

Макроглобулинемия Вальденстрема

Т. В. Балакирева, Н. Е. Андреева

Waldenström's macroglobulinemia

T. V. Balakireva, N. E. Andreeva

SUMMARY

Waldenström's macroglobulinemia (MW) as a nozologic form is one of the lymphoplasmacytic lymphomas characterized by a wide variety of clinical and morphological manifestations, which makes its diagnostics and treatment a fairly difficult task. The present paper sums up the most recent results of the MW research, including those based on the author's own experience. The issues discussed also include some definitions of the disease as well as the differential diagnostics and therapy of its various forms and stages.

Keywords:

macroglobulin, Waldenström's macroglobulinemia.

Russian Academy of Advanced Medical Studies, department of Hematology and Intensive Therapy, Moscow

Контакты: blood-60@mail.ru

Принято в печать: 27 мая 2009 г.

РЕФЕРАТ

Макроглобулинемия Вальденстрема (MW) как нозологическая форма входит в раздел лимфоплазмоцитарных лимфом и отличается многообразием клинических и морфологических вариантов. Это затрудняет ее точную диагностику и терапию.

В работе представлены современные результаты многочисленных исследований MW, включая собственные данные. Обсуждаются вопросы определения заболевания, дифференциальная диагностика и терапия различных форм и стадий MW.

Ключевые слова

макроглобулин, макроглобулинемия Вальденстрема.

ВВЕДЕНИЕ

В 1944 г. J. Waldenström сообщил о двух наблюдениях с картиной сублейкемического лимфолейкоза, моноклональным (патологическим) иммуноглобулином M (PIgM), высокой вязкостью крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении.¹ Как в первой, так и в последующих работах на эту тему J. Waldenström не определил нозологических рамок болезни, рассматривая макроглобулинемию как синдром, присущий ряду нозологических форм, прежде всего лимфопролиферативного характера.

Первое сообщение о макроглобулинемии Вальденстрема (MW) в отечественной литературе принадлежит М. С. Дульцину и Ю. И. Лорие (1958).²

Последние годы, начиная с 2000 г., ознаменованы большим интересом к этому заболеванию. В 1998 г. создана Международная организация по MW — International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IMWF). Каждые два года проходят Международные симпозиумы, посвященные проблемам MW; на них принимаются

рекомендации, касающиеся определения, прогностических факторов, критериев диагноза и лечения, терапевтических подходов. Последний 5-й Международный симпозиум по MW (the 5th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia — 5-IWWM) прошел в октябре 2008 г. в Стокгольме (Швеция), на родине автора, впервые описавшего эту лимфатическую опухоль, и потому названную в его честь.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Многообразие клинико-морфологических проявлений заболеваний, протекающих с моноклональной макроглобулинемией, даже в группе В-клеточных лимфатических опухолей, столь велико, что, несмотря на более чем 60-летнюю историю изучения, многие сотни публикаций, точного определения MW как нозологической формы до сих пор нет.

Объективные причины такого положения кроются, с одной стороны, в общеизвестных трудностях классификации лимфатических опухолей, которые, несмотря на большие успехи иммуно-морфологических методов, разработку и

применение в последние годы молекулярных и цитогенетических исследований, все еще не могут считаться окончательно преодоленными, а с другой — в частой невозможности определения моноклональной природы малой лимфопрлиферации.

Согласно предыдущим современным классификациям лимфатических опухолей (Revised European and American Lymphoma Classification (REAL, 1994)³ и World Health Organization Classification of Tumours (WHO, 2001),⁴ MW рассматривалась как **«IgM-секретирующая В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома, морфологически представленная малыми лимфоцитами, плазматизированными лимфоцитами и плазматическими клетками, с преимущественным поражением костного мозга, лимфатических узлов и селезенки; как правило, без экспрессии CD5, нередко клинически сопровождающаяся синдромом повышенной вязкости и криоглобулинемией»**. Это определение MW было одобрено группой экспертов, занимающихся изучением иммуноглобулинов (Ig)-секретирующих лимфатических опухолей, на проведенном в Афинах (Греция) в 2002 г. 2-м Международном симпозиуме по MW (2-IWWM).^{5,6}

Согласно последней классификации World Health Organization Classification of Tumours (WHO, 2008), MW по-прежнему не выделяется в отдельную нозологическую форму и составляет лишь часть группы лимфоплазмочитарных лимфом (ЛПЛ). MW обозначается как **«В-клеточная ЛПЛ, для которой характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга и наличие моноклонального IgM в любой концентрации»**. Моноклональная секреция Ig вообще и IgM в частности нередко наблюдается при ЛПЛ, хотя и не является ее обязательным признаком.⁷

Если отойти от крайней позиции объединения термином «макроглобулинемия Вальденстрема» всех лимфатических опухолей, сопровождающихся продукцией IgM, что противоречит клиническому и (особенно) терапевтическому подходам к нозологической классификации, и взять за основу наиболее четкие и частые морфологические критерии, то, с нашей точки зрения, **MW должна быть определена как хронический лейкоз/лимфома В-клеточной природы с продукцией IgM в любой концентрации. Ее морфологическим субстратом являются лимфоциты, плазмциты и все промежуточные формы клеток в различной пропорции.**

MW давно определена как самостоятельная нозологическая форма, несмотря на известное разнообразие клинических и морфологических вариантов, присущих практически всем заболеваниям из группы зрелоклеточных В-лимфом. Включение MW в раздел ЛПЛ справедливо, однако не исключает ее нозологического разграничения от других вариантов ЛПЛ, в т. ч. и от секретирующих другие изотипы Ig, или только легкие (L) цепи Ig, или несекретирующих вообще. В существующих классификациях зрелоклеточных В-лимфом MW занимает такое же место, как множественная миелома (ММ), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), болезни тяжелых цепей (БТЦ) и другие нозологии.

Экспериментальной модели MW не существует, мышинные плазмцитомы с продукцией IgM хорошо известны, но они имеют плазмклеточный морфологический субстрат.

Методом идиотипического определения поверхностных Ig доказано существование при MW клонов лимфоцитов, соответствующих по идиотипу сывороточному IgM, находящихся на разных стадиях дифференцировки моноклональных В-лимфоцитов.^{8,9} Следовательно, MW по аналогии с ММ представляет собой итог онкологических событий, имевших место, по крайней мере, на уровне пре-В-лимфоцитов. В отличие от ММ при MW «остановка» созревания опухолевого моноклона происходит на более ранних стадиях. Клеточный состав MW определяется, по-видимому, конечными

этапами дифференцировки, которых достигает основная масса клеток-потомков онкогенно трансформированных В-клеточных предшественников с коррективами на постоянную изменчивость в процессе опухолевой прогрессии.

Цитокинетические параметры моноклональной лимфопрлиферации при этом заболевании изучены плохо. Судя по отдельным сообщениям, они принципиально не отличаются от таковых при плазмцитоме,¹⁰ однако клиническая динамика и в целом бо́льшая продолжительность жизни больных позволяют считать, что скорость пролиферации при MW ниже, чем при ММ.¹¹

Доказано, что терминальные фазы болезни, выражающиеся нередко в локальном опухолевом росте, реже в терминальном бластозе, представляют собой проявление качественно новой популяции клеток, несущих, однако, Ig-маркеры клона клеток хронической фазы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По нашим данным, частота MW в 10 раз ниже частоты ММ, по данным R. Kyle — в 7 раз.¹² Риск возникновения MW, по данным F. Groves и соавт., составляет 1,7 (для женщин) и 3,4 (для мужчин) случая на 1 млн жителей в год; с возрастом он увеличивается в геометрической прогрессии.¹³

MW составляет около 2 % всех гемобластозов. Максимум заболеваемости приходится на конец шестого — начало седьмого десятилетия жизни. Средний возраст больных составляет 63 года (от 32 до 92 лет у 84 больных в нашей серии). MW встречается редко у пациентов моложе 40 лет. Соотношение М/Ж равняется 2,3:1.

MW чаще регистрируется у представителей белой расы по сравнению с выходцами из Африки и стран Азии.^{13,14}

ЭТИОЛОГИЯ

Причины развития MW остаются неясными. Обсуждается ряд факторов: генетическая предрасположенность, связанная, скорее всего, с дефектом Т-клеточной супрессорной функции; влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов.

Отдельные описания семейных случаев болезни общеизвестны.¹⁵⁻¹⁸ В работе M. McMaster и соавт. описано 12 подобных семей.¹⁹ Эти факты принято расценивать как доказательство определенной генетической предрасположенности к возникновению MW. В работах последних 5 лет продемонстрирована семейная предрасположенность к возникновению MW с частотой до 20 % у родственников первой линии.²⁰

Серьезных аргументов в пользу индуцирующего влияния лучевого и химического воздействий не получено.^{21,22}

На последнем 5-IWWM (2008) O. Landgren и соавт. сообщили о возможной патогенетической роли в развитии MW хронической антигенной стимуляции вирусом гепатита С, ВИЧ-инфекцией и риккетсиями.²³ В литературе давно обсуждается гипотетическая связь между MW и вирусом гепатита С. T. Giordano и соавт. считают, что вирус гепатита С, несомненно, связан с развитием MW.²⁴ Однако другие авторы это предположение не поддерживают.^{25,26} В подтверждении нуждается и связь MW с вирусом герпеса человека 8-го типа.²⁷

Наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного (неуточненного) генеза (IgM-MGUS) является существенным фактором риска развития MW. R. Kyle и соавт. считают, что риск развития MW у этой категории больных в 46 раз выше, чем в соответствующей возрастной группе здоровых.²⁸ Эти авторы на 5-IWWM сообщили, что

риск трансформации IgM-MGUS в MW составил 6 % в течение 1 года, 39 % — 3 лет и 55 % — в течение 5 лет наблюдений у 213 больных IgM-MGUS с медианой в 4,6 года.²⁹ Исследования, проведенные группой авторов из Исландии, показали, что IgM-MGUS предшествовала трансформации в MW в 50 % наблюдений.³⁰ Сообщается о семейных случаях MW, в 50 % из которых ранее также диагностировалась IgM-MGUS.³¹

ПАТОГЕНЕЗ

О патогенезе MW известно мало. S. Sahota и соавт. показали, что в типичных случаях всегда имеются признаки соматической гипермутации вариабельного (V) района генов Ig.³² Гипермутации происходят преимущественно в генах 3-го семейства V-районов тяжелой (H) цепи Ig (VH3-гены Ig). Особенностью последующих событий является отсутствие переключения классов H-цепи μ Ig (нет сдвига изотипов, секретируется только IgM). Предполагается, что морфологическим субстратом опухоли при MW являются В-клетки памяти (стадия постфолликулярной В-клеточной дифференцировки) с выраженной в большинстве случаев экспрессией CD27 — одного из представителей семейства гликопротеидных рецепторов к фактору некроза опухоли (TNF).³³ Однако в последние годы ряд авторов, включая ту же группу исследователей из Великобритании во главе с S. Sahota, сообщили о том, что у незначительной части больных MW VH-гены Ig не имеют признаков соматических мутаций, опухолевые клетки не экспрессируют CD27, а морфологический субстрат опухоли, по-видимому, представлен наивными В-клетками.³⁴⁻³⁶

Доказательства подобных предположений подлежат проверке.

МОРФОЛОГИЯ

Морфологический субстрат MW бывает разным. Чаще в **цитологических препаратах** костного мозга преобладают лимфоциты с плазматизированной цитоплазмой. В ее вакуолях и внутри нуклеол можно выявить PAS-позитивные белковые включения PIgM (тельца Dutcher). Наряду с ними обнаруживается много моноцитоподобных клеток, напоминающих клетки при инфекционном мононуклеозе, и обычных малых лимфоцитов. Нередко морфологические признаки MW идентичны таковым при ВКЛ. Примерно в 50 % случаев увеличена доля плазматических клеток. Примесь плазмочитов может достигать 10–20 % среди лимфоидных элементов основного субстрата опухоли, причем IgM-секретирующими являются как лимфоидные, так и плазматические и переходные формы клеток. В отдельных случаях увеличен процент лаброцитов (тучные клетки). У некоторых больных морфологическая картина костного мозга неотличима от таковой при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). При исследовании в электронном микроскопе в лимфоидных элементах при MW в отличие от обычных лимфоцитов обнаруживается хорошо развитая эндоплазматическая сеть, в цистернах которой содержится IgM — свидетельство макроглобулинсекретирующей функции клеток.

Гистологически в костном мозге чаще (примерно в 75 % наших наблюдений) выявляется межтрабекулярная диффузная или интерстициальная лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация. В остальных случаях (около 20 % больных) на фоне полиморфного костного мозга присутствует лишь примесь лимфоцитов, плазмочитов и переходных клеточных форм. Нодулярный и паратрабекулярный типы поражения костного мозга встречаются

значительно реже (примерно в 5 % случаев). Подобная гистологическая картина вовлечения в опухолевый процесс костного мозга при MW продемонстрирована и другими исследователями.^{5,37,38}

Характерны утолщение сосудов, плазматическое пропитывание их стенок, внутри- и внесосудистые скопления белковых масс. В отличие от ММ часто встречается фиброз стромы костного мозга, нередко значительно выраженный. **Поэтому трепанобиопсия подвздошной кости и гистологический анализ костного мозга имеют существенное диагностическое преимущество по сравнению со стеральной пункцией, при которой зачастую не удается получить достаточного количества материала для анализа (гипоклеточные образцы костного мозга).**

В лимфатических узлах исходная архитектура обычно сохранена. Нередко на первый план выступает дилатация синусов и наличие незначительного количества резидуальных герминальных центров. Гиперплазия фолликулов или стертость рисунка лимфоузла встречаются реже. В пораженных лимфоузлах отмечается диффузная (относительно монотонная) инфильтрация малыми лимфоцитами, плазмочитами и их переходными формами. Увеличено количество равномерно рассеянных тучных клеток. Могут встречаться в различных количествах эпителиоидные гистиоциты.

