных клеток лимфоплазмоцитарной лимфомы?

A. CD5, CD10, CD23.
B. CD19, CD20, sIgM.
C. CD56, CD38, CD25.
D. CD20, CD37, CD21.

16. На основании каких находок в большинстве случаев можно отличить лимфоплазмоцитарную лимфому (ЛПЛ) от близких В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний?

A. На основании обнаружения патогномоничной экспрессии CD5, CD10 и CD23 на клетках ЛПЛ.
B. На основании характерного CD19- и CD56+ иммунофенотипа опухолевых плазматических клеток при ЛПЛ.
C. На основании характерной экспрессия CD19, CD20 и sIgM на В-клетках.
D. На основании характерной экспрессия CD25 и CD38 на опухолевых В-клетках.

17. Какой молекулярный тест настоятельно рекомендуется выполнять при подозрении на лимфоплазмоцитарную лимфому?

A. Выявление мутации гена *CXCR4*.
B. Выявление мутации гена *MYD88*.
C. Выявление мутации гена *BRCA1*.
D. Выявление мутации гена *BRAF*.

18. Какова противоопухолевая активность монотерапии ритуксимабом при макроглобулинемии Вальденстрема?

A. Высокая.
B. Зависит от распространенности заболевания.
C. Отсутствует, обязательным является комбинирование с химиопрепаратами.
D. Относительно низкая.

19. Определение концентрации свободных легких цепей иммуноглобулина при макроглобулинемии Вальденстрема позволяет:

A. верифицировать строгий полный ответ;
B. подтвердить полный ответ на лечение;
C. контролировать активность смешанной криоглобулинемии II типа;
D. не применяется для оценки ответа на лечение.

20. Под ответом (ORR, частота общего ответа) на лечение при макроглобулинемии Вальденстрема понимают:

A. достижение частичного или более глубокого ответа;
B. достижение минимального или более глубокого ответа;
C. снижение концентрации β2-микроглобулина сыворотки ≥50%, но <90% по сравнению с исходным значением;
D. нормализацию гематологических показателей, размеров селезенки и периферических лимфатических узлов.

21. Как часто обнаруживаются мутации гена *CXCR4* у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема?

A. В 5-10% случаев.
B. Более чем в 50% случаев.
C. В 80-83% случаев.
D. В 20-29% случаев.

22. Какой метод выявления мутаций гена *MYD88* при макроглобулинемии Вальденстрема рекомендуется для практического использования?

A. Анализ образцов периферической крови с помощью ПЦР.
B. Анализ образцов периферической крови и/или костного мозга с помощью ПЦР.
C. Анализ аспирата костного мозга с помощью ПЦР.
D. Анализ трепанобиоптата костного мозга с помощью FISH.

23. Мутация в гене *MYD88* (L265P) может быть обнаружена при:

A. множественной миеломе, протекающей с секрецией IgM;
B. только при макроглобулинемии Вальденстрема (МВ);
C. при МВ, но не при IgM-моноклональной гаммапатии неясного значения;
D. при МВ и индолентных В-клеточных лимфомах.

24. Мутация в каком гене наиболее характерна для макроглобулинемии Вальденстрема?

A. *MYD88* (L265P).
B. *DNMT3A* (R882H).
C. *CXCR4* (WHIM).
D. *JAK2* (V617F).

25. Наилучшие результаты лечения макроглобулинемии Вальденстрема ибрутинибом были получены у пациентов:

A. с диким типом генов *MYD88* и *CXCR4*,
B. с мутацией в гене *MYD88* (L265P) и диким типом гена *CXCR4*,

C. с одновременными мутациями в генах *MYD88* (L265P) и *CXCR4* (WHIM),
D. с мутациями гена *MYD88*, отличающимися от L265P.

26. Какую шкалу используют для определения прогноза пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема?

