

Другие плазмоклеточные новообразования

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C90 (кроме C90.0, C90.1, C90.2, C90.3)

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2024

Разработчики клинических рекомендаций:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
- Российское диализное общество
- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Оглавление

Список сокращений.....	6
Термины и определения.....	9
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	11
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
1.1.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением (МГПЗ).....	11
1.1.2. AL амилоидоз.....	11
1.1.3. POEMS синдром	11
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
1.2.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением	11
1.2.2. AL- амилоидоз	13
1.2.3. POEMS синдром	14
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	15
1.3.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением	15
1.3.2. AL- амилоидоз	15
1.3.3. POEMS синдром	15
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.	15
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	15
1.5.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением	15
1.5.2. AL- амилоидоз	16
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	18
1.6.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением	18
1.6.2. AL- амилоидоз	19
1.6.3. POEMS синдром	22
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	24

2.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением.	24
2.1.1. Жалобы и анамнез.	25
2.1.2. Физикальное обследование.	25
2.1.3. Лабораторные диагностические исследования.	25
2.1.4. Инструментальные диагностические исследования.	27
2.1.5. Иные диагностические исследования.....	28
2.2. AL- амилоидоз	28
2.2.1. Жалобы и анамнез.	28
2.2.2. Физикальное обследование.	29
2.2.3. Лабораторные диагностические исследования.	30
2.2.4. Инструментальные диагностические исследования.	33
2.2.5. Иные диагностические исследования.....	34
2.3. POEMS синдром	36
2.3.1. Жалобы и анамнез.	36
2.3.2. Физикальное обследование.	37
2.3.3. Лабораторные диагностические исследования.	37
2.3.4. Инструментальные диагностические исследования.	40
2.3.5. Иные диагностические исследования.....	41
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	42
3.1. Показания к началу терапии и определение стратегии лечения.....	42
3.1.1.Моноклональная гаммапатия с почечным значением	42
3.1.2. AL- амилоидоз	43
3.1.3. POEMS синдром	44
3.2. Лечение впервые диагностированного заболевания.....	45
3.2.1 Моноклональная гаммапатия с почечным значением	45
3.2.2. AL- амилоидоз	46
3.2.3. POEMS синдром	51
3.3. Лечение рецидива	53
3.3.1. Лечение рецидива моноклональной гаммапатии с почечным значением.	53
3.3.2. Лечение рецидива AL-A	54
3.3.3. Лечение рецидива POEMS синдрома	55
3.4. Сопроводительная терапия AL- амилоидоза	55

3.5. Определение эффективности лечения	57
3.5.1. Определение эффективности лечения при МГПЗ.....	57
3.5.2. Определение эффективности лечения при AL-A	57
3.5.3. Определение эффективности лечения при POEMS синдроме.....	58
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации , в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	59
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	60
5.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением	60
5.2. AL-амилоидоз.	60
5.3. POEMS синдром	61
6. Организация оказания медицинской помощи	62
6.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением	63
6.2. AL- амилоидоз	64
6.3. POEMS синдром	65
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	66
7.1. Моноклональная гаммапатия почечного значения	66
7.2. AL- амилоидоз	67
7.3. POEMS синдром	69
Критерии оценки качества медицинской помощи	74
Критерии оценки качества медицинской помощи при МГПЗ	74
Критерии оценки качества медицинской помощи при AL-A	76
Критерии оценки качества медицинской помощи при POEMS синдроме	77
Список литературы.....	79
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	92
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	95

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	98
Приложение А3.1 Схемы лечения первичных пациентов с МГПЗ	98
Приложение А3.2 Схемы лечения первичных пациентов с AL-A [63, 84, 109].....	101
Приложение А3.3 Схемы лечения пациентов с ROEMS синдромом	103
Приложение А3.4 Схемы лечения рецидивов AL-A.....	104
Приложение А3.5 Рекомендации по коррекции дозы #леналидомида** в зависимости от клиренса креатинина	105
Приложение А3.6.....	106
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	107
Приложение В. Информация для пациентов	113
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	114
Приложение Г1.1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG	114
Приложение Г1.2. Общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений (СТСAE)	115

Список сокращений

ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

МГПЗ – моноклональная гаммапатия с почечным значением

ММ – множественная миелома

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОхЧР/ОхЧО – очень хорошая частичная ремиссия / очень хороший частичный ответ

ПК – плазматическая клетка

ПР/ПО – полная ремиссия / полный ответ

ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

сПР/сПО – строгая полная ремиссия/строгий полный ответ

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧР/ЧО – частичная ремиссия /частичный ответ

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭКГ – электрокардиография

AL-A – AL- амилоидоз

BeD – курс химиотерапии #бендамустин**+ #дексаметазон**

BeP – курс химиотерапии #бендамустин** + #преднизолон**

C3 – ключевой компонент комплемента, участвующий в классическом и альтернативном пути активации системы комплемента.