В селезенке лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация может быть как диффузной, так и нодулярной. В опухолевый процесс вовлекается красная пульпа.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

В современной литературе представлен анализ хромосомных нарушений, касающийся относительно небольшого количества случаев MW; одна из самых больших серий — это сообщение H. Chang и соавт. на 5-IWWM (77 больных MW; 86 % из них получили лечение к моменту проведения цитогенетического анализа методом интерфазной цитоплазматической флуоресцентной гибридизации *in situ* — cIg-FISH).³⁹

У большинства обследованных больных выявляется нормальный кариотип. Во всех случаях, сопровождающихся его изменением, отмечены комплексные как числовые, так и структурные хромосомные аномалии. Чаще других в числовые изменения вовлекаются хромосомы 10, 11, 12 и 20.

Самой частой хромосомной абберацией (40–55 % случаев MW) является делеция длинного плеча хромосомы 6 (del6q21 или del6q25).³⁹⁻⁴¹ Если набор пациентов в других исследованиях был небольшим, то и частота этой аномалии была меньше (например, 21 % в работе C. Terre и соавт.).⁴² Тем не менее del6q не является специфической аномалией для MW. Строгих доказательств ее ассоциации с плохим прогнозом в настоящее время не получено,³⁹ хотя ранее это утверждалось.^{43,44}

В отдельных случаях наблюдаются структурные аномалии кариотипа, свидетельствующие о В-клеточной природе MW: t(8;14) и t(14;18), в результате чего происходит активация онкогена *c-myc* или *bcl-2*.⁴⁵⁻⁴⁷ Первоначальные сообщения о том, что MW ассоциируется с наличием t(9;14)(p13;q32), в результате которой происходит нарушение реаранжировки гена *PAX5*, не подтвердились (указанная хромосомная аномалия обнаруживается в 50 % ЛПЛ, не сопровождающихся секрецией PIgM).^{41,43,48}

В единичных случаях при MW выявляются делеции 13q14 и 17p13.1,⁴⁰ трисомия хромосом 3, 4 и 18.^{43,45,47}

Относительно небольшое число исследованных цитогенетически случаев MW ограничивает репрезентативность и диагностическую ценность хромосомного анализа при этой нозологической форме.

ИММУНОФЕНОТИП

Клетки опухолевого субстрата при MW экспрессируют PIgM как на своей поверхности (sIgM), так и внутри цитоплазмы (cIgM).⁹ Экспрессия sIgM существенно превалирует. В части клеток cIgM вообще не определяется. Опухолевые клетки, как правило, негативны к IgD. κ -тип L-цепей Ig экспрессируется чаще λ -типа примерно в 2 раза (по другим данным — в 5 раз). Имеет место выраженная экспрессия В-клеточных антигенов: CD19, CD20, CD22, CD79a. В большинстве случаев клетки экспрессируют CD25, CD27, FMC7 и CD52, но не экспрессируют CD5 и CD10 (экспрессия двух последних антигенов регистрируется менее чем у 5 % больных MW). Экспрессия CD23, CD103, CD138, CD11c, CD56, CD117 (c-kit receptor) и ZAP-70 нехарактерна.^{5,7,37,49-54} Экспрессия CD38 часта, но непостоянна. Если примесь плазматических клеток в опухолевом субстрате существенна, то экспрессия таких антигенов, как CD38 и CD138, может оказаться значимой. В ряде работ сообщается о вариациях в отношении экспрессии CD22 и CD23.

Имунофенотипический анализ не имеет самостоятельного диагностического значения, поскольку клетки опухолевого субстрата демонстрируют процесс внутриклональной дифференцировки от малых лимфоцитов до зрелых плазматических клеток в различных соотношениях и пропорциях в каждом конкретном случае. Эта морфологическая гетерогенность находит отражение в большом разнообразии иммунологических маркеров и сказывается на результатах анализа. Он лишь служит дополнением при постановке диагноза в пользу MW.

ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ

Выявление и иммунохимическая характеристика моноклонального IgM имеют свои особенности, связанные со структурными и функциональными свойствами исследуемого белка.

IgM при MW характеризуется разнообразными нарушениями сборки молекулы. В отличие от нормальных пентамерных молекул нередко секретируются моно-, ди-, три- и тетрамеры IgM в разных соотношениях. Кроме того, определяются свободные L-цепи соответствующих PIgM — белок Бенс-Джонса (BJ). Как и нормальный IgM, сывороточный PIgM склонен комплексоваться с нормальными Ig других изотипов и другими белками плазмы.

Для количественного определения PIgM широко применяется метод денситометрии электрофореграмм.

Типирование белка BJ осуществляется методом иммунофиксации (ИФ).

По данным R. Kyle и J. Garton,⁵⁵ количество PIgM у больных MW в момент постановки диагноза в среднем составляет 43 г/л с колебаниями от 30 до 79 г/л. Согласно нашим данным, соотношение κ/λ при изолированной секреции PIgM составляет 2,4:1, при наличии BJ-протеинурии — 4,2:1. В целом на долю PIgM κ -типа приходится около 75 % случаев MW.

Частота BJ-протеинурии колеблется от 55 до 80 %.⁵⁵⁻⁵⁸ По нашим данным, она составляет около 60 %. При этом количество белка в моче, определяемое методом Брандберга — Робертса — Стольников, редко превышает 200 мг/сут, а у 40 % больных он вообще не выявляется. При использовании иммуноизотопохромофореза — метода выбора для определения минимальных количеств моноклональных L-цепей Ig в моче — частота выявления BJ-протеинурии резко возрастает и приближается к 100 %.⁵⁹

КЛИНИКА

Клиническая симптоматика MW определяется, с одной стороны, лейкозной пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах (нередко и в других органах и тканях), с другой — наличием в сыворотке крови PIgM и, нередко, белка BJ в моче.

Из общих симптомов наиболее часты слабость, повышенная утомляемость, артралгия, снижение массы тела, кровоточивость слизистых оболочек носа, десен, прямой кишки; неврологические расстройства, потливость, кожный зуд.

Костный мозг почти всегда вовлекается в патологический процесс.^{7,60} Гепато- и спленомегалия, а также лимфаденопатия считаются характерными, но не абсолютными обязательными признаками MW. Увеличение печени и/или селезенки, лимфатических узлов регистрируется у 15–30 % больных, по данным разных авторов.^{7,12,61-64}

В отдельных случаях наблюдаются диффузный или очаговый остеопороз либо даже миеломоподобные множественные остеолитические дефекты в костях.⁶⁵ По нашим наблюдениям и данным R. Kyle,⁵⁵ остеодеструктивный процесс встречается у ограниченного числа больных (5–6 % случаев), ряд авторов указывают на большую его частоту, обычно в поздних фазах болезни (от 10–13 до 20 %).⁵ Подчеркивается преимущественная или исключительная плазмноклеточная морфология опухоли в очагах остеолита.

Картина крови. Гемограмма нередко остается нормальной в течение нескольких лет; постепенно развивается более или менее выраженная анемия, патогенез которой изучен недостаточно. Кроме возможного лейкозного подавления эритропоэза иногда играют роль повышенный гемолиз (по нашим данным, аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами регистрируется примерно в 5 % случаев) и кровопотери вследствие развития геморрагического синдрома. Давно обращалось внимание на снижение уровня железа в сыворотке крови больных MW. В момент постановки диагноза дефицит железа наблюдается в 25 % случаев. Патогенез его не изучен. Однако достаточно вероятно нарушение всасывания железа в тонкой кишке. Кроме того, определенное значение в снижении показателей красной крови у ряда больных имеет увеличение количества плазмы (гиперплазматическая гиперволемия разной степени выраженности), связанное с повышением онкотического давления за счет макроглобулинов, которые в отличие от других Ig не покидают сосудистое русло и не определяются в тканях.⁶⁶

Нередко наблюдается лейкопения с нейтропенией (около 10 % случаев), чаще количество лейкоцитов бывает нормальным и довольно редко (< 5 % случаев) — повышенным. В формуле крови, как правило, изменений нет. Иногда преобладают лимфоциты, в ряде случаев наблюдается абсолютный моноцитоз. В момент постановки диагноза тромбоцитопения регистрируется нечасто (5–20 % больных), по мере прогрессирования болезни она обычно нарастает. СОЭ не всегда резко увеличена: почти в 15 % наблюдений ее показатели не превышают 30 мм/ч.

Среди **клинических проявлений**, обусловленных циркуляцией в крови макроглобулина, нередко первыми и ведущими являются синдром повышенной вязкости и геморрагический синдром.

Синдром повышенной вязкости (СПВ) встречается примерно у 30 % больных MW.⁷ В момент постановки диагноза его частота, как правило, не превышает 15 %.⁶⁷ По сравнению с ММ и другими лимфатическими опухолями с

секрецией IgM при MW он наблюдается чаще и выражен значительно резче. СПВ характеризуется кровоточивостью слизистых оболочек, геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки (*fundus paraproteinaemicus*), нарушениями периферического кровотока, синдромом Рейно, неврологическими симптомами (головная боль, головокружение, нистагм, снижение слуха, атаксия, парестезии, диплопия), в тяжелых случаях — изъязвлениями и даже гангреной в дистальных отделах конечностей. Наиболее грозные проявления СПВ — парапротеинемическая кома и кровоизлияние в вещество головного мозга — связаны с нарушением кровообращения в артериолах и капиллярах (редкие случаи). Самый частый симптом СПВ — кровоточивость — характерен в первую очередь для слизистых оболочек носа, десен и прямой кишки, в то время как кровотечения после хирургических вмешательств и из ЖКТ наблюдаются крайне редко.

Макроглобулинемическая ретинопатия регистрируется у 40 % больных MW.

СПВ возникает в результате циркуляции в сосудистом русле больших пентамерных молекул IgM и/или их агрегатов с другими белками крови в высоких концентрациях.

Следует указать, что проявления СПВ не всегда совпадают с лабораторными данными.^{12,61,62,68} Обычно клинические симптомы появляются лишь тогда, когда показатель вязкости крови превышает свой нормальный уровень в 3–4 раза, а концентрация IgM в сыворотке составляет более 30 г/л.^{12,62,69} Однако эти условия не являются обязательными. Добавление макроглобулина в количестве 10–20 г/л к его исходно низким (М-градиент менее 30 г/л) и высоким (М-градиент более 50 г/л) концентрациям в сыворотке приводит к разным результатам показателя вязкости: не оказывает существенного влияния в первом случае и значительно увеличивает — во втором.⁷⁰

В целом же уровень вязкости крови, определяющий появление клинической симптоматики СПВ, зависит не только от концентрации сывороточного IgM, его молекулярных характеристик и способности к агрегации с другими белками. На него оказывает влияние и комбинация других факторов, включающих состояние микроциркуляторного русла, показатель гематокрита, кардиальный статус, физико-химические параметры (рН крови, ионная сила и др.). Кроме того, СПВ не всегда возможно дифференцировать с нарушениями микроциркуляции, связанными со значительной гиперволемией и избытком иммунных комплексов, повреждающих сосуды.

Геморрагический синдром. Кровоточивость без тромбоцитопении, связанная с нарушениями гемостаза, считается характерным, но не обязательным симптомом при MW и регистрируется у 20–30 % больных.^{71–73} При этом лабораторные признаки гемокоагуляционных нарушений обычно регистрируются в 2 раза чаще. Наиболее типичными проявлениями геморрагического синдрома при MW являются микроциркуляторные нарушения в системе гемостаза — носовые и десневые кровотечения, как правило не нуждающиеся в медикаментозной коррекции и купирующиеся на фоне объективного улучшения в процессе проведения плазмаферезов и/или адекватной цитостатической терапии основного заболевания.

В патогенезе кровоточивости главную роль играет гиперпротеинемия с резким повышением вязкости крови, замедлением кровотока, тромбозами, стазами и разрывами мелких сосудов. Существует прямая корреляция между уровнем IgM в сыворотке крови и клиническими проявлениями геморрагического синдрома.⁷¹ Кроме того, ответственные за возникновение кровоточивости сочетанные нарушения тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, пусковым

механизмом которых опять-таки служит гиперпротеинемия и макроглобулинемия. Окутывание тромбоцитов «муфтой» белка приводит к их функциональной неполноценности: изменяется агрегационно-адгезивная функция и реакция освобождения III пластиночного фактора, нарушается тромбопластинообразование, удлиняется время кровотечения и протромбиновое время. Гипервязкость крови, по-видимому, усиливает функциональные аномалии тромбоцитов. Избыток макроглобулина блокирует и коагуляционный гемостаз на разных его этапах, ингибируя различные факторы свертывания (VIII, V, VII, X) или выступая в роли антикоагулянта (описаны пациенты с профузными кровотечениями после минимальных хирургических вмешательств). Сообщается о больных, у которых дефекты ретракции сгустка объяснялись антительной активностью IgM против мономеров фибрина,⁷² а также об антитромбоцитарной активности IgM.⁷⁴ Однако наиболее характерным нарушением плазменного гемостаза у больных MW, независимо от наличия или отсутствия геморрагического синдрома, является выявление продуктов паракоагуляции (растворимые фибрин-мономерные комплексы и продукты деградации фибриногена) и угнетение фибринолитической системы.⁷¹

Следует подчеркнуть, что снижение агрегации тромбоцитов на фоне высокого уровня IgM в сыворотке крови является решающим патогенетическим фактором в реализации гемокоагуляционных нарушений в целом.

