

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Реферат на тему:

«Макроглобулинемия Вальденстрема или лимфоплазмочитарный лейкоз»

Выполнила: Епифанцева А.В.

Врач-ординатор 211 группы, 2 года

Специальность терапия

Проверил: к.м.н., доцент Кузнецова Е.Ю.

Заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

Никулина С.Ю.

Красноярск, 2024

Оглавление

Определение, этиология и патогенез.....	3
Клиническая картина.....	4
Диагностика заболевания	8
Лечение	12
Список литературы.....	16

Определение, этиология и патогенез

В 1944 году J. Waldenstrom сообщил о 3 наблюдениях с картиной сублейкемического лимфлейкоза, моноклональным IgM (PIgM), высокой вязкостью. 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: сыворотки крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении.

Профессор Воробьев П.А., с соавторами в своем национальном руководстве высказывают следующую позицию: МВ должна быть определена как хронический сублейкемический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмócитами и всеми переходными формами клеток и характеризующихся продукцией PIgM.

В современной гематологии макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) определяется как В-клеточная лимфома с преимущественным поражением костного мозга, морфологически представленная лимфоцитами, плазмócитами и всеми переходными формами клеток, характеризующаяся секрецией моноклонального иммуноглобулина М (PIgM).

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.

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 (например, HCV, HSV-8, ВИЧ). Существенным фактором риска развития МВ является наличие в анамнезе IgMмоноклональной гаммапатии неопределенного (неуточненного) генеза (IgM-MGUS). Многолетние наблюдения показывают, что относительный риск развития опухолевого заболевания у больных с IgM-

Определение, этиология и патогенез

В 1944 году J. Waldenstrom сообщил о 3 наблюдениях с картиной сублейкемического лимфлейкоза, моноклональным IgM (PIgM), высокой вязкостью. 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: сыворотки крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении.

Профессор Воробьев П.А., с соавторами в своем национальном руководстве высказывают следующую позицию: МВ должна быть определена как хронический сублейкемический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленными лимфоцитами, плазмócитами и всеми переходными формами клеток и характеризующихся продукцией PIgM.

В современной гематологии макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) определяется как В-клеточная лимфома с преимущественным поражением костного мозга, морфологически представленная лимфоцитами, плазмócитами и всеми переходными формами клеток, характеризующаяся секрецией моноклонального иммуноглобулина М (PIgM).

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.

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 (например, HCV, HSV-8, ВИЧ). Существенным фактором риска развития МВ является наличие в анамнезе IgMмоноклональной гаммапатии неопределенного (неуточненного) генеза (IgM-MGUS). Многолетние наблюдения показывают, что относительный риск развития опухолевого заболевания у больных с IgM-

моноклональной гаммапатией увеличен в 6,5 раз. Распространенность моноклональной гаммапатии неутонченного генеза достаточно велика, особенно у лиц пожилого возраста. Риск трансформации в опухоль за 5, 10, 15 лет составляет соответственно 10%, 18%, 24%, в среднем — 1,5% в год. Показано, что прогрессирование заболевания значительно ускоряется, если имеются дополнительные неблагоприятные факторы, такие как: повышение уровня моноклонального М-иммуноглобулина более 1,5 г/дл и повышенное содержание легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке. Особенно быстро заболевание начинает прогрессировать при наличии так называемой дремлющей МВ, при которой имеется выраженная моноклональная IgM гаммапатия (более 3 г/дл) и лимфоплазматическая инфильтрация костного мозга (более 10%), однако отсутствуют любые клинические признаки МВ, в частности анемия, конституциональные симптомы, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, гипервязкость крови и др.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика МВ определяется, с одной стороны, лейкоэмической пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах (нередко и в других органах и тканях), с другой — наличием в сыворотке крови РIgM и нередко белка Бенс-Джонса в моче.

Диагностика МВ в начальных стадиях заболевания достаточно затруднительна, т. к. болезнь представлена лишь общими симптомами. Отмечаются слабость, утомляемость, снижение работоспособности, ощущение усталости, отсутствие улучшения самочувствия после сна, постепенная потеря веса, стабильное или периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр, головные боли, головокружения, повышенное потоотделение, артралгии.

Более характерные симптомы связаны с развитием гиперпластического синдрома, который отмечается почти у половины больных МВ. Возможно

бессимптомное увеличение лимфатических узлов любой локализации, увеличение размеров печени и селезенки. В редких случаях вовлекаются легкие, что создает картину легочных инфильтратов, узлов и даже плеврального выпота. Редко встречаются остеолитические поражения и периваскулярная инфильтрация головного мозга.

