Макроглобулинемия Вальденстрема

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: C88.0 · Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Региональная общественная организация «Общество онкогематологов»

Макроглобулинемия Вальденстрема — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией костного мозга и секрецией моноклонального IgM. Рекомендация описывает подтверждение диагноза, признаки необходимости лечения, выбор терапии при впервые выявленной болезни и рецидиве, а также контроль осложнений и ответа.

Главное

- Диагноз МВ требует сочетания моноклонального IgM в крови и лимфоплазмоцитарной инфильтрации костного мозга; мутация MYD88 L265P поддерживает диагноз, но её отсутствие МВ не исключает.
- Тлеющая и бессимптомная МВ специфического лечения не требует. Терапию начинают при симптомах, быстром росте IgM или при моноклональном IgM >50 г/л даже без симптомов (УУР С, УДД 4).
- К основным поводам для лечения относятся гипервязкость, массивная лимфаденопатия ≥5 см, органомегалия, связанная с МВ нейропатия, симптомная криоглобулинемия, Hb ≤10 г/дл, тромбоциты ≤100 × 10^9/л, гемолитическая анемия, почечная недостаточность и амилоидоз.
- Синдром гипервязкости возникает при значениях PIgM >40 г/л и может проявляться кровоточивостью, головной болью, нарушением зрения, головокружением, сердечно-сосудистыми нарушениями, шумом в ушах и неотложными состояниями при нарушении микроциркуляции, в том числе в ЦНС.
- При гипервязкости или криоглобулинемии лечение начинают с плазмафереза; обычно выполняют 2–3 процедуры, снижающие IgM на 30–60%, после чего в ближайшее время начинают специфическое лечение.
- Для наблюдения электрофорез белков и иммунофиксацию крови и мочи выполняют каждые 3 месяца; исследование костного мозга проводят для подтверждения полного ответа и при рецидиве или прогрессировании.

Диагностика

1. Собрать жалобы и анамнез, включая семейный анамнез; уточнить симптомы гипервязкости, кровоточивость, кожные проявления, нейропатию, синдром Рейно, желудочно-кишечные симптомы и наличие увеличенных лимфоузлов (УУР С, УДД 5).
2. Провести осмотр, пальпацию и аускультацию: оценить массу тела и температуру, кожу, геморрагический синдром, лимфоузлы, печень и селезёнку, признаки В-симптомов, поражения органов и ECOG 0–4 (УУР С, УДД 5).
3. Подтвердить моноклональный иммуноглобулин электрофорезом белковых фракций и иммунофиксацией крови и мочи; дополнительно определить уровни нормальных Ig (УУР С, УДД 5).
4. Выполнить общий анализ крови с ретикулоцитами, биохимический анализ, общий анализ мочи и коагулограмму; определить группу крови и резус-фактор, HBeAg вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и антитела IgM/IgG к ВИЧ-1 (для оценки состояния и возможности терапии; УУР С, УДД 5).
5. Исследовать костный мозг: выполнить пункцию с миелограммой и трепанобиопсию с иммуногистохимией и/или иммунофенотипированием для выявления лимфоплазмоцитарной инфильтрации (УУР С, УДД 5).
6. Исследовать мутацию MYD88 p.L265P методом ПЦР в опухолевом субстрате, чаще в костном мозге; при этом отрицательный результат не отменяет диагноз при наличии остальных признаков (УУР С, УДД 4).
7. Для оценки распространённости выполнить визуализацию костей, грудной клетки и органов брюшной полости с оценкой лимфоузлов, печени и селезёнки.

Лечение

- Не начинать специфическую терапию при тлеющей МВ (УУР С, УДД 5). Лечение показано при клинических проявлениях, быстром росте IgM или IgM >50 г/л даже без симптомов (УУР С, УДД 4).