Феномен отсутствия геморрагического синдрома при очевидности изменений в системе гемостаза по лабораторным тестам, вероятно, свидетельствует о существовании компенсаторных механизмов, препятствующих клинической реализации нарушений свертывающей системы при MW.

Криоглобулинемия. Криоглобулины (криоиммуноглобулины) — это Ig, преципитирующиеся при температуре менее 37 °С. В зависимости от составляющих их компонентов криоглобулины относят к одному из трех типов. При MW имеют значение два из них. Если криоглобулины представлены только IgM, то они относятся к типу I (простая криоглобулинемия). При гетерогенной, или смешанной, криоглобулинемии II типа IgM обычно выступает в роли антитела к поликлональному Ig другого класса (чаще IgG) и белков сыворотки крови.⁷⁵

Смешанные криоглобулины II типа являются истинными иммунными комплексами.⁷⁶ Свойствами криопреципитации обладают не отдельные компоненты смешанных криоглобулинов, а сами иммунные комплексы: разделение компонентов ведет к исчезновению криосвойств, соединение компонентов сопровождается их восстановлением.

Склонность к криопреципитации и температурный порог выпадения осадка зависят от многих физико-химических параметров (рН среды, ионной силы и др.), главным из которых является уровень криоглобулинов в сыворотке. По мере снижения концентрации криоглобулинов в результате успешной терапии плазмаферезами и цитостатическими средствами изменяется количество преципитата, существенно снижается температурный порог (выпадение осадка происходит при более низкой температуре), удлиняются сроки его выпадения.

Частота простой и смешанной криоглобулинемии (как правило, IgM → IgG) при MW составляет 10–20 %, ^{55,62,63} распределяясь поровну на каждый тип. Ряд авторов указывают на превалирование криоглобулинемии I типа,^{38,55,57,58,62} другие считают, что для MW характерен в основном II тип.⁷⁷ Моноклональные IgM нередко проявляют антительную активность против белков сыворотки крови: по нашим данным, IgM образуют иммунные комплексы с IgG в 38 % случаев, с альбумином — в 8,5 %, с IgA — в 2,1 %.⁶¹

Криоглобулинемия не всегда проявляется клинически (менее 5 % наблюдений). При I типе ее симптомы обычно соответствуют СПВ, а при II типе — иммунокомплексной патологии в различных ее вариантах вплоть до возникновения картины тяжелого иммунокомплексного васкулита с поражением кожи, центральной и периферической нервной системы, почек, печени, сердца и др.^{75,78,79}

Болезнь холодовой гемагглютинации (БХГА). Примерно в 3 % случаев МВ ее сопровождает хроническая форма БХГА, являясь при этом вторичным синдромом опухолевой лимфопролиферации, а не самостоятельной нозологической единицей.⁸⁰ Синдром БХГА характеризуется наличием в сыворотке больных большого количества полных агглютининов, максимально активных при температуре -4°C , но проявляющих свое действие в диапазоне от -30 до $+30^{\circ}\text{C}$, а иногда даже при $+37^{\circ}\text{C}$. Холодовые антитела при этом направлены против антигенов оболочки эритроцитов I или, реже, II. Характерные клинические признаки (анемия, синдром Рейно, акроцианоз, холоддовая крапивница, панагглютинация эритроцитов, высокая СОЭ) возникают, как правило, при охлаждении и только в тех случаях, когда титр холодовых антител очень высок (обычно больше 1:2000). Анемия обычно не тяжелая: уровень гемоглобина редко опускается ниже 70 г/л. Чаще разрушение эритроцитов происходит в ретикулоэндотелиальной системе (преобладает внутриклеточный механизм). Реже встречается внутрисосудистый гемолиз, когда лизис клеток происходит за счет активации системы комплемента.⁸¹

В крови здоровых лиц холодовые агглютинины присутствуют в низких титрах (1:8—1:64). IgM-геммагглютинины, как правило, принадлежат к к-типу.⁸² Анализ немногочисленных наблюдений (как литературных, так и собственных) позволяет прийти к выводу, что λ -тип анти-макроглобулинов присущ исключительно опухолевой лимфопролиферации, тогда как при наличии БХГА за счет Мк-антител доказать ее вторичность далеко не всегда возможно и удается лишь у ограниченного числа больных. Однако недавно (5-IWWM) S. Berentsen (Норвегия) сообщил о том, что у 33 больных с первичной БХГА в 50 % случаев были получены доказательства наличия МВ.⁸³

Синдром недостаточности антител. Снижение гуморального иммунитета и развитие синдрома недостаточности антител имеют тот же патогенез и встречаются почти с такой же частотой, как и при ММ (50 % случаев), хотя большинство исследователей отмечают меньшую степень депрессии нормальных Ig. По мере прогрессирования заболевания уровень нормальных Ig закономерно снижается. Для МВ, пожалуй, более характерно снижение IgA, чем IgG, что может объяснить высокую частоту инфекционных осложнений, особенно со стороны верхних дыхательных путей. По нашим данным, в момент постановки диагноза частота редукции нормального IgA в 4 раза превышает таковую нормального IgG. У 25 % больных одновременно снижен уровень нормальных IgA и IgG. В патогенезе пневмоний придается большое значение и гемодинамическим нарушениям, обусловленным повышенной вязкостью и повреждением мелких сосудов легких.⁶⁶

Сниженное количество нормальных Ig в развернутой фазе болезни свидетельствует о редукции секреции Ig нормальными клонами иммунопродуцентов не менее чем в 10 раз.

Периферическая нейропатия встречается у 5—10 % больных МВ,⁸⁴⁻⁸⁶ однако, по мнению ряда авторов, ее частота приближается к 30 %.^{87,88} Она выражается в нарушении тактильной и болевой чувствительности по типу «перчаток» и «носов», парестезиях. Чаще в процесс вовлекаются нижние конечности. Обычно имеет место медленно прогрес-

сирующее течение неврологических расстройств. Анализ публикаций по патогенезу этого синдрома при МВ свидетельствует об отсутствии единого механизма поражения. Морфологические и лабораторные исследования в подобных случаях выявляют клеточную (лимфоидно-плазмочитарную) инфильтрацию нервных волокон, амилоидоз, отложения (депозиты) PIgM, в основном к-типа, в эндо- и периневрии, картину иммунокомплексного полиневрита.^{78,89-92}

К настоящему времени доказан и механизм иммунного действия PIgM против антигенов нервной ткани: миелин-ассоциированного гликопротеида (MAG), сульфатидов, 5 типов ганглиозидов, хондроитинсульфата С, гепарин-трисульфатного дисахарида.⁹³⁻⁹⁵ Самая частая ассоциация — PIgM $\rightarrow$ MAG. Симптоматика при этом типе поражения нервов обычно дистальная и симметричная; страдают как двигательные, так и чувствительные функции (сенсорный компонент преобладает). Характерно медленно прогрессирующее течение процесса, сопровождающееся периодами стабилизации.

Каждый из указанных механизмов повреждения нервных волокон в отдельности или в разных сочетаниях способен вызывать их демиелинизацию.

РОEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, PIgM и изменения кожи) при МВ встречается крайне редко.⁹⁶

Парапротеинемическая нефропатия. Клинические симптомы нефропатии при МВ обычно менее выражены и встречаются реже, чем при ММ. Причиной этого, возможно, является невысокий уровень экскреции белка ВJ. Почечная недостаточность развивается редко. В отличие от ММ в патологический процесс чаще вовлекается клубочковый аппарат почек. Наиболее грозным проявлением IgM-нефропатии является нефротический синдром, встречающийся крайне редко^{97-99, собственные наблюдения} и сопровождающийся отеками, гипопропротеинемией, стойкой протеинурией, гиперхолестеринемией, симптомами сосудистых почечных поражений (гипертония, ретинопатия), почечной недостаточностью. Обсуждается несколько причин развития нефротического синдрома при МВ. По данным литературных публикаций, одной из них является амилоидоз.^{64,98,100-102} Рассматривается и механизм пассивного отложения PIgM в эндотелии базальной мембраны клубочкового аппарата с формированием так называемых гломерулярных тромбов.⁹⁹ Исходя из собственного опыта, авторы полагают, что причиной поражения почек в подобных редких случаях является преимущественно иммунокомплексный диффузный гломерулонефрит — результат антительной активности PIgM с формированием циркулирующих иммунных комплексов, способных откладываться на гломерулярной базальной мембране в виде гранулярных депозитов. Патоморфологические изменения в почечных биоптатах соответствуют при этом картине мезангиокапиллярного гломерулонефрита с частым формированием тубулоинтерстициального компонента. По-видимому, иммунокомплексный васкулит является основным патогенетическим звеном в развитии гломерулопатии при МВ. С подобными выводами согласны некоторые исследователи.^{103,104}

Амилоидоз. Выявляется менее чем в 5 % случаев МВ.^{67,105,106} По современным представлениям, амилоидоз при МВ относится к группе вторичных форм L-амилоидоза преимущественно с периколлагеновым типом распределения белковых отложений. Последние представляют собой упорядоченные белково-кристаллоидные структуры — амилоидные фибриллы, главным компонентом которых являются моноклональные L-цепи или их N-концевые фрагменты (V-район), причем преобладают λ -цепи или их фрагменты (отношение $\kappa/\lambda = 3:4$).

Клинические проявления амилоидоза при MW такие же, как при MM. В первую очередь и главным образом поражаются органы, богатые коллагеном: адвентициальная оболочка сосудов, мышцы (сердце, язык), дерма, сухожилия и суставы, железы внутренней секреции, лимфатические узлы, периферические нервы. В печени и селезенке массивные амилоидные отложения встречаются очень редко. Почки обычно не поражаются или изменения в них бывают незначительными. В ряде случаев своеобразные амилоидные депозиты выявляются в легких и по ходу ЖКТ.

M. Gertz, R. Kyle сообщают, что у больных MW чаще всего в процесс вовлекаются сердце и легкие.⁶⁷

Поражения указанных органов и тканей встречаются как изолированно, так и в разных сочетаниях и, как правило, становятся причиной смерти больных.

Прижизненный диагноз амилоидоза труден. Необходима биопсия кожи, слизистых оболочек (полости рта, прямой кишки), лимфатических узлов, мышц, костного мозга со специальным окрашиванием срезов биоптатов на амилоид и исследованием их в поляризованном свете (двойное лучепреломление амилоида). В последнее время с целью диагностики широко используется биоптат абдоминальной подкожной жировой клетчатки: на амилоид окрашивается сосочковый слой дермы по ходу коллагеновых волокон (чувствительность метода составляет 70–80 %). Наиболее точный метод — иммуногистохимический с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида.

Патогенез **артропатий и кожного зуда** при MW принято связывать с лейкозной инфильтрацией, отложениями амилоида и иммунокомплексными поражениями сосудов дермы и синовиальных оболочек.

Частый клинический симптом — значительное **снижение массы тела** — отмечается всеми исследователями, начиная с J. Waldenström. Патогенез его изучен недостаточно. Не исключено, что при MW чаще, чем это принято считать, поражается лимфатический аппарат ЖКТ и возникает скрытый синдром недостаточного всасывания (malabsorption syndrome).¹⁰⁷

Повышенная частота эпителиальных опухолей у больных MW обсуждается в литературе с начала 1970-х годов и, видимо, может считаться доказанной.^{58,61,68} Не исключено, что MW повышает риск развития второй опухоли независимо от результатов лечения. Известны многочисленные описания рака различных органов при MW. Частота прижизненно распознаваемых комбинаций MW и рака составляет 15,5 % случаев в нашей серии наблюдений и 20 % — в исследованиях M. MacKenzie, H. Fudenberg.⁵⁸ При этом в подавляющем большинстве случаев диагностируется базальноклеточный рак кожи.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз MW не всегда прост. Это связано с существованием большой группы различных заболеваний, сопровождающихся развитием неопухолевой (ассоциированной) моноклональной макроглобулинемии (гепатиты, БХГА, смешанная криоглобулинемия II типа, периферическая полинейропатия, амилоидоз и др.), а также с неоднородностью морфологического субстрата болезни. Кроме того, согласно WHO-классификации зрелых В-клеточных лимфатических опухолей (2008)⁷ и собственным данным, продукция IgM может быть свойственна многим из них:

- хроническому лимфолейкозу/лимфоме из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ);
- лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС);

- волосатоклеточному лейкозу (ВКЛ);
- неклассифицируемым формам лимфомы/лейкоза селезенки;
- множественной миеломе (ММ);
- болезни тяжелых цепей μ (БТЦ μ);
- экстранодальной мукозоассоциированной лимфоме маргинальной зоны (MALT-лимфома);
- фолликулярной лимфоме (ФЛ);
- лимфоме мантийной зоны (ЛМЗ);
- диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ).