Клинический анализ крови может длительное время оставаться нормальным. Затем опухолевая инфильтрация костного мозга постепенно приводит к развитию анемии и тромбоцитопении. Хотя, снижение эритроцитов может быть обусловлено и вторичной аутоиммунной гемолитической анемией, характерной для МВ, и повторными кровопотерями. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула меняются мало. Появление лейкоцитоза обычно связано с присоединением вторичной инфекции. Скорость оседания эритроцитов в большинстве случаев значительно повышена, однако, примерно у 15% больных не превышает 30 мм.

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

Синдром повышенной вязкости, характеризуется кровоточивостью из слизистых носа и десен, в 42% случаев у пациентов развивается макроглобулинемическая ретинопатия, развивается расширение вен сетчатки, а так же нарушения периферического кровотока, парестезии, синдром Рейно, в тяжелых случаях – изъязвлениями и даже гангрены дистальных отделов конечностей. Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга могут служить причиной неврологических расстройств, до парапартеинемической комы.

Геморрагический синдром. Кровоточивость без тромбоцитопении, связанная с нарушениями гемостаза, считается характерным, но не обязательным симптомом при МВ и регистрируется у 20-30% больных. Наиболее типичными проявлениями геморрагического синдрома при МВ являются признаки микроциркуляторных нарушений в системе гемостаза –

посовые и десневые кровотечения, как правило, не нуждающиеся в симптоматической медикаментозной коррекции и купирующийся 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. Окутыванием тромбоцитов «муфтой» белка приводит к их функциональной неполноценности. Избыток макроглобулина блокирует и коагуляционный гемостаз на разных его этапах, ингибируя различные факторы свертывания или выступая в роли коагулянта.

Криоглобулинемия. Наиболее частыми проявлениями криоглобулинемии являются артралгии и сосудистая пурпура. Поражение кожи — это проявление васкулита мелких сосудов, чаще всего в виде рецидивирующей пурпуры (70–90% случаев) на нижних конечностях, которая может распространяться на туловище и верхние конечности. Сыпь может состоять из петехиальных элементов, эритематозных, папулезных, язвенно-некротических, уртикарных высыпаний. Сыпь часто рецидивирует, купируется через 3–10 дней, оставляет после рассасывания участки гиперпигментации кожи. Язвенно-некротические поражения существуют более длительно и часто инфицируются. Артралгии отмечаются в 40–80% случаев, иногда развиваются неэрозивные двусторонние симметричные недеформирующие артриты мелких и крупных суставов. В отличие от больных ревматоидным артритом антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательны. В 20–55% встречается поражение периферической нервной системы, обычно по типу дистальной полинейропатии. Чуть реже поражается центральная нервная система, что проявляется транзиторными ишемическими атаками, инсультами и/или развитием энцефалопатии, снижением зрения и слуха. Симптоматика усугубляется в случае развития аутоиммунной агрессии патологического Ig-M против миелин-связанного гликопротеина, а также других компонентов

нервной ткани, что приводит к демиелинизации нервных волокон

Поражение почек при криоглобулинемическом васкулите наблюдается у 1/3 больных. Другие проявления: сиалоаденит, васкулит мезентериальных сосудов, поражение легких по типу интерстициального легочного фиброза, коронарный васкулит с развитием инфаркта миокарда, перикардита, сердечной недостаточности встречаются реже. Примерно у 3–10% пациентов обнаруживаются холодовые гемагглютинины, которые реагируют с антигенами оболочки эритроцитов при температуре ниже 37 °С, что приводит к развитию хронической иммунной гемолитической анемии. Клинические признаки появляются при охлаждении и только при высоком титре антител — больше чем 1:2000 (1:8–1:64). Характерными клиническими признаками являются анемия, синдром Рейно, акроцианоз, холоддовая крапивница.

Отдельную группу составляют симптомы, связанные с отложением Ig-M в тканях. При МВ наблюдаются значительные нарушения сборки молекулы Ig-M, когда в отличие от нормальных пентамерных молекул образуются моно-, ди-, три- и тетрамеры. Их отложения обнаружены в клубочках почек, кишечнике, коже, что проявляется протеинурией, диареей, появлением кожных папул или узлов. Парапротейнемическая нефропатия в виде нефротического синдрома с отеками, протеинурией, гипопротейнемией и гиперхолестеринемией выявляется редко — 3,3%.

Амилоидоз, связанный с преимущественным отложением в тканях легких цепей иммуноглобулинов, встречается в 5% случаев. Он поражает главным образом адвентициальную оболочку сосудов, сердце, язык, железы внутренней секреции, периферические нервы, почки, лимфатические узлы, реже печень, селезенку и легкие. Таким образом, при МВ могут встречаться самые разнообразные поражения внутренних органов, которые создают значительные трудности при дифференциальном диагнозе с другими заболеваниями, в особенности у лиц пожилого возраста.

