

# АТИПИЧНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА – ТРУДНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

Е.Ф. Махнырь<sup>1,2</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, Н.О. Инасаридзе<sup>2</sup>, Э.В. Черная<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8

**Контакты:** Нина Отаровна Инасаридзе [imber\\_nude13@mail.ru](mailto:imber_nude13@mail.ru)

**Цель исследования** — описать трудности постановки диагноза «макроглобулинемия Вальденстрема» у пациентки с атипичной клинической картиной.

**Материалы и методы.** Пациентка К., 57 лет, обратилась в поликлиническое отделение с жалобами на одностороннее увеличение подчелюстных лимфатических узлов справа, дискомфорт в носоглотке, непродуктивный кашель, повышенную утомляемость. В ходе обследования получила консультации инфекциониста, отоларинголога, хирурга, стоматолога, фтизиатра, гематолога и онколога. Для верификации диагноза были проведены диагностические мероприятия в следующем объеме: динамическая оценка лабораторных показателей, обследование по программе онкологического поиска (в том числе мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография различных областей), исключение туберкулеза, иммунохимическое исследование белков крови и мочи, трепанобиопсия подвздошной кости, иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата.

**Результаты.** В ходе 4-летнего обследования в крови пациентки выявлен М-градиент в гамма-зоне, при иммунофиксации обнаружены моноклональный IgM κ-типа 19,3 г/л, белок Бенс-Джонса κ-типа в моче (суточная протеинурия 0,45 г). В миелограмме на светоптическом уровне: количество клеточных элементов значительно уменьшено, с выраженной лимфоидной пролиферацией 40 %, гранулоцитарный ряд и эритроцитоз относительно сужены, плазматических клеток 6 %. Иммуноморфологическая картина трепанобиоптата пациентки (с учетом данных лабораторных методов исследований) соответствует поражению костного мозга при болезни Вальденстрема – IgM κ-типа с секрецией М-парапротеина. Важным признаком, позволившим пойти по правильному пути постановки диагноза, стало практически патогномичное для опухолевой лимфоидной пролиферации выявление белка Бенс-Джонса в моче, который отсутствовал в дебюте заболевания.

**Заключение.** Данный случай интересен не только сложностью постановки диагноза макроглобулинемии Вальденстрема в целом, но и нетипичной, стертой клинической картиной заболевания у пациентки.

**Ключевые слова:** макроглобулинемия Вальденстрема, иммунохимическое исследование белков крови и мочи, моноклональная гаммапатия, моноклональный иммуноглобулин М, М-градиент в гамма-зоне, белок Бенс-Джонса κ-типа в моче, суточная протеинурия, трепанобиопсия левой подвздошной кости, иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата, миелограмма

**Для цитирования:** Махнырь Е.Ф., Шостак Н.А., Инасаридзе Н.О., Черная Э.В. Атипичная клиническая картина макроглобулинемии Вальденстрема – трудный путь к диагнозу. Клиницист 2019;13(1–2):80–5.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-80-85

## ATYPICAL CLINICAL PICTURE OF WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA: A DIFFICULT PATH TO DIAGNOSIS

E.F. Makhnyr<sup>1,2</sup>, N.A. Shostak<sup>1</sup>, N.O. Inasaridze<sup>2</sup>, E.V. Chernaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia

**Objective.** To describe the difficulties of diagnosis of Waldenström macroglobulinemia in a patient with atypical clinical picture.

**Materials and methods.** Patient K., 57 years old, came in outpatient department with complaints of unilateral increase in submandibular lymph nodes on the right, discomfort in the nasopharynx, cough without sputum, increased fatigue. During the examination she was consulted by: an infectious disease specialist, otolaryngologist, surgeon, dentist, phthisiologist, hematologist and oncologist consulted her. To confirm the diagnosis conducted diagnostic activities: dynamic assessment of laboratory parameters, examination program cancer search (including multislice computed tomography and magnetic resonance imaging of various areas), with the exception of tuberculosis, monogenically study proteins in the blood and urine tests, biopsy of the ileum, immunohistochemistry trepanobiopsy.