Следует помнить, что существуют также трудно классифицируемые зрелые В-клеточные лимфатические опухоли с двойной парапротеинемией, при которых одним из моноклональных Ig выступает IgM.

Практически для распознавания MW необходимыми и достаточными являются **два критерия**:

- 1) морфологическое доказательство наличия лимфатической опухоли: преимущественное поражение костного мозга, сопровождающееся его инфильтрацией малыми лимфоцитами с плазмцитоидной или плазмклеточной дифференцировкой (данные трепанобиопсии обязательны);
- 2) выявление моноклональной макроглобулинемии.

Цитологическое исследование костного мозга не всегда информативно в связи с трудностью получения его достаточного количества при пункции вследствие фиброза стромы. Поэтому трепанобиопсия используется с диагностической целью при макроглобулинемии значительно шире, чем при MM.

Гистологическое исследование увеличенных лимфатических узлов на ранних стадиях MW тоже не у всех больных выявляет достоверные признаки их опухолевой трансформации. Методом прижизненной биопсии печени более чем у 50 % больных обнаруживают неспецифические изменения, по которым дифференциальный диагноз между MW и хроническим гепатитом невозможен.¹⁰⁸

При использовании всех доступных клиницисту морфологических методов у ряда больных с малой или умеренной лимфатической либо лимфоидно-плазмклеточной пролиферацией в костном мозге, печени, селезенке и лимфатических узлах и невысоком уровне IgM вопрос о качестве процесса (опухоль? реакция?) однозначно решен быть не может. Морфологическое исследование костного мозга при количестве лимфоцитов менее 20–30 %, а плазматических клеток менее 10–15 % не позволяет быть уверенным в опухолевой природе лимфопротерации. Обнаружение же лимфоидных скоплений в трепанобиоптате, как известно, встречается в норме, причем отличить их от начальных стадий зрелоклеточных лимфатических опухолей нередко бывает невозможно. Пока не оправдались надежды на иммунофенотипическое распознавание моноклона при исследовании малых объемов лимфатической опухоли, т. к. примесь нормальных лимфоцитов мешает однозначной интерпретации результатов. Кроме того, нет знака равенства между понятиями моноклональная пролиферация и опухоль. Никто не может в настоящее время точно назвать тот минимальный количественный предел, за которым морфологический диагноз В-лимфопротерации становится абсолютно достоверным. Длительное время считалось, что низкий уровень IgM в сыворотке более характерен для «доброкачественной» макроглобулинемии (IgM-MGUS), чем для MW.⁵⁵ Было очевидно, что дифференциально-диагностическая цена этого критерия более чем сомнительна. В рекомендациях экспертов, принятых на 2-IWWM (2002), впервые было подчеркнуто, что концентрация IgM в сыворотке не имеет ни диагностического, ни прогностического значения.⁵ WHO-классификация лимфатических

опухолей (2008) учла этот критерий и закрепила его в дефиниции MW.⁷

Данные о частоте «доброкачественных» IgM-парапротеинов у разных исследователей резко варьируют. По нашему мнению, к истинно доброкачественным следует относить только **преходящие** IgM-моноклональные гаммапатии в отличие от стабильных IgM-MGUS, которые нередко являются относительно доброкачественной стадией MW.

Снижение содержания нормальных Ig, как правило, наступает не ранее появления клинических признаков опухоли, тем более что при MW оно выражено в меньшей степени, чем при MM. Исключения из этого правила известны как для «доброкачественной» макроглобулинемии, так и для опухолевой.⁶¹

Выявление белка BJ в этих ситуациях помогает распознать MW, т. к. его наличие является важным признаком, практически патогномичным для опухолевой лимфопролиферации. При его отсутствии динамика показателей (клинико-гематологических и иммунохимических) без использования цитостатических средств является единственным критерием, позволяющим судить об опухолевой или неопухолевой природе макроглобулинемии.

Только исчезновение или существенное снижение макроглобулина при отсутствии убедительных морфологических доказательств опухоли, белка BJ в моче, иммунодефицита, нормальных показателей миелопоэза и общем хорошем состоянии позволяют исключить малую опухолевую лимфопролиферацию и поставить диагноз доброкачественной преобладающей моноклональной IgM-глобулинопатии. Иногда такая диагностика занимает много лет и требует онкологической настороженности и пожизненного контроля.

Особое место в дифференциальной диагностике занимают IgM-MGUS с явной аутоантительной активностью М-парапротеина (эссенциальная криоглобулинемия II типа, БХГА с моноклональными IgM-антителами), а также формы, ассоциированные с заболеваниями, в патогенезе которых предполагается или доказан механизм аутоиммунотерии (хронический активный гепатит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.).

Иммунодепрессивная, в т. ч. цитостатическая, терапия подобных форм приводит к ограничению или регрессии моноклональной пролиферации, какой бы она ни была, и тем самым отодвигает на неопределенный срок возможность распознавания опухоли. При недостаточном или безуспешном лечении больные умирают, как правило, раньше, чем размер лимфопролиферации достигает того предела, за которым морфологический диагноз становится несомненным. Категорическая трактовка подобных случаев не всегда убедительна и возможна.

Что касается других зрелых В-клеточных лимфатических опухолей, которые также способны продуцировать PIgM (их перечень представлен выше), то при проведении дифференциального диагноза следует ориентироваться на ряд особенностей, свойственных той или иной нозологической форме.

1. ХЛЛ/ЛМЛ. Поскольку соотношение лимфоцитов и плазматических клеток в морфологическом субстрате MW весьма различно, практически невозможно отличить ХЛЛ с секрецией PIgM от классической формы болезни. Приходится прибегать к оценке уровня периферического лейкоцитоза, а также учитывать величину М-компонента, который при ХЛЛ с PIgM чаще бывает невысоким.¹⁰⁹ Помогает иммунофенотипический анализ: для ХЛЛ в отличие от MW свойственны слабая экспрессия sIg, CD5+, CD 23+ (обычно высокая), CD22+/-, FMC7-, CD79b-.¹¹⁰

2. ЛМЗС. Помогают клинические признаки: для ЛМЗС характерна выраженная спленомегалия. Если выявляется

PIgM, то уровень его может быть как низким, так и относительно высоким (нечасто), поэтому ориентироваться на него сложно. Принимают во внимание результаты иммунофенотипического анализа: для ЛМЗС типична гиперэкспрессия CD11c (при MW она либо отсутствует, либо выражена слабо). Экспрессия CD25 скорее свойственна MW, чем ЛМЗС. При MW CD103 всегда негативен, при ЛМЗС экспрессируется в 40 % случаев.¹¹¹ В настоящее время проводятся углубленные цитогенетические исследования, которые, возможно, позволят в будущем более тщательно разграничить эти две во многом сходные между собой нозологические формы.

3. ВКЛ. Часть случаев сопровождается секрецией PIgM (чаще PIgG). Нередко морфология опухолевых клеток в цитологических препаратах костного мозга при MW неотличима от таковой при ВКЛ. В дифференциальной диагностике придается значение клинической картине, особенностям анализа крови (панцитопения, моноцитопения), результатам цитохимического и иммунофенотипического анализов (специфичность последнего относительная): CD11c+, CD22+ (высокая экспрессия), CD25+, CD103+.

4. ММ. Дифференцировать ММ и MW очень трудно. Эти редкие случаи описываются в рамках как одной, так и другой нозологической формы.^{2,112-115} Преимущественно плазмоклеточная морфология образцов костного мозга, наличие очагов остеолитов, выраженная экспрессия CD38 и CD138, отсутствие CD20, наличие t(11;14) решают вопрос в пользу ММ.

5. БТЦ м. Ключевая роль в диагностике целиком принадлежит иммунохимическому анализу белков сыворотки крови и мочи.

6. МАЛТ-лимфома. Вовлечение костного мозга в опухолевый процесс нечастое. PIgM секретируется редко, и его количество незначительное. Однако некоторые пациенты могут иметь высокий уровень сывороточного PIgM и клиническую картину MW,¹¹⁶ что очень затрудняет диагностику в этих редких случаях.³⁷ Специфических иммунологических маркеров нет.

7. ФЛ. Трудностей в диагностике обычно не возникает. Основными критериями диагноза являются гистология опухоли (фолликулы, состоящие из centroцитов и centroбластов) и специфический иммунофенотип CD10+, BCL-6+, что несвойственно MW.

8. ЛМЗ. 9. ДВКЛ. Сложностей в дифференциальном диагнозе нет.

Кроме того, описаны больные, у которых «классический» для MW смешанный морфологический субстрат лейкоза и «типичные» клинические симптомы наблюдались при моноклональной продукции IgG или IgA.^{61,117,118}

Таким образом, среди зрелых В-клеточных лимфатических опухолей с секрецией PIgM встречаются наблюдения, нозологическая принадлежность которых не поддается точной идентификации, поскольку морфологический состав опухоли соответствует одной нозологической форме, а продукция — другой.

В целом MW свойственны хроническое, спокойное течение, медленная динамика развертывания симптомов, а часто — многолетний бессимптомный период. Принято выделять три формы заболевания: 1) бессимптомная; 2) медленно прогрессирующая (продолжительность жизни более 5 лет); 3) быстро прогрессирующая (продолжительность жизни около 2,5 года).⁶⁸ Частота вялотекущих («smoldering») форм (фаз) достигает 18 %, длительность стабильного клинического плато без терапии — 7–9 лет, а иногда и несколько десятилетий.¹¹⁷ Острые формы заболевания с низкодифференцированным клеточным составом, ранней миелодепрессией и склонностью к очаговому саркомному

росту встречаются редко. Обычно с такими симптомами протекает терминальная стадия (фаза) болезни.

ПРОГНОЗ

По данным литературы¹⁰² и согласно IPSSWM (международная система оценки прогностических факторов при MW),¹¹⁹ к **факторам высокого риска** при MW принято относить следующие параметры, выявляемые в момент постановки диагноза:

- возраст старше 65 лет;
- уровень гемоглобина менее 115 г/л;
- уровень тромбоцитов менее 100 000/мкл;
- уровень β_2 -микроглобулина более 3 мг/л;
- уровень М-градиента более 70 г/л.

Опыт показывает, что значение этих факторов относительно и что прогностические параметры при MW требуют дальнейшего изучения и уточнения.

ЛЕЧЕНИЕ

MW не требует немедленного назначения терапии. В-первых, решение об использовании противоопухолевых средств принимается только после получения данных, не оставляющих сомнений в диагнозе. Во-вторых, бессимптомные формы («smoldering»-вариант MW) требуют исключительно наблюдения, даже если уровень IgM > 20–25 г/л. По этому поводу еще в 1991 г. J. Waldenström сформулировал основной вопрос, касающийся терапевтических подходов при MW: лечить или не лечить.¹²⁰ **Показаниями к началу лечения** служат появление клинических симптомов болезни (В-симптомы), выраженная лимфаденопатия и/или органомегалия, существенная динамика нарастания IgM, миелодепрессия. Цитостатическая терапия необходима и при наличии осложнений MW, обусловленных макроглобулинемией (повышение вязкости, кровоточивость), комплексированием IgM с другими белками крови или его антительной активностью (криоглобулинемия, БХГА, периферическая полинейропатия, диффузный иммунокомплексный гломерулонефрит) и повреждающим действием белка BJ (почечная недостаточность). В тех случаях, когда возникают сомнения в целесообразности применения химиопрепаратов, удобно использовать плазмаферез, быстро устраняющий проявления СПВ, иммунокомплексного васкулита и геморрагического синдрома.

Цитостатическая химиотерапия

Приводим программы цитостатических режимов, наиболее часто используемых в терапии MW.

Лейкеран (хлорбутин) + преднизолон (СР) (Knospe, 1974)

Лейкеран 5 мг/м² внутрь с 1-го по 3-й день.

Преднизолон 50 мг внутрь с 1-го по 3-й день.

Перерыв каждые 2 нед.

M2 (Case, 1977)

Винкристин 1,5–2 мг внутривенно в 1-й день.

BCNU (Carmustin) 1 мг/кг внутривенно в 1-й день или

CCNU (Belustin) 80–120 мг внутрь в 1 день.

Циклофосфамид 800–1200 мг внутривенно в 1-й день.

Алкеран (мелфалан)* 10 мг внутрь с 1-го по 7-й или с 1-го по 10-й день.

Преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 7-й день, далее равномерное снижение дозы до 21-го дня курса, отмена на 22-й день.

Перерыв 3–4 нед. (после отмены преднизолона).

* Алкеран при MW часто заменяется хлорбутином (лейкераном) в тех же дозах.

M2 + доксорубин

То же, что в программе M2 + доксорубин внутривенно в 1-й день курса в дозе 30–50 мг/м². Доза доксорубина определяется исходными показателями уровня лейкоцитов и тромбоцитов. При удовлетворительных показателях крови (лейкоциты более $2,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты более 100×10^9 /л) та же доза доксорубина вводится повторно на 8-й или 14-й день курса.

Доза преднизолона в этом курсе может быть повышена до 90–120 мг в сутки в течение первых 7 дней. Снижение дозы рекомендуется проводить с 8-го дня по 5 мг в сутки до отмены.