В целом для 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 ≥ 15 лет в зависимости от различных факторов неблагоприятного прогноза).

Частота вялотекущих (smoldering) форм достигает 18 %. 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.

Диагностика заболевания

Согласно клиническим рекомендациям по Макроглобулинемия Вальденстрема определены диагностические критерии для установления диагноза.

При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие критерии:

1. выявление моноклонального IgM в крови (независимо от уровня парапротеина);
2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмцитоподобными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-протеина. В случае секреции IgA и IgG заболевание диагностируется как лимфоплазмочитарная лимфома.

В план обследований, при подозрении на МВ, входят общетерапевтическое обследование, включающее в себя: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр. Обязательным является взятие развернутого анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, биохимического анализа крови, включающий обязательное определение ЛДГ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, кальция, кальция.

Рекомендуется выполнить определение группы крови и резус-фактора, определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови для уточнения наличия сопутствующей патологии у пациента и возможной необходимости модификации противоопухолевой терапии или проведения сопутствующего лечения

Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить исследование уровня бета-2-микроглобулина, криоглобулинов в крови.

Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить определение соотношения белковых фракций в крови и в моче методом электрофореза и исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации для выявления моноклонального иммуноглобулина

В настоящее время установлено, что почти в 90 % случаев МВ в патологических клетках определяется мутация L265P в гене цитоплазматического адапторного протеина MYD88. Таким образом, всем пациентам рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование точечной мутации P.L625P в гене MYD88 методом ПЦР в лимфоплазмочитарных клетках костного мозга молекулярным методом на наличие мутации MYD88 (L265P).

Обязательным в перечни исследований является проведение стерильной пункции, с анализом миелограммы, а так же проведение трепанбиопсии с получением гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов и/или иммунофенотипирование клеток-предшественниц в костном мозге (ИФТ) клеток аспирата костного мозга.

Морфологический субстрат МВ бывает разным. Чаще в цитологических препаратах костного мозга преобладают крупные лимфоциты с плазматизированной цитоплазмой, в вакуолях которой можно выявить PAS-позитивные белковые включения PIgM. Наряду с ними обнаруживается много моноцитарных клеток, напоминающих клетки при инфекционном мононуклеозе, и обычных малых лимфоцитов. Нередко морфологические признаки МВ идентичны волосатоклеточному лейкозу. Примерно в половине случаев увеличен процент 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 (тучных клеток). У некоторых больных морфологическая картина костного мозга не отличима от таковой при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ). При исследовании в электронном микроскопе в лимфоидных элементах при МВ 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 65% наблюдений) выявляются диффузно лимфоидно-плазматическая инфильтрация, в остальных случаях на фоне полиморфного костного мозга присутствует лишь примесь лимфоцитов, плазмочитов и переходных клеточных форм. Часто встречается фиброз стромы костного мозга, нередко значительно

выраженный.

Цитогенетика. У большинства больных обнаруживаются клоны клеток с различными как числовыми, так и структурными хромосомными аномалиями. Чаще вовлекаются хромосомы 10, 11, 12 и 20. Лишь в отдельных случаях наблюдаются структурные аномалии кариотипа, свидетельствующие о В-клеточной природе МВ: $t(8;14)$ и $t(14;18)$, в результате чего происходит активация *c-myc*- и *bcl-2*- онкогенов.

Иммунофенотип. Клетки опухолевого субстрата при МВ экспрессируют P₁IgM как на своей поверхности (sIgM), так и внутри цитоплазмы (cIgM). Экспрессия sIgM существенно превалирует. Имеет место выраженная экспрессия таких В-клеточных антигенов: CD 19, CD 20, CD 22, CD 79a. Клетки слабо-положительны на наличие CD 10 (может отсутствовать), CD 21, CD 25, CD 38, CDc. Экспрессия CD 5, CD23 не характерна, хотя может встречаться и не является фактором, исключаящим МВ.

Иммунохимический анализ белков сыворотки крови и мочи. IgM при МВ характеризуется разнообразными нарушениями сборки молекулы. В отличие нормальных пентамерных молекул секретируются моно-, ди-, три – и тетрамеры иммуноглобулина в разных соотношениях. Кроме того, определяются свободные легкие (L) цепи соответствующих P₁IgM – белок Бенс-Джонса.

В комплекс инструментальных методов исследований входят: рентгенологическое исследование костей скелета (рентгенография и/или компьютерная томография), КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование всех групп лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

При подозрении на амилоидоз сердца рекомендуется выполнить – исследование уровня N- терминального фрагмента натрийуретического пептида мозгового в крови и ЭхоКГ.