A. rIPSS-WM.
B. IPSS-R.
C. WHO.
D. DIPSS Plus.

27. По данным исследования StiL NHL1-2003 применение схемы BR (бендамустин, ритуксимаб) в 1-й линии терапии макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) позволило:

A. достичь большого ответа у 41,4% пациентов;
B. получить медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) равную 28,5 мес.;
C. получить медиану ВБП равную 69,5 мес.,
D. доказать преимущество программы R-CHOP по сравнению с BR у пациентов с индолентными В-клеточными НХЛ, включая МВ.

28. Снижение риска развития синдрома «вспышки» при лечении ритуксимабом возможно:

A. при сочетании ритуксимаба с цитотоксической химиотерапией;
B. при сочетании ритуксимаба с иммуносупрессивой терапией;
C. в случае использования ритуксимаба в качестве моноагента;
D. при использовании в качестве премедикации перед введением ритуксимаба дексаметазона вместо

преднизолона.

29. Решение о начале лечения макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) принимается:

A. на основании подсчета количества баллов по прогностической шкале rIPSS-WM;
B. на основании молекулярного подтверждения мутации гена *MYD88* (L265P) в клетках аспирата костного мозга;
C. на основании верификации поражения костного мозга лимфоплазмоцитарной лимфомой и обнаружения моноклональной секреции IgM;
D. индивидуально на основании клинической оценки симптомов.

30. Что является самой частой цитогенетической находкой у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема:

A. del(17p).
B. del(6q).
C. t(11;14).
D. t(4;14).

31. Под большим ответом при лечении макроглобулинемии Вальденстрема понимают:

A. достижение частичного или более глубокого ответа;
B. достижение минимального или более глубокого ответа;
C. снижение концентрации β2-микроглобулина сыворотки ≥90% по сравнению с исходным значением;
D. нормализацию размеров селезенки и периферических лимфатических узлов.

32. Синдром Бинг-Нила представляет собой:

A. аутоиммунное осложнение, связанное с применением ибрутиниба у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема;
B. поражение ЦНС лимфоплазмоцитарной лимфомой;
C. наследственное нейродегенеративное заболевание, которое ассоциируется с высокой частотой возникновения ЛПЛ в сравнении с общепопуляционным уровнем;
D. синоним термина криоглобулинемия I типа.

Тесты с множественным выбором правильного ответа

33. Прогностическая шкала rIPSS-WM учитывает:

A. возраст пациента;
B. концентрацию моноклонального IgM в сыворотке;
C. уровень β2-микроглобулина сыворотки;
D. гематологические показатели (Hb, количество тромбоцитов).

34. Показаниями к началу лечения первичной макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) с процедур плазмафереза являются:

A. бессимптомная МВ с концентрацией IgM ≥70 г/л;
B. ранее не леченная МВ с концентрацией IgM ≥50 г/л;
C. наличие клинических проявлений синдрома гипервязкости;
D. предполагаемое лечение схемами с ритуксимабом пациентов с уровнем IgM ≥40 г/л.

35. При оценке ответа на лечение при макроглобулинемии Вальденстрема ориентируются:

A. на концентрацию свободных легких цепей иммуноглобулина в сыворотке;
B. на динамику изменения концентрации IgM;
C. на клинические проявления и симптомы болезни;
D. на динамику размеров лимфатических узлов и селезенки.

36. Развитие синдрома «вспышки» в процессе лечения пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема ассоциируется:

A. с транзиторным повышение концентрации IgM сыворотки;
B. с возникновением кровоточивости десен, кровоизлияниями в сетчатку и другими проявлениями кровоточивости;
C. с нарушениями со стороны ЦНС (сонливость, головокружения, усталость и т.п.);
D. с транзиторным увеличением размеров периферических лимфатических узлов и/или селезенки.