Длительность перерыва после проведения курса составляет 3–4 нед. и определяется сроками восстановления миелопоэза.

COP (Montserrat, 1985)

Циклофосфамид 300 мг/м² внутривенно или внутрь с 1-го по 5-й день.

Винкристин 1 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день.

Перерыв 22 дня (счет от 1-го дня курса).

Mini-CHOP (French Cooperative Group, 1986)

Циклофосфан 300 мг/м² внутривенно или внутрь с 1-го по 5-й день.

Адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Винкристин 1 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день.

Перерыв 22 дня (счет от 1-го дня курса).

VAD (Barlogie, 1984)

Винкристин 0,4 мг/м² в 1–4-й день постоянно внутривенно через двухходовой катетер с помощью инфузомата.

Адриабластин 9 мг/м² в 1–4-й день постоянно внутривенно через двухходовой катетер с помощью инфузомата.

Дексаметазон 40 мг внутрь в один прием утром в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни.

Начало следующего курса на 28-й день (счет от 1-го дня курса).

В дни приема дексаметазона необходима щадящая диета, прием блокаторов H₂-рецепторов и антацидных препаратов. Больные нуждаются в профилактической антибактериальной терапии и адекватной гидратации (не менее 2–3 л мочи за сутки).

Флударабина монофосфат (Keating, 1989)

Флударабин 25–30 мг/м² внутривенно капельно (30-минутная инфузия) 1 раз в сутки с 1-го по 5-й день. Перерыв 28 дней (по окончании курса). Проводится 3–6 курсов.

Флударабина монофосфат + циклофосфамид (FC) (O'Brien, 1998; Flinn, 1998)

Флударабин 25 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки в 1–3-й день.

Циклофосфамид 250 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки в 1–3-й день.

Перерыв 4 нед. Проводится 4 курса.

2-хлордеоксиаденозин (Piro, 1988)

2-CDA (Кладрибин) 0,1 мг/кг в 1–5-й или 1–7-й день постоянно внутривенно с помощью инфузомата. Если уровень тромбоцитов составляет менее 60×10^9 /л, то суточная доза препарата снижается до 0,05 мг/кг.

Перерыв 28 дней (по окончании курса). Обычно проводится 2–4 курса.

Кладрибин в той же суточной дозе может назначаться в виде 2-часовой инфузии или подкожно.

Ритуксимаб (Trean, 1999)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед.

При отсутствии прогрессирования МВ, начиная с 12 нед. от начала терапии, следует повторить курс.

Ритуксимаб + СР (R-CP)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Преднизолон 100 мг в сутки внутрь в 1–5-й день.

Минимальный перерыв 3–4 нед.

Количество курсов не регламентировано.

Ритуксимаб + CVP (R-CVP)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 750–1000 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 100 мг в сутки внутрь в 1–5-й день.

Минимальный перерыв 3–4 нед.

Количество курсов не регламентировано.

Ритуксимаб + CHOP (R-CHOP) (Sguczman, 2001)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Доксорубин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 100 мг/сут внутрь в 1–5-й день.

Минимальный перерыв 3–4 нед.

Количество курсов не регламентировано.

Ритуксимаб + 2-CDA + циклофосфамид (RCIC) (Weber, 2003)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. — в 1, 8, 15, 22-й дни.

2-CDA (кладрибин) 1,5 мг/м² подкожно 3 раза в сутки в 1–7-й день.

Циклофосфамид 40 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в 1–7-й день.

Перерыв 6 нед. Проводится 2 курса.

Ритуксимаб + флударабин (RF) (Teon, 2002)

Флударабин — см. выше «Флударабин в монорежиме». Проводится 6 курсов.

Ритуксимаб — 8 инфузий в стандартной дозе 1 раз в 4 нед. в течение 31 нед.

Ритуксимаб + FC (R-FC) (Keating, 2000)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Флударабин и циклофосфамид вводятся аналогично программе FC во 2–4-й день курса.

Перерыв 3 нед. Проводится 4 курса.

DRC (Dimopoulos, 2004)

Дексаметазон 20 мг внутривенно в 1-й день.

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 100 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в 1–5-й день (суммарная доза — 1000 мг/м²).

Перерыв — 3 нед. Проводится 6 курсов.

Талидомид + дексаметазон + кларитромицин (Coleman, 2002)

Талидомид 50–100–200 мг в сутки внутрь постоянно длительно (не менее 3 мес. для оценки эффективности терапии).

Дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю внутрь параллельно талидомиду.

Кларитромицин 250 мг внутрь 2 раза в сутки постоянно длительно (параллельно приему талидомида).

Талидомид + преднизолон (собственные рекомендации, 2002)

Талидомид 50–100 мг в сутки внутрь постоянно длительно (не менее 3 мес. для оценки эффективности терапии).

Преднизолон 50 мг в сутки внутрь в 1–5-й день с последующим снижением и отменой к 10–13-му дню от его начала. Курсы проводят с частотой 1 раз в 3–6 нед. параллельно приему талидомида.

Талидомид + ритуксимаб (Soumerai, 2007)

Талидомид 100–200 мг в сутки внутрь постоянно длительно, не менее 1 года.

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю на 2–5-й и 13–16-й неделях от начала терапии.

Согласно рекомендациям, принятым на 3-м Международном симпозиуме по МВ (3-IWWM), приводим **критерии оценки терапии** (они необходимы для сравнения качества ответов среди ряда различных клинических исследований).¹²¹

Полный ответ (CR — complete response):

- исчезновение PIgM в сыворотке и моче, доказанное методом ИФ; гистологическое доказательство отсутствия опухолевого поражения костного мозга;
- отсутствие аденопатии/органомегалии, подтвержденное данными компьютерной томографии (КТ);
- отсутствие клинических симптомов и признаков, имеющих отношение к МВ;
- CR должен быть подтвержден повторно методом ИФ не ранее чем через 6 нед. после его первичной регистрации.

Частичный ответ (PR — partial response):

- более 50 % редукции PIgM в сыворотке при определении методом электрофореза (ЭФ);
- более 50 % уменьшения аденопатии/органомегалии по данным физикального исследования или КТ;
- отсутствие новых симптомов или признаков активности МВ.

Малый ответ (MR — minor response):

- более 25 %, но менее 50 % редукции PIgM методом ЭФ;
- отсутствие новых симптомов или признаков активности МВ.

Стабилизация заболевания (SD — stable disease):

- менее 25 % редукции PIgM и менее 25 % увеличения PIgM в сыворотке методом ЭФ;
- отсутствие прогрессирования лимфаденопатии/органомегалии, цитопении и клинических симптомов и/или признаков, обусловленных проявлениями МВ.

Прогрессирование заболевания (PD — progressive disease):

- более 25 % увеличения PIgM в сыворотке методом ЭФ, подтвержденного дважды в процессе констатации дальнейшего прогрессирования клинически значимых параметров, обусловленных МВ (цитопенический синдром, аденопатия/органомегалия, В-симптомы, СПВ, полинейропатия, криоглобулинемия и др.).

Оценка отсутствует или нуждается в отсрочке (NE — not evaluable или DR — delayed response):

- Терапия аналогами нуклеозидов и/или ритуксимабом зачастую требует оценки ответа отсрочено по времени (спустя несколько месяцев от ее начала — см. ниже).

В случае достижения значительного улучшения или стабилизации МВ при использовании выбранного терапевтического режима (PR, MR или SD), больных переводят на поддерживающее цитостатическое лечение по той же программе. Сроки его проведения и интервалы определяются индивидуально. В отличие от ММ, интервалы проведения

курсов полихимиотерапии (ПХТ) жестко не регламентированы и, как правило, составляют от 2 до 6 мес.

До начала 1980-х годов на первом этапе терапии широко использовался лейкеран (хлорбутин) в дозе от 4 до 12 мг в день (в комбинации с кортикостероидными гормонами по 30–60 мг в сутки или без них). Выбор суточной дозы хлорбутина зависел от показателей периферической крови и выраженности лейкозной гиперплазии. Его средняя курсовая доза составляла 300 мг. Недостаточная эффективность лейкерана, резистентность к препарату у большинства больных МВ, короткие ответы, низкая медиана выживаемости (около 5 лет) привели к испытанию других цитостатических средств и программ при этом заболевании, хотя, по мнению S. Ngan и соавт., эффективность хлорбутина у нелеченных ранее пациентов составляет более 70 % (число наблюдений — 23).¹²² По данным других авторов¹²³ (22–110 больных в разных сериях), общие ответы на терапию хлорбутином (в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами) регистрируются в 31–72 % случаев, их продолжительность незначительная.

Наилучшей комбинацией алкилирующих препаратов в сочетании с кортикостероидами оказалась программа М2 (мелфалан, циклофосфан, кармустин, винкристин, преднизолон). На собственном опыте мы убедились, что протокол М2 по сравнению с лейкераном оказывается более успешным у подавляющего числа первично нелеченных больных (90 vs 41 % соответственно). В настоящее время программа М2 широко используется нами в качестве инициальной терапии.

Структурные аналоги пуриновых нуклеозидов. У пациентов, исходно резистентных к монохимиотерапии алкилирующими препаратами, к программе М2 в ее классическом варианте, а также в терминальных фазах болезни добавляют другие сложные комбинации цитостатических средств (М2 с доксорубицином, COP, mini CHOP, VAD) и структурные аналоги пуринов (флударабин, 2-хлородеоксиаденозин).

2-дезоксикоформицин (пентостатин), принадлежащий также к семейству пуриновых аналогов, проявил низкую эффективность в терапии МВ.¹²⁴

В последние 15 лет в Америке и Европе флударабин и 2-CDA (кладрибин) широко используются как в качестве терапии первой линии, так и у первично-резистентных к алкилирующим препаратам больных МВ и при рецидиве. В последнее время предпочтение отдается их комбинациям с рядом цитостатиков и ритуксимабом.

Флударабин. Ответ на терапию флударабином в монорежиме у нелеченных ранее пациентов, по разным данным, составляет от 38 до 85 % и более. Различия обусловлены нерепрезентативным набором в ряде исследований. Примерно у 1/3 больных, резистентных к предшествующему лечению алкилирующими препаратами, также удается добиться значимого эффекта, используя монотерапию флударабином (от 30 до 40 %).^{123,125} При этом продолжительность ответов без проведения поддерживающего лечения колеблется от 32 до 41 мес. В большинстве случаев эффекты регистрируются в течение 3–6 мес. от начала терапии, реже — спустя 6–12 мес.

Наиболее распространенная комбинация флударабина с цитостатическими препаратами — это флударабин + циклофосфан (FC) (являются синергистами). Общие ответы у нелеченных и предлеченных больных составили от 55 до 89 %. Медиана времени до начала прогрессирования (time to progression — TTP) равнялась 27 мес.¹²⁶ В основном все ответы относились к категории PR. Четкого представления об оптимальной продолжительности терапии флударабином и о необходимости его использования на первом этапе лечения пока не существует.

Кладрибин. Первая линия (монорежим): общий ответ — от 40 до 90 % (5–26 больных в разных сериях).¹²³ Вторая линия (монорежим): общий ответ — от 38 до 54 % (13–46 больных в разных сериях).¹²³ Среднее время до получения ответа в обеих группах составило 1,2–5 мес. Проводилось 2–4 курса. Общая эффективность терапии 2-CDA, по данным D. Weber и соавт., в группе нелеченных ранее больных МВ (проанализировано 90 случаев) достигла 85 %.¹²⁷ При этом 2-CDA использовался как в монорежиме (1-я группа), так и в комбинациях с преднизолоном (2-я группа), циклофосфаном (3-я группа) и в режиме ритуксимаб + кладрибин + циклофосфан (4-я группа) (о последней группе — см. ниже отдельно). Практически всем пациентам проведено два выбранных согласно соответствующему протоколу курса с перерывом 6 нед. Результаты свидетельствуют о значительном увеличении бессобытийной выживаемости, особенно в двух последних группах. Предлеченность пациентов не влияла на результаты.

По-видимому, не следует рассчитывать на достижение эффекта от терапии флударабином и кладрибином у большинства больных МВ в первой линии. Кроме того, существенных преимуществ перед алкилирующими агентами в отношении продолжительности жизни больных МВ эти препараты, вероятно, не имеют. Значительным недостатком аналогов нуклеозидов является их способность индуцировать длительную иммуносупрессию: значительное длительное снижение CD4+ и CD8+ фракций Т-лимфоцитов может приводить к повышенному риску оппортунистических инфекций. Летальность непосредственно от миелотоксичности, связанной с использованием, в частности, флударабина, составляет 5 %.¹²³

Создается впечатление о существовании перекрестной резистентности между флударабином и 2-CDA.¹²³

Моноклональные антитела. Ритуксимаб (Мабтера) — химерные моноклональные антитела, полученные методом генной инженерии и обладающие специфичностью к поверхностному антигену В-клеток CD20. Как известно, при МВ его экспрессия выражена. В последнее десятилетие широко используется как в монорежиме, так и в комбинациях с цитостатическими препаратами в обеих линиях терапии (нелеченные больные и пациенты в рецидиве или с рефрактерными формами МВ).

Монорежим (1 или 2 курса). В первой линии ответ (как минимум 50 % редукции IgM) зарегистрирован у 35–44 % больных (их количество в разных сериях составило от 15 до 34).^{128–130} Среднее время до получения ответа — 3–5 мес. Средняя продолжительность ответа — 23–27 мес.