DaraVCd — курс химиотерапии #даратумумаб** + #бортезомиб** + #циклофосфамид** + #дексаметазон**

FCR-lite – курс терапии #флударабин** + #циклофосфамид** + #ритуксимаб**

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

IxaCd– курс химиотерапии #иксазомиб** + #циклофосфамид** + #дексаметазон**

Ixad – курс химиотерапии #иксазомиб** + #дексаметазон**

Md – курс химиотерапии #мелфалан** + #дексаметазон**

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – национальная сеть по борьбе с раком

NT- proBNP – N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида

PomD – курс химиотерапии #помалидомид** + #дексаметазон**

Rd – курс химиотерапии #леналидомид** + #дексаметазон**

RCd – курс химиотерапии #леналидомид** + #циклофосфамид** + #дексаметазон**

RMd – курс химиотерапии #леналидомид** + #мелфалан** + #дексаметазон**

Ritd – курс химиотерапии #ритуксимаб** + #дексаметазон**

RitBe – курс химиотерапии #ритуксимаб** + #бендамустин**

RitCd – курс химиотерапии #ритуксимаб** + #циклофосфамид** + #дексаметазон**

RitVd - #ритуксимаб** + #бортезомиб** + #дексаметазон**

SUF — стандартизированный уровень захвата радиофармпрепарата (Standardized Uptake Value)

VCd – курс химиотерапии #бортезомиб** + #циклофосфамид** + #дексаметазон**

Vd – курс химиотерапии #бортезомиб** + #дексаметазон**

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

VMd – курс химиотерапии #бортезомиб** + #мелфалан** + #дексаметазон**

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label)

Термины и определения

AL–амилоидоз – клональное В-клеточное заболевание, при котором аберрантные плазматические клетки (реже В-лимфоциты) продуцируют моноклональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов, откладывающиеся в составе амилоида в различных органах, вызывая их дисфункцию.

В–тип натрийуретического пептида – пептид, синтезируемый в желудочках сердца в ответ на растяжение миоцитов и/или перегрузку давлением. Он выделяется в виде активного гормона и неактивного N-концевого фрагмента (NT-pro-BNP).

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации ВОЗ 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмноклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Моноклональная гаммапатия – состояние, характеризующееся наличием моноклонального иммуноглобулина.

Моноклональная гаммапатия с почечным значением (МГПЗ) - патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин, что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием почечной дисфункции и ухудшением прогноза

Моноклональный иммуноглобулин (парапротеин) – иммуноглобулин одного класса, который синтезируется в избыточном количестве клональной плазматической клеткой.

Плазматическая клетка – конечный этап дифференцировки В-лимфоцита. Функциональная активность – участие в формировании гуморального иммунитета, продукция антител.

Ремиссия – период течения заболевания, который характеризуется значительным ослаблением или полным исчезновением симптомов заболевания, в том числе по данным выполненных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Рецидив – возврат проявлений заболевания, в том числе и по данным лабораторных и инструментальных методов исследований.

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов – легкие цепи, не связанные с молекулой иммуноглобулина и циркулирующие в плазме.

Т-тропонин/ I-тропонин – белок, который содержится в сердечной мышце и высвобождается в кровь при повреждении миокарда.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

1.1.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением (МГПЗ)

К моноклональной гаммапатии с почечным значением относят заболевания почек, развивающиеся вследствие повреждения моноклональным иммуноглобулином, при этом гематологические параметры В-лимфоцитарного или плазматического клона не соответствуют критериям для начала противоопухолевой терапии [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2] .

1.1.2. AL амилоидоз

AL амилоидоз (AL-A) - заболевание, при котором аберрантные плазматические клетки (реже В-лимфоциты) продуцируют моноклональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов, откладывающиеся в составе амилоида в различных органах, вызывая их дисфункцию. Согласно последней версии классификации ВОЗ 2021 г. термин «AL амилоидоз» заменен на «иммуноглобулин ассоциированный (AL) амилоидоз» и рассматривается в подразделе «Заболевания, связанные с отложением моноклональных иммуноглобулинов» раздела «Плазмоклеточные новообразования и другие заболевания, связанные с парапротеином» [3].

1.1.3. POEMS синдром

POEMS синдром – редкое заболевание, название которого представляет собой акроним из основных синдромов (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, изменения кожи) [4, 5]. В классификации опухолей кроветворной системы ВОЗ 2021 г. POEMS синдром относится к плазмоклеточным опухолям костного мозга с ассоциированным паранеопластическим синдромом [3]. Другие названия POEMS синдрома - остеосклеротическая миелома, синдром Такатсуки (Takatsuki), синдром Кроу – Фукасе (Crow–Fukase) [6, 7].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

1.2.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением

При МГПЗ аберрантные плазматические клетки и/или В-лимфоциты секретируют моноклональный иммуноглобулин, который прямо или опосредованно вызывает

повреждение почек. При этом отсутствуют диагностические критерии симптоматической множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденстрема или развернутой стадии хронического лимфоцитарного лейкоза. Плазмоклеточная или лимфоцитарная неоплазия соответствует параметрам моноклональной гаммапатии неясного значения, тлеющей ММ, тлеющей макроглобулинемии Вальденстрема, моноклональному В-лимфоцитозу, хроническому лимфолейкозу в начальной стадии – заболеваниям, при которых принята выжидательная тактика в отношении начала противоопухолевой терапии. Однако поражение почек парапротеином – прямое показание к началу клонредуцирующей терапии, несмотря на «доброкачественность» лимфоидного или плазматического клона. Важной особенностью МГПЗ является неэффективность стандартной иммуносупрессивной терапии, применяемой в лечении заболеваний почек, а также развитие в 90% случаев возвратной нефропатии трансплантата после трансплантации почки [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2].