**Results.** During the 4-year examination in the patient's blood, an M-gradient in the gamma zone was detected, monoclonal immunoglobulin M-κ 19.3 g/l, Bens-Jones-κ protein in urine (daily proteinuria 0.45 g) was detected during immunofixation. In the myelogram at the light-optical

level, the number of cell elements was significantly reduced with a pronounced lymphoid proliferation of 40 %, the granulocytic series and erythropoiesis were relatively narrowed, and plasma cells 6 %. Immunomorphological picture trepanobiopsy our patient based on the data of laboratory methods of research corresponds to the defeat of the bone marrow in Waldenström's disease-κ, secretion of M-paraprotein. An important feature that allowed to go on the right path of diagnosis was almost pathognomonic for tumor lymphoproliferation, detection of Bens-Jones protein in the urine, which was absent in the onset of the disease.

**Conclusion.** This clinical case is interesting not only by the complexity of the diagnosis of macroglobulinemia of Waldenström in General, but also by the atypical, erased clinical disease in our patient.

**Key words:** Waldenström's macroglobulinemia, immunochemical study of the proteins in the blood and urine, monoclonal gammopathy, monoclonal immunoglobulin M, M-gradient in the gamma zone, Bens-Jones-κ protein in urine, the daily proteinuria, biopsy of the left Ilium, immunohistochemical study trepanobiopsy, a myelogram

**For citation:** Makhnyr' E. F., Shostak N.A., Inasaridze N.O., Chernaya E.V. Atypical clinical picture of Waldenström's macroglobulinemia: a difficult path to diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(1–2):80–5.

## Введение

Моноклональная гаммапатия свойственна многим нозологиям лимфопролиферативного характера. Однако с учетом наиболее типичных морфологических критериев макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) определяется как В-клеточная лимфома с преимущественным поражением костного мозга, морфологически представленная лимфоцитами, плазмочитами и всеми переходными формами клеток, характеризующаяся секрецией моноклонального иммуноглобулина М (PIgM) [1, 2].

Впервые Jan Gosta Waldenström в 1944 г. опубликовал описание 2 пациентов, у которых выявили гипервискозный и геморрагический синдром без тромбоцитопении, сублейкемический лимфолейкоз и наличие PIgM. В нашей стране МВ впервые описали в 1958 г. М.С. Дульцин и Ю.И. Лорие. С именем Ю.И. Лорие связано становление клинической иммуногематологии в России. Невозможно переоценить вклад этих ученых в отечественную и мировую гематологию [3].

По статистическим данным, на долю МВ приходится около 2 % случаев среди всех гемобластозов. Заболеваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Средний возраст пациентов — 63 года (от 32 до 92 лет). У пациентов моложе 40 лет МВ встречается редко. Мужчины составляют 70 % больных [1, 4].

Этиологические факторы, запускающие звенья патогенеза МВ, все еще малоизучены. Обсуждаются такие причины, как генетическая предрасположенность (дефект Т-клеточной супрессорной функции), влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов и др. Есть описание семейных случаев заболевания. Так, в работах M.L. McMaster представлены более 12 подобных семей [5].

S. Sahota и соавт., проводя исследования с 2002 г., показали, что в типичных случаях всегда есть признаки соматической гипермутации вариабельного V-района Ig [6].

Морфологический субстрат МВ разнообразен: в пунктате костного мозга выявляют крупные лимфо-

циты с плазматизированной цитоплазмой, в вакуолях которой можно обнаружить ШИК-позитивные белковые включения PIgM, — если последние занимают почти всю цитоплазму, оттесняя ядро к периферии, клетка приобретает вид виноградной грозди (grape cell). Наряду с ними обнаруживается много моноцитоподобных клеток и обычных малых лимфоцитов. Примерно в 50 % случаев увеличен процент плазматических клеток [4, 7].