37. Определение мутации в гене *CXCR4* у пациентов с впервые диагностированной макроглобулинемией Вальденстрема (МВ):

A. является обязательной процедурой в соответствии с Российскими и Международными клиническими рекомендациями по лечению МВ;
B. выполняется на образцах костного мозга;
C. является не обязательной, но полезной опцией для пациентов, которым планируется лечение ингибиторами тирозинкиназы Брутона;

D. проводится обязательно на предварительно выделенных с помощью магнитной селекции CD19-позитивных клетках.

38. Применение ритуксимаба у пациентов с нелеченой макроглобулинемией Вальденстрема ассоциируется:

A. с транзиторным увеличением абсолютного количества лимфоцитов периферической крови;
B. с риском возникновения синдрома «вспышки»;
C. с риском развития аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА);
D. с риском аллергических реакций (крапивница, зуд, бронхоспазм, одышка и т.п.).

39. Схемами лечения, включенными в Российские и Международные клинические рекомендации по лечению макроглобулинемии Вальденстрема, в качестве приоритетных режимов являются:

A. BR (бендамустин, ритуксимаб).
B. R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон).
C. Ибрутиниб ± ритуксимаб.
D. BDR (бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб).

40.Опухолевый субстрат лимфоплазмоцитарной лимфомы представлен:

A. плазмобластами;
B. малыми В-лимфоцитами;
C. плазмоцитоидныыми лимфоцитами;
D. зрелыми плазматическими клетками.

41. Наиболее частыми нежелательными явлениями, ассоциируемыми с терапией комбинацией ибрутиниба

и ритуксимаба, у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема являются:

A. инфекции;
B. токсический гепатит (повышение АЛТ, АСТ);
C. прогрессирующее снижение остроты зрения;
D. фибрилляция предсердий.

42. По поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ) известно, что:

A. она не поддерживается большинством экспертных сообществ;
B. является обязательным элементом лечения для большинства пациентов с впервые диагностированной МВ;
C. по данным исследования StiL NHL7-2008 MAINTAIN пациенты с МВ, достигшие большого ответа после 6 циклов BR (бендамустин, ритуксимаб), получили статистически достоверное преимущество от поддерживающей терапии ритуксимабом по сравнению с плацебо;
D. возможность применения поддерживающей терапии ритуксимабом допускается Российскими клиническими рекомендациями пациентам, у которых получен полный или очень хороший частичный ответ на индукционной терапии с ритуксимабом.

43. Клиническими проявлениями криоглобулинемии типа I являются:

A. криоглобулинемический гломерулонефрит;
B. синдром Рейно;
C. некроз анатомических областей, подверженных

воздействию холода (кончик носа, ушные раковины, пальцы);

D. образование венозных трофических язв, пурпуры и холодовой крапивницы.

44. Структурные особенности молекулы IgM лучше всего описываются следующими положениями:

A. молекула IgM состоит из мономеров, сходных с молекулой IgG;

B. молекула IgM может состоять из 5 и реже из 6 мономеров;

C. мономер IgM состоит из 2-х тяжелых и 4-х легких цепей, связанных между собой J-цепью;

D. мономеры IgM связаны в единое целое с помощью дисульфидных мостиков (J-цепь).

45. Для рецидивов макроглобулинемии Вальденстрема:

A. наблюдается катастрофическое ухудшение прогноза в случае раннего прогрессирования (в первые 24 мес.) как при фолликулярной лимфоме;

B. характерно, что раннее прогрессирование (в первые 24 мес.) не влияет на общую выживаемость пациентов;

C. лечение выбирается из тех же схем, которые рекомендуются для первой линии терапии, но с учетом особенностей предшествующего лечения;

D. трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственной опцией, обеспечивающей долгосрочную выживаемость.

46. Периферическая нейропатия при макроглобулинемии Вальденстрема:

A. носит сенсорномоторный характер;
B. носит преимущественно сенсорный характер;
C. сопровождается экстрапирамидными расстройствами (тремор, скованность и напряжённость мышц);
D. приводит к развитию атаксической походки и/или двустороннего пареза стопы.