Вторая линия: ответ достигнут у 20–48 % больных при максимальном наборе 35 больных.^{128–130}

Результаты исследований свидетельствуют об эффективности ритуксимаба в стандартных дозах примерно у 1/3 больных независимо от того, лечились ли они ранее или нет. Повторение стандартного курса через 8 нед. увеличивало процент ответов как минимум в 2 раза.¹²⁸ Однако влияние количества курсов, равно как и роль в необходимости поддерживающей терапии ритуксимабом, еще предстоит изучить.

Противоопухолевый эффект ритуксимаба развивается не сразу: оценка эффективности препарата занимает в среднем от 15 до 60 дней от начала терапии, а иногда и более. Это связано с транзиторным повышением уровня IgM в сыворотке у 40–50 % больных МВ в среднем на 11,5 г/л спустя 3–4 нед. от начала терапии (эффект «IgM flare» — вспышка IgM). Повышенный уровень IgM может персистировать в крови до 4 мес. Оценивать эффект в течение указанного времени в подобных ситуациях не представляется возмож-

ным. Иногда даже возникает необходимость в проведении в лечебных целях сеансов плазмафереза.^{128,131} Механизм этого феномена остается неясным. В качестве гипотезы высказывается предположение о возможном быстром лизисе В-лимфоцитов под влиянием ритуксимаба с внутриклеточным высвобождением IgM.

Комбинированная терапия. Поскольку ритуксимаб (R) не относится к группе миелосупрессивных препаратов, он используется в различных комбинациях с рядом цитостатических агентов и иммуномодуляторов как в первой (PR достигается более чем у 70 % больных¹³²), так и во второй линии терапии. Основными из этих комбинаций приведены ниже.

R-CP; R-CVP; R-CHOP. Из этих трех комбинаций самая популярная — R-CHOP. В рандомизированном исследовании терапии МВ в первой линии R-CHOP *vs* CHOP (включено 48 больных), была доказана большая эффективность программы R-CHOP: 91 *vs* 60 % соответственно, исключая дополнительную токсичность режима. При этом медиана ТТР была также больше и составила 42 мес.¹³³

R + кладрибин (RCI). Вторая линия: как минимум PR достигнут у 59 % из 13 больных.¹³⁴

R + кладрибин + циклофосфамид (RCIC). Первая линия: общий ответ — у 94 % больных, у 18 % из них — PR (17 больных);¹²⁷ среднее время до получения ответа — 2,4 мес.; средняя продолжительность ответов — 58,6 мес.¹³⁵

R + флударабин (RF). Первая линия: 90–95 % общих ответов у 32–42 больных МВ.^{126,136} Вторая линия: у 32 больных CR = 7 %, PR = 74 %; медиана ТТР составила 17 мес.¹³⁷

R + флударабин + циклофосфамид (RFC): в обеих линиях в целом эффективность режима (как минимум, достижение PR) составила 69–70 % у 44 больных во всех сериях.^{126,138,139} Средняя продолжительность ответов была равна 8 мес.¹³⁹

R + дексаметазон + циклофосфамид (DRC). Только первая линия: общий ответ достиг 83 % у 72 больных (CR = 7 % и PR = 74 %). Среднее время до получения ответа — 4,1 мес. (от 0,7 до 14 мес.); 2-летняя безрецидивная выживаемость — 90 %. Эффект «IgM-flare» наблюдался у 32 % пациентов (при этом увеличение уровня IgM более чем на 25 % от исходного отмечено у 1/3 из них).^{140,141} Гематологическая токсичность III–IV степени зарегистрирована у 9 % пациентов.

При необходимости достижения быстрого ответа (СПВ, выраженная криоглобулинемия или органомегалия, прежде всего спленомегалия или значительное увеличение внутригрудных лимфоузлов) следует использовать на первоначальном этапе лечения комбинированные режимы с ритуксимабом. Лидером является режим R-CHOP. К его заслугам относятся достижение быстрого, результативного и относительно продолжительного эффекта после проведения одного или чуть более курсов, отсутствие выраженной миелотоксичности, возможность планирования и проведения в дальнейшем у части пациентов высокодозных режимов терапии с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови. Поскольку терапия, включающая аналоги пуринов, является миелосупрессивной и, как показывают последние исследования, увеличивает риск трансформации в миелодиспластический синдром и синдром Рихтера,^{142,143} ее использование в первой линии должно быть ограничено, особенно у молодых пациентов. Режим R-FC требует дальнейших исследований.

Талидомид. В 2001–2003 гг. появились сообщения о попытке лечения в качестве «терапии спасения» таким препаратом, как талидомид, в качестве монотерапии и в комбинации

с макролидом — кларитромицином и дексаметазоном.^{144–146} Талидомид относится к группе иммуномодуляторов. Его противоопухолевый эффект состоит в блокаде ангиогенеза за счет снижения продукции ряда цитокинов (VEGF, β FGF, MP) и, как следствие, угнетения выработки стромой костного мозга интерлейкина-6 и TNF- α .

М. Dimopoulos и соавт. сообщили о достижении PR у 5 (25 %) из 20 больных (проанализированы обе линии) при терапии талидомидом в течение короткого отрезка времени.¹⁴⁵

Сообщается о попытках терапии талидомидом в сочетании с ритуксимабом. У 25 больных (ранее получали лечение 20 из них) общий ответ составил 72 %, медиана ТТР — 38 мес.¹⁴⁷

Ввиду малого числа представленных в литературе и собственных случаев и небольшом по длительности сроке наблюдений судить об эффективности препарата в качестве второй линии в настоящий момент не представляется возможным.

Интерферон- α не имеет самостоятельного значения в лечении МВ. В литературе имеются лишь немногочисленные сообщения о его положительном влиянии на процент ответов у нелеченных и рефрактерных к предыдущей терапии больных.^{85,148,149} Вероятность преодоления полирезистентности с помощью интерферона- α нуждается в дальнейшем подтверждении. Его использование оправдано в качестве средства поддерживающей терапии в период достижения фазы низкого плато или ремиссии МВ.

Бортезомиб. Начиная с 2005 г. по настоящее время в литературе опубликованы результаты трех самых крупных серий терапии ингибитором протеасом — бортезомибом — у больных МВ обеих линий (в исследовании были включены 10, 27 и 27 больных соответственно).^{109,150,151} Пациенты с рецидивом и с рефрактерными формами составляли большинство. Бортезомиб вводился в монорежиме в стандартной дозе 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного курса. Количество курсов не лимитировалось и зависело от времени наступления прогрессирования МВ: в среднем проводилось 6 курсов с разбросом от 2 до 74. Суммируя данные всех трех групп, можно считать, что эффект (снижение IgM на 25 % и более) зарегистрирован у 78–85 % из 64 больных. Ответы были быстрыми с медианой чуть более 1 мес. Однако частота и степень выраженности полинейропатии как побочного эффекта данной терапии были больше, чем у пациентов с ММ и другими индолентными лимфомами. Очевидно, что при назначении бортезомиба следует использовать его малые или промежуточные дозы (0,5–0,7–1 мг/м²).

В настоящее время проводятся исследования, касающиеся использования комбинации бортезомиб + дексаметазон + ритуксимаб (режим BDR) у больных МВ в первой линии. Предварительные результаты доложены на 5-IWWM: в протокол включено 23 больных, общий ответ составил 96 %, при этом CR — 22 %.¹⁵²

Высокодозная терапия. Современная тенденция в терапии ММ — использование высокодозной терапии мелфаланом с аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови или костного мозга (ауто-ТГСК) — отразилась и на родственных ей нозологических формах (в частности, на МВ). Ранее (2003) были опубликованы результаты ауто-ТГСК у 61 пациента с МВ во всех сериях в целом.^{153–155} Больные в основном относились к категории резистентных к предшествующей терапии. CR составил 0–62 %. В 2008 г. С. Kuriakou и соавт. представили ретроспективный анализ 201 больного МВ (European Bone Marrow Transplant Registry — EBMT), которым была выполнена ауто-ТГСК. Средний возраст пациентов равнялся 53 годам. 14 % из них

были резистентны к первоначальной терапии или имели рецидив МВ, а у 86 % была ремиссия (CR или PR). Общая 5-летняя выживаемость (первой и второй линий) достигла 66 %, безрецидивная — 33 %. У 36 % из них в дальнейшем развился рецидив заболевания.¹⁵⁶ В настоящее время ауто-ТГСК используется в качестве терапии первой линии у ограниченного числа молодых больных.^{157,158}

По ранее опубликованным данным (к 2003 г.), аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТГСК) выполнена у крайне незначительного числа больных МВ во второй линии — не более 20 случаев.^{153,155,159} Как и при ауто-ТГСК, С. Кугиакос и соавт. в 2008 г. сообщили о результатах ретроспективного анализа 106 больных МВ (ЕВМТ), которым была выполнена алло-ТГСК.⁷⁰ 30 % из них были резистентны к первоначальной терапии в момент проведения алло-ТГСК, у 70 % была ремиссия (CR или PR). Средний возраст равнялся 49 годам. Медиана времени до проведения алло-ТГСК составила 34 мес. У 18 % больных ранее была проведена алло-ТГСК. Общая 5-летняя выживаемость (первой и второй линий) достигла 63 %, безрецидивная — 48 %.

Летальность от выполнения самой процедуры составила при ауто-ТГСК 8 %, при алло-ТГСК — 27–36 %¹⁶⁰ (при условии, что отбор пациентов проводился в возрастной группе до 60 лет).

Роль высокодозной терапии у больных МВ должна быть определена по мере накопления опыта.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ

Для рефрактерных форм и рецидивов МВ требуется альтернативная терапия. К новым препаратам относятся:

- леналидомид (иммуномодулятор, дериват талидомида; торговая марка — Ревлид). Предварительные немногочисленные сообщения свидетельствуют в пользу его эффективности в комбинации с ритуксимабом у больных МВ;¹⁶¹
- алемтузумаб (анти-CD52-моноклональные антитела (Campath-1H). Уже продемонстрирована его высокая активность во второй линии терапии МВ;¹⁶²
- облимерсен (ингибитор bcl-2);
- бендамустин (новый алкилирующий препарат с дополнительными свойствами аналогов пуринов, используемый в терапии ХЛЛ и других индолентных неходжкинских лимфом; торговая марка — Треанда); его комбинация с ритуксимабом находится в стадии изучения;
- иматиниб (ингибитор тирозинкиназы; торговая марка — Гливек);
- пазопаниб (ингибитор рецепторов VEGF);
- энзастаурин (ингибитор протеинкиназы C);
- перифосин (Акт-ингибитор); изучаются его комбинации с бортезомибом (являются синергистами) и бортезомибом с ритуксимабом;
- карфилзомиб (новый ингибитор протеасом — PR-171);
- вориностат (ингибитор гистоновой диацетилазы);
- новые моноклональные антитела к CD22, CD40 и CD70 (последние два — гуманизированные моноклональные антитела SGN-40 и SGN-70).

Потенциальной мишенью при МВ может оказаться и интерлейкин-6. Будущее покажет, какое место займут новые препараты в лечении МВ.

Особая роль в терапии МВ принадлежит **плазмаферезу**. У больных с высокой макроглобулинемией, особенно с явлениями СПВ, гиперволемией и нарушениями гемостаза, этот метод является неотложным и очень эффективным.⁶⁸

При проведении лечебного плазмафереза обычно не требуется возмещения донорской плазмой или альбумином; эффект длится долго, иногда до полугода. Известны наблюдения, когда систематическими плазмаферезами удавалось добиться полной компенсации и поддерживать ее годами без применения химиопрепаратов.^{61,77} Учитывая высокий риск развития вторичных нелимфатических опухолей у больных МВ, а также вероятность индукции острого миелобластного лейкоза при длительной терапии алкилирующими препаратами, лечение плазмаферезами следует широко использовать, когда это возможно, до или вместо химиотерапии. Кроме того, разработана и используется техника удаления криоглобулинов с возвратом остальных белков плазмы в кровяной ток (криоаферез) у больных МВ с СПВ и иммунокомплексными осложнениями, обусловленными криоглобулинемией.

При наличии аутоиммунного гемолиза, не купируемого гормональными и цитостатическими средствами, показана **спленэктомия**.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, мокроты и подбором антибактериальных средств. Применяются высокие лечебные дозы иммуноглобулина (в среднем 0,1–0,4 г/кг внутривенно в зависимости от степени выраженности иммунодефицита).

С целью профилактики остеопороза, особенно при длительном приеме кортикостероидов, показано назначение бисфосфонатов (аредия, зомета, бондронат, резорба) под контролем уровня кальция, фосфора и активности щелочной фосфатазы сыворотки крови.

Согласно рекомендациям 4-го Международного симпозиума по МВ (4-IWWM), опубликованным в 2009 г.,¹⁶³ **в качестве терапии первой линии** предлагаются:

- любые комбинированные программы:
 - аналоги нуклеозидов + алкилирующие (кладрибин или флударабин + циклофосфан);
 - аналоги нуклеозидов + ритуксимаб (кладрибин или флударабин + ритуксимаб);
 - аналоги нуклеозидов + алкилирующие + ритуксимаб (кладрибин или флударабин + циклофосфан + ритуксимаб);
 - циклофосфансодержащие режимы + ритуксимаб (R-CHOP или DRC);
 - иммуномодуляторы (талидомид) + ритуксимаб;
- терапия моноклональными антителами в монорежиме (например, 1 или 2 курса ритуксимаба);
- терапия аналогами нуклеозидов в монорежиме (например, кладрибин или флударабин);
- терапия алкилирующими препаратами (например, хлорбутин).