В целом МВ свойственны хроническое течение, медленная динамика развертывания симптомов, а часто и многолетний бессимптомный период. Принято различать 3 формы заболевания:

- 1) моноклональная гаммапатия неопределенного значения;
- 2) «тлеющая» (бессимптомная) форма;
- 3) симптоматическая форма (продолжительность жизни от 3 до  $\geq 15$  лет в зависимости от различных факторов неблагоприятного прогноза).

Частота вялотекущих (smoldering) форм достигает 18 % [1, 2]. Агрессивные формы заболевания, характеризующиеся низкодифференцированным клеточным составом, ранней миелодепрессией и склонностью к очаговому опухолевому росту, встречаются редко. Обычно с такими симптомами протекает терминальная стадия болезни.

Установление диагноза МВ определяется наличием следующих критериев:

- 1) моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
- 2) инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмочитоподобными и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Для МВ характерна экспрессия CD19+, CD20+, sIgM+. Экспрессия CD5, CD10, CD23 может выявляться как при МВ, так и при других лимфопролиферативных заболеваниях.

При МВ IgM характеризуется разнообразными нарушениями сборки молекулы. В отличие от нормальных пентамерных молекул секретируются моно-,

ди-, три- и тетрамеры IgM в разных соотношениях. Кроме того, определяются свободные, легкие (L) цепи соответствующих PIgM — белок Бенс-Джонса.

В настоящее время установлено, что почти в 90 % случаев МВ в патологических клетках определяется мутация L265P в гене цитоплазматического адапторного протеина MYD88 [8, 9]. Уже сегодня учет молекулярно-генетических признаков трансформированных клеток позволяет применять таргентную терапию.

Несмотря на более чем 70-летнюю историю изучения МВ, путь к диагнозу непрост.

**Цель исследования** — анализ и представление клинического случая МВ с нетипичной клинической картиной.

### Клиническое наблюдение

**Больная К.**, 57 лет, наблюдается в поликлиническом отделении Государственной клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с 2010 г., когда после частых простудных заболеваний обратила внимание на одностороннее увеличение подчелюстных лимфатических узлов справа, дискомфорт в носоглотке, непродуктивный кашель, повышенную утомляемость. Была на консультации у различных специалистов: терапевта, оториноларинголога, инфекциониста, хирурга.

Объективно состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное. Геморрагического синдрома не отмечалось. Справа определялись увеличенные подчелюстные лимфатические узлы в диаметре до 8 мм, плотные, безболезненные.

В клиническом анализе крови отмечено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 46 мм/ч. Показатели биохимического анализа крови находились в пределах референсных значений. Общий анализ мочи без патологии.

Установлен диагноз: состояние после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции; лимфаденопатия неясной этиологии.

В августе 2013 г. после переохлаждения пациентка отметила резкое увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов справа, появление увеличенных подмышечных лимфатических узлов справа. Обратилась к терапевту в поликлинику, где ей был назначен курс антибактериальной терапии фторхинолонами в течение 10 дней. Ультразвуковое исследование щитовидной железы показало образование правой доли. После проведения тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы установлен диагноз: киста щитовидной железы.

С учетом наличия у пациентки лимфаденопатии неясной этиологии в течение длительного времени онкологом была выполнена пункция подчелюстного и подмышечного лимфатических узлов, при цитологическом исследовании которых выявлен реактивный лимфоцитоз. Лимфатические узлы продолжали увеличиваться, и пациентка была направлена в противотуберкулезный диспансер, где

после обследования диагноз туберкулеза был снят. Для уточнения характера изменений больная направлена в Государственную клиническую больницу им. С.П. Боткина, где была выполнена резекция подчелюстного лимфатического узла. Выявленные при гистологическом исследовании изменения носили реактивный характер. Пациентка самостоятельно обратилась к стоматологу, в целях санации полости рта удален разрушенный нижний коренной зуб справа, однако размер лимфатических узлов не изменился.

Больная дважды направлена на консультацию к гематологу с предположительным диагнозом лимфопролиферативного заболевания. Однако дважды было получено заключение об отсутствии данной патологии.