47. Лекарственными препаратами, рекомендуемыми для терапии синдрома Бинг-Нила, являются:

A. ибрутиниб;
B. бендамустин;
C. иксазомиб;
D. хлорамбуцил.

48. Какие высказывания по вашему мнению являются справедливыми для смешанной криоглобулинемии II типа?

A. Пусковым фактором данного осложнения часто является инфицирование вирусом гепатита С.
B. Контроль активности системного васкулита проводится по концентрации комплемента в сыворотке.
C. Способность к криопреципитации иммунных комплексов связана с их большим размером и плохой растворимостью.
D. Самым частым клиническим проявлением смешанной криоглобулинемии II является развитие синдрома Рейно.

49. Для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (по состоянию на 11.2025) в России зарегистрированы

следующие препараты:

A. даратумумаб;
B. иксазомиб;
C. ибрутиниб;
D. занубрутиниб.

50. Проведение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при макроглобулинемии Вальденстрема:

A. может выполняться как самостоятельный метод лечения у пациента с прогрессирующим заболеванием;
B. не рекомендуется к проведению пациентам не достигшим хотя-бы частичного ответа на противорецидивной химиотерапии;
C. рассматривается как основной метод консолидации ремиссии у молодых пациентов;
D. может рассматриваться в отдельных случаях у молодых пациентов с первым химиочувствительным рецидивом.

Тестовые задачи

Тестовая задача №1

Женщине 73 лет впервые в жизни установлен диагноз МВ. Специфического лечения не получала. В течение последнего месяца ее беспокоят сильные головные боли, ухудшение зрения, носовые кровотечения и повышение артериального давления, не купируемое привычной гипотензивной терапией. Основываясь на полученных вами знаниях ответьте на следующие вопросы:

1. **Каким патофизиологическим процессом обусловлена представленная клиническая картина?**
   A. Криоглобулинемей (тип II).
   B. Вторичной болезнью холодовых агглютининов (вБХА).
   C. Синдромом гипервязкости.
   D. Отложением IgM в ткани головного мозга в виде неамилоидных аггрегатов.

2. **Какую терапии вы рассматриваете для этой пациентки в качестве стартовой?**
   A. 6 циклов BR (бендамустин, ритуксимаб).
   B. Ритуксимаб (монотерапия; 4 введения еженедельно).
   C. Ибрутиниб (монотерапия).
   D. Плазмаферез.

Тестовая задача №2

Женщина 55 лет. Диагноз МВ ей был уставлен 3 года назад по поводу чего было проведено 6 циклов терапии по схеме BR (бендамустин, ритуксимаб) с достижением полного ответа. В течение последнего месяца предъявляет жалобы на снижение силы правой верхней конечности, сложность выполнять мелкие действия правой рукой (письмо, поднятие небольших предметов), заторможенность, сложность выразить мысли, слабость, мелькание мушек перед глазами, потливость и повышение температуры тела до 37,5oC. Обращенную речь понимает. Клинических и лабораторных признаков активных инфекций нет. При МРТ головного мозга с гадолинием выявлено диффузное усиление сигнала от мозговых оболочек левой лобно-теменной области.

1. **Какой наиболее вероятное осложнение можно предположить у этой пациентки (одиночный выбор)?**
   A. Гипервискозный синдром.
   B. Синдром Бинг-Нила.
   C. Гранулематозный менингит.
   D. Ишемический инсульт.

2. **Какие дополнительные диагностические методы вы предложите выполнить (множественный выбор)?**
   A. Определение мутации в гене *MYD88* (L265p) методом ПЦР.
   B. Исследование спинномозговой жидкости (цитология, проточная цитофлуориметрия).
   C. Выполнение биопсии мозговых оболочек (гистология, иммуногистохимическое исследование).
   D. Иммунологическое исследование крови (антинуклеарные антитела, анти-dsDNA, антикардиолипиновые антитела IgG и IgM, волчаночный

антикоагулянт, антитела кардиолипину и фосфатидил-протромбину).