Необходима консультация врачом-офтальмологом с осмотром глазного

дна для диагностики осложнений синдрома гипервязкости.

Лечение

Выбор программы лечения зависит от возраста пациента, особенностей течения МВ, уровня цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, сопутствующих заболеваний.

Не рекомендуется начинать специфическую терапию пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ.

Пациентам с впервые верифицированной МВ рекомендуются программы, включающие ритуксимаб.

Для лечения пациентов с впервые диагностированной МВ с синдромом гипервязкости, рекомендуются программы полихимиотерапии с включением бортезомиба: BDR, RB, а у пациентов с непереносимостью ритуксимаба – сочетание бортезомиба с дексаметазоном.

Так же в первой линии лечение рекомендуется режим R-B (ритуксимаб+бендомустин). Бендамустин, противоопухолевый препарат, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. При проведении данной схемы обязательно назначение профилактики пневмоцистной пневмонии.

В терапии первичных пациентов МВ так же используются программы, сочетающие циклофосфамид, ритуксимаб и кортикостероиды (RDC, R-CHOP, RCP). Данные программы используются у пациентов при МВ с синдромом гипервязкости, большими размерами л/у или селезенки, криоглобулинемией,

В настоящее время в первой линии терапии активно применяется ингибитор тирозинкиназы Брутона - Ибрутиниб в суточной дозе 420 мг. Наилучшие результаты лечения достигаются у пациентов с мутацией MYD88.

У пожилых пациентов в качестве терапии первой линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяются алкилирующие препараты (хлорамбуцил).

В качестве поддерживающей терапии используется ритуксимаб по 375 мг/м² каждые 3 месяца в течение 2 лет.

У пациентов с рецидивами МВ выбор программы лечения зависит от предшествующей терапии, длительности ремиссии и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений первичного лечения.

При поздних рецидивах возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов МВ (ремиссия менее года), а так же при рефрактерном течении болезни следует переходить на альтернативную программу лечения.

Наиболее эффективен при рецидивах и рефрактерной МВ бендамустин, в сочетании с ритуксимабом.

Используется монотерапия Ибрутинибом. Общая эффективность лечения составляет 90,5%.

В арсенале лечения пациентов с рецидивами МВ имеются высоко эффективные программы FR (флударабин, ритуксимаб) или FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб). Данные программы характеризуются, частыми и длительными цитопениями.

Возможно рассмотрения варианта осуществления высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСТ.

Лечение осложнений макроглобулинемии Вальденстрема

При тяжелой периферической полинейропатии применять комбинации R-CP и DRC для более выраженного снижения парапротеина. Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии выполняют процедуры плазмафереза.

У пациентов MB при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение начинать терапию с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка.

Оценка эффективности лечения

Полная ремиссия (ПР): нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфоаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов MB. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации.

Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР): снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной MB.

Частичная ремиссия (ЧР): снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной MB.

Минимальный ответ: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50% Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Стабилизация (Ст): снижение менее 25% или увеличение менее 25% уровня моноклонального IgM сыворотки крови менее 25% без признаков нарастания лимфоаденопатии/органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с МВ.

Прогрессия заболевания (ПЗ): увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая лихорадка 38,4 С, ночная потливость, потеря веса тела на 10% и более или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

Список литературы

1. Атипичная клиническая картина макроглобулинемии вальденстрема - трудный путь к диагнозу / Е. Ф. Махнырь, Н. А. Шостак, Н. О. Инасаридзе, Э. В. Черная // Клиницист. – 2019. – Т. 13, № 1-2. – С. 80-85.
2. Макроглобулинемия Вальденстрема: диагностика в клинической практике / Н. Я. Дзеранова, Е. Ю. Кудряшова, А. В. Никитина, В. А. Исаков // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 10-15.
3. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 2 Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и допол. М: Ньюдиамед; 2003. 280 с.
4. Современные методы диагностики макроглобулинемии Вальденстрема / А. М. Живописцева, В. В. Широков, А. С. Поляков, А. В. Ковалев // Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии : Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 18–19 мая 2023 года / Под редакцией В.В. Тыренко. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 2023. – С. 37-41.
5. Синицын, В. И. Макроглобулинемия Вальденстрема / В. И. Синицын, О. В. Штанюк, И. Ю. Макаров // Сборник трудов врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов за 2018-2019 гг. / Под редакцией И.Ю. Макарова, Е.В. Дубяга. – БЛАГОВЕЩЕНСК : Амурская государственная медицинская академия, 2019. – С. 60-63.