В сентябре 2014 г. состояние пациентки ухудшилось, увеличились слабость, потливость, появились эпизоды субфебрилитета, боли в правом локтевом, коленном и тазобедренном суставах, боли и слабость в конечностях.

Объективно: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Больная контактна, в пространстве и времени ориентирована. Правильного телосложения. Обычного питания. Кожный покров и видимые слизистые бледные, чистые, геморрагического синдрома нет. Отеков нет. Язык влажный, чистый. Периферические лимфоузлы: пальпируются единичные шейные от 0,5 до 1,0 см, справа — 1,0 до 2,0 см, подчелюстные справа — 3,5 × 2,5 см, плотные, безболезненные, слева до 1,5 см, надключичные единичные до 1,0 см, подмышечные большие справа — от 1,0 до 2,5 см, паховые и прочие не пальпируются. Костно-мышечная система развита правильно. При пальпации мышц и при поколачивании кости безболезненные, кроме правого локтевого сустава, пальпация которого вызывает боль. Деформации костей не выявлено. Область суставов не изменена. Активные и пассивные движения в суставах свободные. Болевая, тактильная, температурная гипестезия в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. Глубокие сухожильные и периостальные рефлексы ослаблены на верхних и нижних конечностях. Грудная клетка равномерно и активно участвует в акте дыхания. Частота дыханий — 17 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень, селезенка не пальпируются. Дирических расстройств нет. Симптом поколачивания отрицательный.

Продолжалось обследование по программе онкоописка. Были выполнены компьютерная томография шеи, придаточных пазух носа, лицевого черепа, органов малого таза, органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование брюшной



полости и мягких тканей шеи. По данным обследований имеет место лимфаденопатия шейных, подчелюстных, надключичных лимфатических узлов. Гастроскопия, рентгенография правых локтевого, коленного и тазобедренного суставов без особенностей.

В ноябре 2014 г. по настоянию терапевта пациентка была на консультации у гематолога в Государственной клинической больнице им. С.П. Боткина. Лабораторные исследования в клиническом анализе крови показали: эритроциты 4,44 млн/мкл, гемоглобин 129 г/л, гематокрит 31,10 %, тромбоциты 310 тыс/мкл, лейкоциты 5,0 тыс/мкл, нейтрофилы 2,2 тыс/мкл, лимфоциты 2,2 тыс/мкл, СОЭ 37 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 81 г/л, альбумин 51,3 %, глобулины:  $\alpha$ -1—4,1 %,  $\alpha$ -2—9,3 %,  $\beta$ —24,8 %,  $\gamma$ —10,5 %, лактатдегидрогеназа 433,8 Ед/л, креатинин 97 мкмоль/л, С-реактивный белок 1,51 мг/л. Показатели коагулограммы: протромбиновое время — 10,8 с, международное нормализованное отношение — 33,1 с, фибриноген 4,8 г/л. В общем анализе мочи патологических изменений нет. Реакция Вассермана, HBs-антиген, anti-HCV, антитела к вирусу иммунодефицита человека — отрицательные.

На основании выявленной диспротеинемии больная направлена на иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи: выявлен М-градиент в гамма-зоне, при иммунофиксации обнаружен моноклональный IgM  $\kappa$ -типа 19,3 г/л, белок Бенс-Джонса  $\kappa$ -типа в моче (суточная протеинурия 0,45 г).

Для уточнения диагноза направлена в Гематологический научный центр, где по данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга на светоптическом уровне морфологическая картина характеризует субстрат МВ. В миелограмме количество клеточных элементов в пунктате значительно уменьшено с выраженной лимфоидной пролиферацией 40 %, гранулоцитарный ряд и эритропоэз относительно сужены, плазматических клеток — 6 %.

При проведении иммуногистохимического исследования трепанобиоптата выявлена рестрикция легких цепей и экспрессия IgM. Иммуноморфологическая картина с учетом данных лабораторных исследований соответствовала поражению костного мозга при болезни Вальденстрема.