3. **Вы верифицировали у пациентки синдром Бинг-Нилла. Какие терапевтические опции вы потенциально будете рассматривать для лечения данного осложнения?**
   A. Монотерапию ибрутинибом.
   B. Интенсивные режимы химиотерапии, включающие высокие дозы цитарабина и метотрексата.
   C. Монотерапию ритуксимабом.
   D. Интратекальное введение цитостатиков (цитарабин, метотрексат, дексаметазон).

Тестовая задача № 3

На амбулаторном приеме мужчина 87 лет. Предъявляет жалобы на слабость, сонливость и отсутствие аппетита. Хронические заболевания: ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Желудочковая экстрасистолия, политопная (класс III по Lown) и гипертоническая болезнь II стадии. Степень АГ 2, риск 4 (очень высокий). ХСН IIA стадии (III ФК). Хроническая болезнь почек, 3А стадия. По результатам обследования врачом гематологом верифицирован диагноз макроглобулинемии Вальденстрема. На момент установления диагноза уровень моноклонального IgMk в сыворотке 15,9 г/л, инфильтрация костного мозга клональными В-клетками разной степени зрелости 15%, β2-микроглобулин 3,5 мг/л и альбумин сыворотки 36 г/л. Пальпируется увеличенные периферические лимфоузлы размерами от 12 до 25 мм. Селезенка по данным УЗИ размерами 100 х 34 мм.

1. **Какова оптимальная тактика ведения данного пациента?**
   A. Проведение процедур плазмафереза.
   B. Тщательное динамическое наблюдение.
   C. Выполнить 4 введения ритуксимаба в монорежиме.
   D. Инициация терапии ибрутинибом в монорежиме.

2. **Какие симптомы вы будете рассматривать в качестве определяющих показания к началу терапии?**
   A. Выраженная слабость, анемический синдром.
   B. В-симптомы (лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела).
   C. Симптомы гипервязкости.
   D. Уровень М-протеина ≥40 г/л.

Ответы на тестовые вопросы и задачи

Одиночный выбор

1 C	2 A	3 A	4 B	5 C	6 A
7 D	8 C	9 A	10 D	11 B	12 B
13 A	14 D	15 B	16 C	17 B	18 D
19 D	20 B	21 D	22 C	23 D	24 A
25 B	26 A	27 C	28 A	29 D	30 B
31 A	32 B				

Множественный выбор

33 A, C	34 C, D	35 B, C, D	36 A, B, C	37 B, C	38 B, D
39 A, C, D	40 B, C, D	41 A, D	42 A, D	43 B, C, D	44 A, B, D
45 B, C	46 A, D	47 A, B	48 A, C	49 C, D	50 B, D

Тестовая задача №1 (женщина, 73 года)

Ответы на вопросы: 1A; 2D.

Объяснение

У пациентки синдром гипервязкости, обусловленный МВ. Клиническая ситуация требует проведения плазмафереза для того, чтобы быстро вывести из кровотока моноклональный IgM. Высокая молекулярная масса и пентамерная структура этого иммуноглобулина обуславливает повышение вязкости плазмы. Симптомы гипервязкости включают головные боли, ухудшение зрения, изменения психического статуса, судороги и кровотечения. Также

могут наблюдаться, неконтролируемая артериальная гипертензия и застойная сердечная недостаточность в результате перегрузки объемом.

Схема BR и другие режимы иммунохимиотерапии (R-CHOP, BDR, RCD) эффективны в терапии МВ, однако, выгодней начать лечение с плазмафереза. Это позволит быстро купировать проявления гипервязкости и облегчит последующее проведение лекарственной терапии. Первое введение ритуксимаба часто сопровождается синдромом «вспышки», проявляющимся ухудшением проявлений гипервязкости. Ритуксимаб в качестве монотерапии ограниченно эффективен и может применяться для пациентов низкого риска. Монотерапия терапия ибрутинибом рассматривается в качестве эффективной опции для терапии МВ, но её также лучше начать после проведения плазмафереза и купирования симптомов гипервязкости.