Для терапии второй линии («терапия спасения») рекомендуются:

- повторная или альтернативная (неиспользованная ранее) терапия первой линии. Повторение одного из режимов терапии первой линии имеет смысл в тех случаях, когда продолжительность ответа на нее составляла не менее 12 мес.;
- бортезомибсодержащие режимы;
- талидомид ± кортикостероиды;
- терапия моноклональными антителами (алемтузумаб). Это по сути третья линия терапии, как говорят сами авторы рекомендаций;
- высокодозная терапия мелфаланом с ауто-ТГСК.

В тех случаях, когда возможна проведение в последующем ауто-ТГСК представляется реальной, следует исключить или существенно лимитировать терапию с использованием алкилирующих препаратов (за исключением

циклофосфана) и аналогов нуклеозидов на первом этапе лечения МВ, поскольку возникают трудности с забором стволовых клеток периферической крови.

Таким образом, в настоящее время не существует какой-то одной строго специфической программы для терапии МВ в первой линии. **Выбор лечебных подходов должен быть индивидуальным в каждом конкретном случае.** Если существует необходимость быстрого контроля над опухолью, предпочтение следует отдать пуриновым нуклеозидам, в то время как у больных с выраженным цитопеническим компонентом более пригодным может оказаться ритуксимаб (DRC или комбинация ритуксимаба с талидомидом). При исходно высоком уровне РIgM в сыворотке (риск развития СПВ) целесообразно до начала лечения выполнить сеансы лечебного плазмафереза, особенно если последующая терапия будет включать в себя ритуксимаб (R-CHOP, DRC, RF, R-FC). Низкий уровень РIgM при наличии цитопении также требует назначения в первую очередь ритуксимаба. Если МВ осложняет БХГА или периферическая полинейропатия, опять же выбор терапии должен предполагать включение комбинированных режимов с ритуксимабом. Программа VAD используется при наличии хронической почечной недостаточности (редкие случаи). Пожилые пациенты с медленно прогрессирующими формами МВ не нуждаются в терапии «продвинутыми» схемами ПХТ. Предпочтение следует отдавать алкилирующим препаратам (хлорбутин ± кортикостероиды, режим М2). По нашему мнению, в зарубежной литературе протокол М2 необоснованно обойден вниманием. Тем не менее мы до сих пор активно и с эффектом применяем его на первоначальном этапе терапии МВ. Программы с использованием ритуксимаба, аналогов нуклеозидов и их комбинаций в первой линии терапии ввиду небольшого количества собственных случаев (порядка 30) нуждаются в дальнейшей проверке. Кроме того, по нашему мнению, в программы RF, RCI, R-FC и R-CIC целесообразно включать кортикостероиды (не менее 60 мг в сутки внутрь в течение 1 нед. с последующим постепенным снижением и отменой к 15-му дню от начала курса), несмотря на то что комбинация флударабина с кортикостероидами заметно увеличивает частоту инфекционных осложнений (необходима профилактическая антибактериальная деконтаминация кишечника на фоне проведения ПХТ). Минимальный опыт по применению бортезомида и талидомида при рецидиве или рефрактерных формах МВ требует продолжения исследований.

Выживаемость больных МВ варьирует от 36 до 117 мес.,⁶⁸ составляя, по нашим данным, в среднем 82 мес. (около 7 лет) от момента постановки диагноза.⁶¹ По данным литературы, медиана выживаемости составляет от 5 до 10 лет в различных сериях.¹⁰⁴

ЛИТЕРАТУРА

- Waldenström J. Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? *Acta Med. Scand.* 1944; 117: 216–47.
- Дульцин М. С., Лорие Ю. И. К вопросу о диспротеинемиях (первое описание в отечественной литературе. *Клин. мед.* 1958; 36(7): 38–46.
- Harris N. L., Jaffe E. S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
- Berger F., Isaacson P. G., Pris M. A. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. In: *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumorous of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. E. S. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein, W. Vardiman (eds.). Lyon: IARC Press, 2001; 132–4.
- Owen R. G., Treon S. P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 110–5.
- Treon S. P., Dimopoulos M., Kyle R. Defining Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 107–9.
- Swerdlow S. H., Berger F., Pileri S. A. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. S. H. Swerdlow et al. (eds.). Lyon: IARC Press, 2008; 194–5.
- Kubagawa H., Vogler L., Conrad M. et al. The extent of clonal involvement in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Fed. Proc.* 1978; 37: 1765.
- Preud'homme J.-L., Seligmann M. Immunoglobulins on the surface of lymphoid cells in Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 701–5.
- Salmon S. E. Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 1973; 10: 135–44.
- Ricci C., Cascio G., Anania A. et al. The clinical and cellular aspects of Waldenström's macroglobulinemia. *Archiv du Geschwulstforsch.* 1988; 58: 267–74.
- Kyle R. A. Waldenström's macroglobulinemia. In: *Myeloma. Biology and Management*. J. S. Malpas, D. E. Bergsagel, R. A. Kyle (eds.). Oxford: Univers. Press, 1995; 543–64.
- Groves F., Travis L., Devesa S. et al. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988–1994. *Cancer* 1998; 82: 1078–81.
- Morton L. M., Wang S. S., Devesa S. S. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107: 265–76.
- Blattner W. A., Garber J. E., Mann D. L. et al. Waldenström's macroglobulinemia and autoimmune disease in a family. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 830–2.
- Fine J. M., Muller J. Y., Rochu D. et al. Waldenström's macroglobulinemia in monozygotic twins. *Acta Med. Scand.* 1986; 220: 369–73.
- Massari R., Fine J. M., Metais R. Waldenström's macroglobulinemia observed in two brothers (letter to the editor). *Nature* 1962; 196: 176–8.
- Renier G., Ifrah N., Chevailler A. et al. Four brothers with Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer* 1989; 64: 1554–9.
- McMaster M. L. Familial Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 146–52.
- Treon S. P., Hunter Z., Aggarwal A. et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 488–94.
- Epenetos A. A., Rohatiner A., Slevin M., Wootthipoom W. Ankylosing spondylitis and Waldenström's macroglobulinemia: a case report. *Clin. Oncol.* 1980; 6: 83–4.
- Williamson L. M., Greaves M., Waters J. R., Harling C. C. Waldenström's macroglobulinemia: three cases in shoe repairers. *Br. J. Med.* 1989; 298: 498–9.
- Landgren O., Gridley G., Engels E. A. et al. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenström's macroglobulinemia. *Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia*, Stockholm, Sweden 2008 (Adstr 118).
- Giordano T. Role of hepatitis C in Waldenström's macroglobulinemia. *Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia*, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 117).
- Leleu X., O'Connor K., Ho A. W. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenström's macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 83–4.
- Veneri D., Agel H., Franchini M. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in IgM-type monoclonal gammopathy of uncertain significance and Waldenström's macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 2004; 77: 421.
- Stone S. A., Lennette E. T., Newman J. T. et al. Serologic prevalence of antibody to human herpes virus type 8 in patients with various monoclonal gammopathies. *Leuk. Lymph.* 2000; 37: 197–203.
- Kyle R. A., Therneau T. M., Rajkumar S. V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl. J. Med.* 2002; 346: 564–9.
- Kyle R. A., Benson J., Larson D. et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 17–8.
- Steingrimsdottir H., Haraldsdottir V., Olafsson I. et al. Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. *Haematol.* 2007; 92: 1131–4.
- McMaster M. L., Kristinsson S. Y., Turesson I. et al. Novel aspects pertaining to the relationship of Waldenström's macroglobulinemia, IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, polyclonal gammopathy, and hypoglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 19–22.
- Sahota S. S., Forconi F., Ottensmeier C. H. et al. Typical Waldenström's macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events. *Blood* 2002; 100: 1505–7.
- Sahota S. S., Forconi F., Ottensmeier C. H., Stevenson F. K. Origins of the malignant clone in typical Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 136–41.
- Garcia-Sanz R., Martin-Jimenez P., Ocio E. M. et al. Immunoglobulin gene rearrangements in Waldenström's macroglobulinemia. *Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia*, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 113).
- Martin-Jimenez P., Garcia-Sanz R., Sarasquete M. E. et al. Functional class switch recombination may occur «in vivo» in Waldenström's macroglobulinemia. *Br. J. Haematol.* 2007; 136: 114–6.
- Sahota S. S., Babbage G., Weston-Bel N. Y. CD27 in defining memory B-cell origins in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 33–5.
- Ioachim H. L., Medeiros L. J. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: *Ioachim's Lymph Node Pathology*, 4th ed. H. L. Ioachim, L. J. Medeiros (eds.). Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 362–73.
- Owen R. G., Barras S. L., Richards S. J. et al. Waldenström's macroglobulinemia. Development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 116: 420–8.