Таким образом, после 4 лет консультаций у различных специалистов и множества разнообразных обследований на основании выявленной PIgM  $\kappa$ -типа (19,3 г/л), следовой протеинурии Бенс-Джонса  $\kappa$ -типа, лимфоплазматической инфильтрации костного мозга, периферической лимфаденопатии был установлен диагноз: «макроглобулинемия Вальденстрема».

Пациентке было назначено следующее лечение: полихимиотерапия (ПХТ) по программе R-V №6, включающей внутривенную капельную инфузию 375 мг/м<sup>2</sup> ритуксимаба в 0 день и бортезомиба в дозировке 1,3 мг/м<sup>2</sup> на 1, 4, 8 и 11-й дни каждого из 6 курсов.

С учетом парапротеинемической полинейропатии перед началом ПХТ пациентке проводили лечебный

плазмаферез. В течение 15 дней было выполнено 3 сеанса плазмообмена. За каждую процедуру эксфузировали 600 мл крови. При замещении удаляемого объема использовали свежесзамороженную плазму в количестве 600 мл.

После плазмафереза состояние пациентки улучшилось: слабость значительно уменьшилась, купирован болевой синдром в суставах. Уровень  $\beta$ -глобулинов снизился до 16,5 %. Процедуру повторили еще 2 раза.

На период проведения ПХТ рекомендована сопроводительная антикоагулянтная терапия препаратом ривароксабан 10 мг/сут.

### Обсуждение

Одной из первых и основных жалоб пациентки, подтвержденной при физикальном обследовании, была односторонняя лимфаденопатия шеи. В данной ситуации перед нами возникла, прежде всего, дифференциально-диагностическая проблема, решение которой с учетом неспецифического характера жалоб в целом определило дальнейшую тактику ведения.

Пациентка обследована по пути онкопоиска. Параллельно исключен туберкулез. Диагностика МВ в описанном случае была затруднена не только сложностью постановки этого диагноза, но и нетипичной, стертой клинической картиной. Учитывая дебют заболевания у данной пациентки, даже опытному гематологу сложно было бы заподозрить МВ, для которой более характерна генерализованная лимфаденопатия, однако у пациентки определялось одностороннее поражение лимфатических узлов. При гистологическом исследовании резецированного лимфатического узла выявлена картина реактивного лимфаденита. У пациентки не было гепато- и спленомегалии, протеинурии в дебюте заболевания. Из патологических изменений настораживало только увеличение СОЭ до 46 мм/ч. Все это не позволяло нам предположить лимфопролиферативную природу процесса.

Пациентка трижды прошла консультацию у гематолога и онколога, которые также отвергали данное предположение. Однако неуклонное нарастание слабости, потливости, эпизоды субфебрильной лихорадки, артралгии правого локтевого, коленного и тазобедренного суставов, прогрессирующая лимфаденопатия и диспротеинемия побудили нас вновь направить пациентку на повторную консультацию специалиста-гематолога.

При использовании всех доступных клиницисту морфологических методов у ряда больных с малой либо умеренной лимфатической или лимфоидно-плазматической пролиферацией в лимфатических узлах вопрос о качестве процесса (опухоль? воспалительная реакция?) однозначно решен быть не может. Далее было выполнено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, обнаружен моноклональный IgM типа  $\kappa$  в сыворотке и белок Бенс-Джонса  $\kappa$ -типа в моче. Затем была выполнена трепанобиопсия,

и при гистологическом исследовании трепанобиоптата выявлена характерная для МВ лимфоплазмочитарная инфильтрация. Появление белка Бенс-Джонса в моче также помогло пойти по правильному пути постановки диагноза, так как его наличие является важным признаком, практически патогномичным для опухолевой лимфопротиферации.

Не стоит пренебрегать существенной проблемой для многих пациентов с МВ – рецидивирующими бактериальными инфекциями [10]. Наша больная достаточно часто переносила обострения хронических заболеваний лор-органов, что, возможно, соответствовало синдрому недостаточности антител.

Пациентка до настоящего времени находится под наблюдением терапевта и гематолога поликлинического отделения. После проведения 6 курсов ПХТ жалобы на слабость, субфебрилитет, артралгии и увеличение лимфатических узлов не возобновлялись. Уровень моноклональной секреции снизился до 5 г/л [2, 11].