Тестовая задача №2 (женщина, 55 лет)

Ответы на вопросы: 1 — B; 2 — B, C; 3 — A, D.

Объяснение

Синдром Бинг-Нила (СБН) — редкий вариант манифестации МВ (0,8-1% случаев), в основе которого лежит непосредственное поражение злокачественными В-клетками отдельных структур ЦНС. Данное состояние впервые описали в 1936 году доктора Jens Bing и Axel von Neel, доложив клинические случаи двух пациентов с МВ. Чаще всего СБН развивается у пациентов с рецидивом МВ и крайне редко в дебюте заболевания. В среднем СБН развивается через 3-4 года от момента диагностики МВ. Проявления этого осложнения разнообразны и неспецифичны, варьируя в зависимости от того, какой отдел ЦНС поражен. Наиболее

частыми клиническими проявлениями являются нарушение движений в конечностях, изменение психического статуса и ухудшение зрения. Золотым стандартом диагностики СБН является обнаружение опухолевых В-клеток в спинномозговой жидкости и гораздо реже требуется биопсия тканей головного мозга.

Унифицированного подхода к лечению СБН нет. Использование высоких доз метотрексата и цитарабина схемами, применяемыми для лечения первичной лимфомы ЦНС, сопряжено со значительной токсичностью (миелосупрессия, мукозиты, ренальная токсичность, нарушение функций мозжечка). Целесообразнее рассматривать подобную терапию лишь при неудачах других методов лечения. Менее токсичной альтернативой может быть назначение схемы (BR) поскольку бендамустин хорошо проникает через гематоэнфалический барьер в стандартных дозах. Эффекта от монотерапии ритуксимабом ожидать не следует поскольку препарат не проникает в ЦНС. Опыт введения ритуксимаба интратекально ограничен. Для купирования цитоза возможно применение интратекальной терапии стандартными цитостатиками (цитарабин, метотрексат) как изолированная опция, для пациентов не пригодных для системной терапии, так и в комбинации с системным лечение.

Ибрутиниб обладает хорошей пенетрирующей способностью в ЦНС. Через 3 мес. после назначение ибрутиниба в дозах 420-560 мг в сутки симптоматическое улучшение наблюдалось у 85%, рентгенологический прогресс у 60% и санирование ликвора у 58% пациентов с СБН. Двухлетняя бессобытийная выживаемость составила 80%.

Рекомендуемая литература

1. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. Br J Haematol. 2019;187(3):277-285. doi: 10.1111/bjh.16167.
2. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica. 2017;102(1):43-51. doi: 10.3324/haematol.2016.147728.

Тестовая задача №3 (мужчина, 87 лет)

Ответы на вопросы: 1 — B; 2 — A, B, C.

Объяснение

Около четверти случаев МВ диагностируют на бессимптомной стадии, не требующей лечения. Согласно расчетному риску для бессимптомной МВ конкретный пациент будет относиться к промежуточной категории с медианой времени до прогрессирования 4,8 года. В таблице 7 данного пособия приведены общепринятые показания к началу терапии. Оптимальной тактикой в данной ситуации будет наблюдательная тактика. Эпидемиологические исследования показывают, что 40% пациентов с МВ старше 75 лет умирают от других заболеваний. Ранее лечение МВ не несет значимой пользы.

Рекомендуемая литература

1. Bustoros M, Gribbin C, Castillo JJ, Furman R. Biomarkers of Progression and Risk Stratification in Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2023;37(4S):e1-e13.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Схемы терапии, рекомендуемые для терапии МВ

RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон) [1]

Препарат	Доза	Способ введения	Дни введения
Ритуксимаб *	375 мг/м²	в/в	1 день
Циклофосфамид	100 мг/м²	внутрь 2 раза в день	1-5 день
Дексаметазон	20 мг	в/в	1 день

Цикл 21 день. Суммарно 6 циклов. Схема не токсична для гемопоэтической стволовой клетки (ГСК).