39. Chang H., Qi S., Trieu Y. et al. Prognostic relevance of 6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia: a multicenter study. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 36–8.
40. Schop R., Fonseca R. Genetics and cytogenetics of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 142–5.
41. Schop R. F., Van Wier S. A., Xu R. et al. 6q deletion discriminates Waldenström's macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2006; 169: 150–3.
42. Terre C., Nguyen-Khac F., Barin C. et al. Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström's macroglobulinemia: a study of 39 cases. *Leukemia* 2006; 20: 1634–6.
43. Mansoor A., Medeiros J., Weber D. et al. Cytogenetic findings in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. Chromosomal abnormalities are associated with the polymorphous subtype and an aggressive clinical course. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 116: 543–9.
44. Ocío E. M., Schop R. F., Gonzalez B. et al. 6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. *Br. J. Haematol.* 2007; 136: 80–6.
45. Chong Y., Lau L., Lui W. et al. A case of t(8;14) with total and partial trisomy 3 in Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1998; 103: 65–7.
46. Nishida K., Taniwaki M., Misawa S., Abe T. Nonrandom rearrangement of chromosome 14 at band q32-33 in human lymphoid malignancies with B-cell phenotype. *Cancer Res.* 1989; 49: 1275.
47. San Roman C., Ferro T., Guzman M., Odriozola J. Clonal abnormalities in patients with Waldenström's macroglobulinemia with special reference to a Burkitt — type t(8;14). *Cancer Genet. Cytogenet.* 1985; 18: 155.
48. Cook J. R., Aguilera N. I., Reshmi-Skarja et al. Lack of PAX5 rearrangements in lymphoplasmacytic lymphomas: reassessing the reported association with t(9;14). *Hum. Pathol.* 2004; 35: 447–54.
49. Hunter Z. R., Branagan A. R., Manning R. et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph.* 2005; 5: 246–9.
50. Konoplev S., Medeiros L. J., Bueso-Ramos C. F. et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124: 414–20.
51. Owen R. G. Developing diagnostic criteria in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 196–200.
52. Pangalis G., Kyrtsos M.-C., Kontopidou F. et al. Differential diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia from other low-grade B-cell lymphoproliferative disorders. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 201–5.
53. Remstein E., Hanson C., Kyle R. Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenström's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 182–6.
54. San Miguel J. F., Vidriales M., Ocío E. et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 187–95.
55. Kyle R. A., Garton J. P. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 719–31.
56. Facon T., Brouillard M., Duhamel A. et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. — *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1553–8.
57. Krajny M., Pruzanski W. Waldenström's macroglobulinemia: a review of 45 cases. *Canad. Med. Assoc. J.* 1976; 114: 899–905.
58. MacKenzie M. R., Fudenberg H. H. Macroglobulinemia: an analysis of forty patients. *Blood* 1972; 39: 874–89.
59. Синицина Т. В. Лимфатические опухоли с секрецией моноклональных иммуноглобулинов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989; 23.
60. Андреева Н. Е., Балакирева Т. В. Макроглобулинемия Вальденстрема. В кн.: Клиническая онкогематология, 2-е изд. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 874–84.
61. Андреева Н. Е., Чернохостова Е. В. Иммуноглобулинопатии. М.: Медицина, 1985; 240.
62. Dimopoulos M. A., Alexanian R. Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 1994; 83: 1452–9.
63. Dimopoulos M. A., Kyle R., Anagnostopoulos A., Treon S. P. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1564–77.
64. Foerster J. Waldenström's macroglobulinemia. In: Wintrobe's Clinical Hematology. G. R. Lee et al. (eds.) Philadelphia: Lea and Febinger, 1993; 2250–9.
65. Berman H. H. Waldenström's macroglobulinemia with lytic osseous lesions and plasma cell morphology. *Am. J. Clin. Pathol.* 1975; 63: 397–402.
66. Яворковский Л. И. Парпротеинемия и ее клиническое значение. Рига: Звайгзне, 1981; 255.
67. Gertz M. A., Kyle R. A. Hyperviscosity syndrome. *J. Intens. Care Med.* 1995; 10: 128–41.
68. Мокеева П. А. Клинические аспекты макроглобулинемии Вальденстрема: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1977; 20.
69. Kwaan H. C., Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin. Thomb. Hemost.* 1999; 25: 199–208.
70. Fahey J. L., Barth W. F., Solomon A. Serum hyperviscosity syndrome. *J. Am. Med. Assoc.* 1965; 192: 120–3.
71. Ксензова Т. И. Гемокоагуляционные нарушения при моноклональных иммуноглобулинопатиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997; 24.
72. Lackner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin. Hematol.* 1973; 10: 125.
73. Perkins H. A., MacKenzie M. R., Fudenberg H. H. Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood* 1970; 35: 694–707.
74. Varticovski L., Pick A. I., Schattner A., Shoenfeld Y. Antiplatelet and anti-DNA IgM in Waldenström's macroglobulinemia and ITP. *Am. J. Hematol.* 1987; 24: 351–5.
75. Brouet J. C., Clauvel J. P., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974; 57: 775.
76. Han T., Samadori N., Takeuchi J. et al. Clonal chromosome abnormalities in patients with Waldenström's and CLL-associated macroglobulinemia. *Blood* 1983; 75: 861.
77. Stone M. J. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 97–9.
78. Dimopoulos M. A., Panayiotidis P., Moullopoulos L. A. et al. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 214–26.
79. Goveric P. D., Kassad H. J., Levo Y. et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow up of 40 patients. *Am. J. Med.* 1980; 69: 287.
80. Dimopoulos M. A., Hamilos G., Zervas K. et al. Survival and prognostic factors after initiation of treatment in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1299–305.
81. Dimopoulos M. A., Weber D., Kantarjian H. et al. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy of patients with Waldenström's macroglobulinemia previously treated with fludarabine. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 288–9.
82. Berentsen S., Ulvestad E., Langholm R. et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematol.* 2006; 91: 460–6.
83. Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 110–2.
84. Björkholm M. Lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström's macroglobulinemia. In: The Lymphomas, 2nd ed. G. P. Cannelos, T. A. Lister, B. Young (eds.). Saunders: Elsevier, 2006; 374–80.
85. De Rosa G., De Renzo A., Buffardi S., Rotoli B. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with interferon. *Hematol.* 1989; 74: 313–5.
86. Kelly J. J., Adelman L. S., Berkman E., Bhan I. Polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 1355.
87. Merlini G., Baldini L., Broglia C. et al. Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 211–5.
88. Nobile-Orazio E. IgM paraproteinaemic neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 599–605.
89. Kyle R. A. Monoclonal proteins in neuropathy. *Neurol. Clin.* 1992; 10: 713–34.
90. Nobile-Orazio E., Marmiroli P., Baldini L. et al. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M-proteins. *Neurology* 1987; 37: 1506–14.
91. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol.* 2001; 11: 399–407.
92. Weiss M. D., Dalakas M. C., Lauter C. J. et al. Variability in the binding of anti-MAG and anti-SGPG antibodies to target antigens in demyelinating neuropathy and IgM paraproteinemia. *J. Neuroimmunol.* 1999; 95: 174–84.
93. Dalakas M. C., Engel W. K. Polyneuropathy with monoclonal gammopathy. *Ann. Neurol.* 1981; 10: 45.
94. Latov N., Braun P. E., Gross R. B. et al. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy identification of the myelin antigens that react with human paraproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78: 7139.
95. Nobile-Orazio E. Antigenic determinations in IgM paraprotein-related neuropathies. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 107–9.
96. Pavord S. R., Murphy P. T., Mitchell V. E. POEMS syndrome and Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Pathol.* 1996; 49: 181–2.
97. Isaac J., Herrera G. A. Cast nephropathy in a case of Waldenström's macroglobulinemia. *Nephron.* 2002; 91: 512–5.
98. Kyle R. A. Monoclonal gammopathies and the kidney. *Ann. Rev. Med.* 1989; 40: 53.
99. Morel-Maroger L., Basch A., Danon F. et al. Pathology of the kidney in Waldenström's macroglobulinemia. *New Eng. J. Med.* 1970; 283: 123–9.
100. Dussol B., Kaplanski G., Daniel L. et al. Simultaneous occurrence of fibrillary glomerulopathy and AL amyloid. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2630–2.
101. Forget B. G., Squires J. W., Seldon H. Waldenström's macroglobulinemia with generalized amyloidosis. *Arch. Intern. Med.* 1966; 118: 363.
102. Kyle R., Treon S., Alexanian R. et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 116–20.
103. Tsuji M., Ochiai S., Taka T. et al. Nonamyloidotic nephrotic syndrome in Waldenström's macroglobulinemia. *Nephron.* 1990; 54: 176–8.
104. Vijay A., Gertz M. A. Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2007; 109: 5096–103.
105. Gertz M. A., Kyle R. A., Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 914–20.
106. Gertz M. A., Kyle R. A. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 325–8.
107. Brandt J. L., Davidoff A., Bernstein L. H. et al. Small-intestinal involvement in Waldenström's macroglobulinemia: case of report and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26: 174–80.
108. Андреева Н. Е. Моноклоновая макроглобулинемия. Вопросы патогенеза и клинической интерпретации. *Тер. арх.* 1980; 9: 17–22.

109. Chen C., Kouroukis C., White D. et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1570–5.
110. Yin C. C., Lin P., Carney D. A. et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma associated with IgM paraprotein. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123: 594–602.
111. Ocío E. M., Hernandez J. M., Mateo G. et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenström's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma. *Clin. Lymph.* 2005; 5: 241–5.
112. Андреева Н. Е., Литвиненко А. И., Яковлева С. В., Соколова О. М. Миелома, секретирующая иммуноглобулин М (сообщение о двух случаях). *Тер. арх.* 1992; 10: 39–42.
113. Takahashi K., Yamamura F., Motoyama H. IgM myeloma — its distinction from Waldenström's macroglobulinemia. *Acta Pathol. Jap.* 1986; 36: 1553–63.
114. Vladutiu A. O., Sielski L. Macroglobulinemia or multiple myeloma? *Lancet* 1973; 1: 1122–3.
115. Zarrabi M. H., Stark R. S., Kane P. et al. IgM myeloma, a distinct entity in the spectrum of B cell neoplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1981; 75: 1–10.
116. Valdez R., Finn W. G., Ross C. W. et al. Waldenström's macroglobulinemia caused by extranodal marginal zone B-cell lymphoma: a report of six cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 116: 683–90.
117. Андреева Н. Е. Моноклоновые иммуноглобулинопатии (иммуноглобулинсекретирующие опухоли и другие парапротеинемии): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1981; 40.
118. Levine A. M., Lichtenstein A., Gresik M. V. et al. Clinical and immunologic spectrum of plasmacytoid lymphocytic lymphoma without serum monoclonal IgM. *Br. J. Haematol.* 1980; 46: 225–33.
119. Morel P., Duhamel A., Gobbi P. et al. International prognostic scoring system (IPSS) for Waldenström's macroglobulinemia (WM). *Blood* 2006; 108: abstract 127.
120. Waldenström J. To treat or not to treat, this is the real question. *Leuk. Res.* 1991; 15: 407.
121. Kimby E., Treon S. P., Anagnostopoulos A., Dimopoulos M. et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2006; 6: 380–3.
122. Ngan S., Rohatiner A., Matthews J. et al. Waldenström's macroglobulinemia: a retrospective analysis of 40 patients from 1972 to 2001. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 236–8.
123. Merlini G., Treon S. P. Waldenström's disease. In: *Multiple Myeloma and Related Disorders*. G. Gahrton et al. (eds.) Arnold, 2004; 429–51.
124. Riddell S., Johnson J. B., Rayner H. L. et al. Response of Waldenström's macroglobulinemia to pentostatin (2-deoxycytosine). *Cancer Treat. Rep.* 1985; 70: 546–8.
125. Leblond V., Choquet S. Fludarabine in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 239–42.
126. Tedeschi A., Alamos S. M., Ricci F. et al. Fludarabine-based combination therapies for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 67–70.
127. Weber D., Dimopoulos M., Delasalle K. et al. 2-chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 243–7.
128. Dimopoulos M. A., Zervas C., Zomas A. et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2327–33.
129. Gertz M. A., Rue M., Blood E. et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström's macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk. Lymph.* 2004; 45: 2047–55.
130. Treon S. P., Emmanouilides C., Kimby E. et al. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 132–8.
131. Globrial I. M., Fonseca R., Greipp P. R. et al. Initial immunoglobulin M «flare» after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004; 101: 2593–8.
132. Dimopoulos M. A., Kastiris E., Roussou M. Rituximab-based treatments in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 59–61.
133. Buske C., Hoster E., Dreyling M. et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009; 23: 153–61.
134. Laszlo D., Rabascio C., Andreola G. et al. Expression of the human concentrative nucleotide transporter (hCNT1) gene correlates with clinical response in patients affected by Waldenström's macroglobulinemia (WM), undergoing a combination treatment with cladribine (2-CDA) and rituximab. *Blood*, 2007; 110: 408a (Abstract 1357).
135. Thomas S. K., Gavino M., Alexanian R. et al. 2-CDA-Cyclophosphamide +/- Rituximab for symptomatic WM. *Haematol.* 2007; 92: PO-1227.
136. Treon S. P., Wasi P., Emmanouilides C. A. et al. Combination therapy with rituximab and fludarabine is highly active in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2002; 100: 211a.
137. Treon S. P., Branagan A., Wasi P. et al. Combination therapy with rituximab and fludarabine in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2004; 104: abstract 753.
138. Tedeschi A., Alamos S. M., Ricci F. et al. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia: an effective regimen requiring a new category of response criteria and a delayed assessment of results. *Blood* 2007; 110: 388a (Abstract 1290).
139. Vargaftig J., Mahe B., Le Gouill E. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (RFC) in Waldenström's macroglobulinemia (WM): results in 25 patients. *Haematol.* 2007; 92: PO-1226.
140. Dimopoulos M. A., Kyrtonis M. C., Tsatalas C. et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia (WM) with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide (abstract). *Blood* 2004; 104: 215a (Abstract 752).
141. Dimopoulos M. A., Anagnostopoulos A., Kyrtonis M. C. et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3344–9.
142. Leblond V., Tamburini J., Levy V. et al. Incidence of disease transformation and development of MDS/AML in 165 patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) treated with fludarabine (F)-based regimen in three studies (French Cooperative Group on CLL/WM). *Blood* 2007; 110: 388a (Abstract 1291).
143. Leleu X., Manning R., Soumerai J. et al. Increased incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenström's macroglobulinemia patients (WM) treated with nucleoside analogs. *Haematol.* 2007; 92: WM 3.10.
144. Coleman M., Leonard J. P., Michaeli J. et al. Bixian, low-dose thalidomide, and dexamethasone for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk. Lymph.* 2002; 43: 1777–82.
145. Dimopoulos M. A., Zomas A., Viniou N. A. et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with thalidomide. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3596–601.
146. Dimopoulos M. A., Tsatalas C., Zomas A. et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with single agent thalidomide or with the combinations of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 265–9.
147. Treon S. P., Soumerai J. D., Branagan A. R. et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2008; 112: 4452–7.
148. Bhavnani M., Marples J., Lin Yin J. A. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with an interferon. *J. Clin. Pathol.* 1990; 43: 437.
149. Rotoli B., De Renzo A., Frigeri F. et al. A phase II trial on alpha-interferon (alpha INF) effect in patients with monoclonal IgM gammopathy. *Leuk. Lymph.* 1994; 13: 463–9.
150. Dimopoulos M. A., Anagnostopoulos A., Kyrtonis M. et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematol.* 2005; 90: 1655–8.
151. Treon S. P., Hunter Z., Matous J. et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapse/refractory Waldenström's macroglobulinemia: Results of WMCTG trial 03-248. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 3320–5.
152. Treon S. P., Ioakimidis L., Soumerai J. D. et al. Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: Results of WMCTG clinical trial 05-180. Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 36).
153. Anagnostopoulos A., Aleman A., Giral S. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in Waldenström's macroglobulinemia: review of the literature and future directions. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 286–90.
154. Munshi N. C., Barlogie B. Role for high dose therapy with autologous hematopoietic stem cell support in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 282–5.
155. Tourmihac O., Leblond V., Tabrizi R. et al. Transplantation in Waldenström's macroglobulinemia — the French experience. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 291.
156. Kyriakou H. Hematopoietic stem cell transplantation for Waldenström's macroglobulinemia (WM) patients. Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 146).
157. Anagnostopoulos A., Hari P. M., Perez W. S. et al. Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 845–54.
158. Dreger P., Schmitz N. Autologous stem cell transplantation as part of first-line treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 623–4.
159. Maloney D. C., Sandmaier B. M., Maris M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Waldenström's macroglobulinemia — Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effect. *Blood* 2003; 102: 472b.
160. Dhedin N., Tabrizi R., Bulabois P. E. et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Waldenström's macroglobulinemia (WM): Update of the French experience in 54 cases. *Haematol.* 2007; 92: PO-1229 (abstract).
161. Treon S. P., Soumerai J. D., Branagan A. R. et al. Lenalidomide and Rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 355–60.
162. Owen R. G., Hillmen P., Rawstron A. C. CD52 expression in Waldenström's macroglobulinemia: implications for alemtuzumab therapy and response assessment. *Clin. Lymph.* 2005; 5: 278–81.
163. Dimopoulos M. A., Gertz M. A., Kastiris E. et al. Update on Treatment Recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 120–6.