По данным Международной системы расчета прогностических индексов для МВ (International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia, ISS WM), прогноз у нашей пациентки благоприятный.

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся:

- 1) возраст старше 65 лет;
- 2) уровень гемоглобина  $\leq 115$  г/л;  
уровень тромбоцитов  $\leq 100 \times 109$ /л;  
 $\beta_2$ -микроглобулин сыворотки крови  $> 3$  мг/л;
- 3) концентрация моноклонального IgM  $> 70$  г/л [12].

Применение этой системы расчета позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных, но не является определяющим при выборе тактики лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов с МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет 36–87 % [13].

### Заключение

Макроглобулинемия Вальденстрема является сложной для постановки диагноза патологией. Важно учитывать, что при любой лимфаденопатии неясного генеза, особенно сопровождающейся лихорадкой, необходимо направлять пациентов на иммунохимическое исследование белков сыворотки крови, что позволит в более ранние сроки установить правильный диагноз.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Owen R.G., Pratt G., Auer R.L. et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol 2014;165(3):316–33. DOI:10.1111/bjh.12760.
2. NCCN Clinica Practice Guidelines in Oncology. Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2017. NCCN.org.
3. Дульцин М.С., Лорие Ю.И. К вопросу о диспротеинемиях (1-е описание в отечественной литературе). Клиническая медицина 1958;36(7):38–46. [Dul'tsin M.S., Lorie Yu.I. On the question of dysproteinemias (1<sup>st</sup> description in national literature) klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 1958;36(7):38–46. (In Russ.)].
4. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клиническая онкогематология 2009;2(2):121–36. [Balakireva T.V., Andreeva N.E. Waldenström's Macroglobulinemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2009;2(2):121–36. (In Russ.)].
5. McMaster M.L. Familial Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol 2003;30(2):146–52. DOI: 10.1053/sonc.2003.50063.
6. Sahota S.S., Babbage G., Weston-Bell N.J. CD27 in defining memory B-cell origins in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9(1):33–5. DOI: 10.3816/clm.2009.n.007.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
8. Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710.
9. Cao X.X., Meng Q., Cai H. et al. Evaluation of clinical characteristics, MYD88 (L265P) mutation, CXCR4 (WHIM) mutation and prognosis in Waldenström macroglobulinemia: A single center retrospective study of 93 patients. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2017;38(6):494–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.006.
10. Ansell S.M., Kyle R.A., Reeder C.B. et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. Mayo Clin Proc 2010;85(9):824–33. DOI: 10.4065/mcp.2010.0304.
11. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопротиферативных заболеваний 2016. Доступно по: [http://www.hematology.ru/oncohematology/standards/clinical\\_guidelines-draft.pdf](http://www.hematology.ru/oncohematology/standards/clinical_guidelines-draft.pdf). [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases 2016. Available at: [http://www.hematology.ru/oncohematology/standards/clinical\\_guidelines-draft.pdf](http://www.hematology.ru/oncohematology/standards/clinical_guidelines-draft.pdf). (In Russ.)].
12. Morel P., Duhamel A., Gobbi P. et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009;113(18):4163–70. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174961.
13. Gavriatopoulou M., Kastritis E., Dimopoulos M.A. Ibrutinib for rituximab-refractory Waldenström macroglobulinemia. Oncotarget 2017;9(16):12536–7. DOI: 10.18632/oncotarget.23400.

**ORCID авторов/ORCID of authors:**

Е.Ф. Махнырь/E.F. Makhnyr': <https://orcid.org/0000-0002-9255-8831>

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Н.О. Инасаридзе/N.O. Inasaridze: <https://orcid.org/0000-0002-8940-5279>

Э.В. Черная/E.V. Chernaya: <https://orcid.org/0000-0002-4310-3021>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 16.07.2018. **Принята в печать:** 27.05.2019.

**Article received:** 16.07.2018. **Accepted for publication:** 27.05.2019.