- При синдроме гипервязкости или криоглобулинемии сначала выполнить плазмаферез; обычно проводят 2–3 процедуры с ожидаемым снижением IgM на 30–60%, затем начинают системное лечение, поскольку через 4–5 недель парапротеин может вернуться к исходному уровню (УУР С, УДД 4).
- При уровне IgM ≥50 г/л перед ритуксимабом целесообразен плазмаферез для профилактики транзиторного подъёма IgM и усиления гипервязкости. Ритуксимаб обычно применяют в комбинациях; монотерапия уступает комбинированным схемам.
- При цитопениях, больших размерах лимфоузлов или селезёнки, криоглобулинемии, синдроме гипервязкости или необходимости быстрой редукции опухоли рекомендуются программы с включением бендамустина, циклофосфамида или бортезомиба — RB, RBD, RCD; при синдроме гипервязкости программой выбора указан бортезомиб-содержащий режим RBD (для RBD УУР С, УДД 4; для программ при больших размерах лимфоузлов или селезёнки, криоглобулинемии и необходимости быстрой редукции опухоли УУР С, УДД 5).
- При низком уровне моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезни, а также при сопутствующей патологии рекомендуется ритуксимаб в монорежиме (УУР С, УДД 5). Монотерапию ритуксимабом целесообразно использовать лишь при изолированной периферической нейропатии, связанной с активностью IgM-антимиелин-ассоциированного гликопротеина, без иных симптомов МВ; при нейропатии следует избегать нейротоксичных бортезомиба и винкристина.
- Пациентам с впервые верифицированной МВ, которым не может быть назначена химиотерапия, рекомендуется ибрутиниб в монорежиме (УУР С, УДД 4); в тексте указана доза ибрутиниба 420 мг/сут.
- У пациентов младше 65 лет высокого или промежуточного риска при необходимости интенсификации возможна схема R-EPOCH + ибрутиниб / R-BAC + ибрутиниб с последующей высокодозной консолидацией CEAM или даратумумаб + CEAM и ауто-ТГСК (УУР С, УДД 5).
- После успешной ритуксимаб-содержащей индукции у пациентов с полным или очень хорошим частичным ответом может применяться поддерживающий ритуксимаб 375 мг/м² каждые 3 месяца в течение 2 лет; следует учитывать рост инфекционных осложнений (УУР С, УДД 3).

Когда направить и как наблюдать

- При подозрении на МВ или её выявлении направить пациента на консультацию к гематологу в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи или первичный гематологический кабинет.
- Экстренная госпитализация нужна при тяжёлой инфекции, угрожающих жизни цитопениях, геморрагическом синдроме, опасных осложнениях МВ или лечения, включая синдром лизиса опухоли, тяжёлую инфузионную реакцию и фебрильный миелотоксический агранулоцитоз.
- Плановая госпитализация показана для терапии, требующей круглосуточного наблюдения из-за тяжести состояния или риска осложнений, а также для биопсии и инвазивных исследований, которые нельзя выполнить амбулаторно.
- При рецидивах МВ рекомендуется рассмотреть высокодозную химиотерапию с последующей ауто-ТГСК; у молодых пациентов с множественными рецидивами или первично рефрактерной болезнью ВДХТ может быть использована в отдельных случаях по согласованию с трансплантационным центром.

Частые вопросы

Какие признаки подтверждают макроглобулинемию Вальденстрема?

Нужны моноклональный IgM в крови независимо от его концентрации и лимфоплазмоцитарная инфильтрация костного мозга. MYD88 L265P часто выявляется, но отрицательный результат не исключает МВ при наличии остальных критериев.

Когда начинать лечение при МВ?

При симптомах или быстром росте IgM, а также при IgM >50 г/л даже без симптомов. Поводами служат гипервязкость, органомегалия или массивная лимфаденопатия, цитопении, нейропатия, криоглобулинемия, почечная недостаточность и амилоидоз.

Что делать в первую очередь при синдроме гипервязкости?

Начать с плазмафереза для быстрого снижения моноклонального белка; обычно выполняют 2–3 процедуры. Затем как можно скорее назначают системную терапию, поскольку эффект плазмафереза временный.

Можно ли назначать ритуксимаб в монорежиме?

Да, при низком уровне моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезни или сопутствующей патологии. Также монотерапия целесообразна при изолированной периферической нейропатии, связанной с активностью IgM-антимиелин-ассоциированного гликопротеина, без иных симптомов МВ; в остальных ситуациях ритуксимаб обычно комбинируют с другими препаратами.

Как оценивать ответ на лечение?

Ориентируются на динамику IgM, размеров лимфоузлов и поражённых органов. Частичный ответ означает снижение IgM не менее чем на 50%, очень хороший частичный ответ — не менее чем на 90%. Полный ответ включает нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка по иммунофиксации, отсутствие инфильтрации костного мозга, лимфаденопатии, органомегалии и симптомов МВ.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/827-makroglobulinemiya-valdenstrema. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/827_1