RCP (ритуксимаб, циклофосфамид, преднизолон) [2]

Ритуксимаб *	375 мг/м²	в/в	1 день
Циклофосфамид	1000 мг/м²	в/в	1 день
Преднизолон	100 мг	внутрь	1-5 день

Цикл 21 день. Суммарно 6-8 циклов. Схема не токсична для ГСК. Доза циклофосфамида может меняться в зависимости от клинической ситуации.

R-CHOP [2, 3]

Ритуксимаб *	375 мг/м²	в/в	1 день
Циклофосфамид	750 мг/м²	в/в	1 день
Доксорубицин	50 мг/м²	в/в	1 день
Винкристин	1,4 мг/м² (max 2,0 мг)	в/в	1 день
Преднизолон	100 мг	внутрь	1-5 день

Цикл 21 день. Суммарно 6-8 циклов.

BR (бендамустин, ритуксимаб) [3]

Бендамустин	90 мг/м²	в/в	1, 2 день
Ритуксимаб *	375 мг/м²	в/в	1 день

Цикл 28 дней. Суммарно 4-6 циклов. Не содержит глюкортикостероидов.

BDR (бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб) [4]

Бортезомиб	1,3 мг/м²	в/в	1, 4, 8 и 11 день
Дексаметазон	40 мг	в/в	1, 4, 8 и 11 день
Ритуксимаб *	375 мг/м²	в/в	11 день

Лечение возобновляется на 22-й день (циклы 1-4), далее каждые 12 недель (циклы 5-8).

Ибрутиниб (монотерапия) [5]

Ибрутиниб	420 мг	внутрь 1 раз в день	ежедневно

Терапия до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Монотерапия ибрутинибом предпочтительна пациентам с мутацией (L265P) в гене *MYD88*.

Ибрутиниб плюс ритуксимаб [6]

Ибрутиниб	420 мг	внутрь 1 раз в день	ежедневно
Ритуксимаб *	375 мг/м²	в/в	1 день

Циклы 1-6 по 28 дней, цикл 7 и последующие - 56 дней. Комбинация используется в первые 2 года лечения с последующей монотерапией ибрутинибом до прогрессирования/неприемлемой токсичности. Схема может назначаться пациентам с любым вариантом гена *MYD88*.

FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) [7]

Флударабин	25 мг/м^2	в/в	1-3 день
Циклофосфамид	250 мг/м^2	в/в	1-3 день
Ритуксимаб *	375-500 мг/м^2	в/в	0 день (цикл 1) и 1 день (2+)

Цикл 28 дней. Суммарно до 6 циклов. В случае назначения флударабина внутрь доза 40 мг/м^2. Схема токсична в отношении ГСК. Риск вторичного МДС. Требуется снижение дозировок пациентам >65 лет и при нарушенной функции почек со СКФ <70 мл/мин.

FR (флударабин, ритуксимаб) [8]

Флударабин	25 мг/м^2	в/в	1-5 день
Ритуксимаб *	375 мг/м^2	в/в	1 день

Цикл 28 дней. Суммарно до 6 циклов. В случае назначения флударабина внутрь доза 40 мг/м^2. Схема токсична в отношении ГСК. Риск вторичного МДС ниже, чем для схемы FCR. Требуется снижение дозировок пациентам >65 лет и при нарушенной функции почек со СКФ <70 мл/мин.

Хлорамбуцил [9]

Хлорамбуцил	8 мг/м^2	внутрь	1-10 день

Цикл 28 дней. Максимально 12 циклов. Схема ориентирована на пожилых и ослабленных пациентов. Риск МДС/ОМЛ. Доза для пациентов >75 лет – 6 мг/м^2. В случае развития аутоиммунной гемолитической анемии и/или тромбоцитопении присоединить преднизолон.

Ритуксимаб (монотерапия) [10]

Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в кап	1 день

1 раз в неделю в течение 4 недель. Курс повторяют через 12 недель.

Примечание: *во всех схемах терапии не рекомендуется вводить ритуксимаб пока концентрация IgM в сыворотке не станет <40 г/л (риск синдрома «вспышки»).

Занубрутиниб (монотерапия) [11]

Занубрутиниб	160 мг каждые 12 часов или 320 мг каждые 24 часа	внутрь	ежедневно

Терапия до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Монотерапия ибрутинибом предпочтительна пациентам с мутацией гена *MYD88* (L265P).

Акалабрутиниб (монотерапия) [12]

Акалабрутиниб	100 мг	внутрь каждые 12 часов	ежедневно

Терапия до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Список литературы по цитируемым схемам лечения

1. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007;25(22):3344-9. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9926.
2. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):62-6. doi: 10.3816/CLM.2009.n.016.
3. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label,

multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381(9873):1203-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.

4. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27(23):3830-5. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4677.

5. Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2021;39(6):565-575. doi: 10.1200/JCO.20.00555.

6. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2018;378(25):2399-2410. doi: 10.1056/NEJMoa1802917.

7. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. Cancer 2012;118(2):434-43. doi: 10.1002/cncr.26303.

8. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2009;113(16):3673-8. doi: 10.1182/blood-2008-09-177329.

9. Johnson SA, Owen RG, Oscier DG, et al. Phase III study of chlorambucil versus fludarabine as initial therapy for Waldenstrom's macroglobulinemia and related disorders. Clin Lymphoma. 2005;5(4):294-7. doi: 10.3816/clm.2005.n.020.

10. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20(9):2327-33. doi: 10.1200/JCO.2002.09.039.

11. Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. J Clin Oncol. 2023;41(33):5099-5106. doi: 10.1200/JCO.22.02830.

12. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Haematol. 2020;7(2):e112-e121. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30210-8.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Критерии оценки ответа на терапию у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема IWMM (2013)

Ответ	Исследование белков	Костный мозг	Экстрамедуллярные проявление
Полный ответ (ПО)	Нормальный уровень IgM и полное отсутствие парапротеина по данным иммунофиксации	Морфологическая ремиссия (миелограмма и трепанобиопсия)	Полное купирование лимфаденопатии и спленомегалии
Очень хороший частичный ответ (ОхЧО)	Снижение концентрации IgM >90% по сравнению с исходным уровнем	Не учитывается	Уменьшение лимфаденопатии и спленомегалии
Частичный ответ (ЧО)	Снижение IgM >50%, но <90%	Не учитывается	Уменьшение лимфаденопатии и спленомегалии
Минимальный ответ (МО)	Снижение IgM ≥25%, но <50%	Не учитывается	Уменьшение лимфаденопатии и спленомегалии
Стабилизация болезни (СБ)	Снижение IgM <25%	Не учитывается	Нет признаков прогрессии по лимфаденопатии и спленомегалии

Сведения об авторах

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва.

Фетисова Наталья Владимировна, к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, врач-трансфузиолог палаты интенсивной терапии по профилю гематология ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград.

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Учебное издание

Семочкин Сергей Вячеславович
Фетисова Наталья Владимировна
Румянцев Сергей Александрович

Макроглобулинемия Вальденстрема

Учебное пособие

Издательство «Наукоемкие технологии»
ООО «Корпорация «Интел Групп»
https://publishing.intelgr.com
E-mail: publishing@intelgr.com
Тел.: +7 (812) 945-50-63
Интернет-магазин издательства
https://shop.intelgr.com/

Подписано в печать 01.01.2026.
Формат 60×84/16
Объем 5 п.л.
Тираж 500 экз.

ISBN 978-5-00271-072-0