МГПЗ характеризуется низким содержанием парапротеина, нефротоксичность которого связывают с особыми физико-химическими свойствами. МГПЗ – обобщенное название большого спектра поражений почек, патогенез которых имеет свои особенности. При проксимальной тубулопатии моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов вследствие мутации в вариабельном домене перестают подвергаться протеолизу и накапливаются в цитоплазме клеток в виде кристаллов. Такие кристаллы или включения с моноклональными легкими цепями нарушают функцию лизосом и вызывают повреждение клеток проксимального отдела канальцев почек [8]. При тромботической микроангиопатии парапротеин активирует систему комплемента по классическому или альтернативному пути или действует как аутоантитело против фактора Н, приводя к повреждению эндотелиальных клеток [9, 10]. При СЗ гломерулопатии моноклональный иммуноглобулин активирует комплемент по альтернативному пути, что приводит к отложению С3, воспалению и эндокапиллярной пролиферации [11]. При болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов мутации в вариабельном домене приводят к гидрофобности, изменению заряда, аномальному гликозилированию легких цепей. Такие моноклональные СЛЦ откладываются в базальных мембранах сосудов, клубочков, и канальцев, вызывая активацию трансформирующего фактора роста β , накопление матрикса и фенотипические изменения в мезангиальных клетках [12]. При болезни отложения тяжелых цепей утрата первого константного домена тяжелой цепи приводит к нарушению связывания с легкими цепями и секреции свободных тяжелых

цепей, которые откладываются в структурах нефрона [13]. При моноклональной криоглобулинемии формируются организованные структуры (микротрубочки или кристаллы) внутри мелких артериол и капилляров клубочков, что приводит к воспалению и нарушению гломерулярной проницаемости [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Микротубулярные депозиты без криоглобулинемии характерны для иммунотактоидного гломерулонефрита [14,15]. Моноклональный иммуноглобулин может кристаллизоваться и осаждаться в мелких артериолах, капиллярах и клубочках, что вызывает формирование кристаллической нефропатии или кристаллического гистиоцитоза [16, 17]. При пролиферативном гломерулонефрите с отложением моноклонального иммуноглобулина парапротеин откладывается в клубочках, вызывая активацию комплемента, воспаление и эндокапиллярную пролиферацию [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2].

1.2.2. AL- амилоидоз

При AL- амилоидозе аномальный фолдинг моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов приводит к образованию токсичных амилоидных мультимеров и амилоидных фибрилл, которые откладываются в различных тканях, что приводит к органной дисфункции [18]. По некоторым данным, важное значение в патогенезе заболевания имеет также нарушение протеолиза (деградации белков) [19]. Системный AL-A, в отличие от MM, характеризуется в большинстве случаев небольшой долей aberrantных плазматических клеток в костном мозге (менее 10%) с низкой пролиферативной активностью. В 74—77% случаев AL-A выявляют секрецию моноклональных легких цепей λ -типа [20, 21].

Патогенез AL-A изучен не полностью. Доказано значение генетических факторов, в частности полиморфизма нуклеотида rs9344 в месте сплайсинга гена CCND1, кодирующего циклин D1 и SMARCD3 (rs79419269) [22, 23]. У 49—63% больных в плазматических клетках выявляют хромосомную транслокацию t(11;14), у 19—28% — амплификацию 1q21, у 14—26% — трисомии 5, 9, 15 хромосом, у 30—36% больных — моносомию/делецию 13q [24, 25, 26]. Методом полного нуклеотидного секвенирования выявлены два зародышевых гена 3g и ба, кодирующие 42% вариабильного региона легких λ -цепей, строго ассоциированных с развитием AL-A (ген ба ассоциирован с поражением почек, ген 3g — с поражением мягких тканей) [27, 28].

Амилоид, откладываясь в тканях, приводит к ремоделированию и дисфункции органов. В экспериментах была доказана также прямая кардиотоксичность

циркулирующих амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов посредством оксидативного стресса, апоптоза кардиомиоцитов, активации митоген-активированной протеинкиназы [29, 30].

AL-A, являясь самостоятельной нозологической формой, может развиваться также у пациентов с ММ и другими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. В момент диагностики ММ примерно у 15% пациентов выявляют AL-A, у 1% больных AL-A развивается в дальнейшем [31].

1.2.3. POEMS синдром

Патогенез POEMS синдрома полностью не изучен. Ведущее значение в патогенезе клинических симптомов придают провоспалительным цитокинам, таким как фактору роста эндотелия сосудов - VEGF (vascular endothelial growth factor), интерлейкин 1 β , интерлейкин 6, интерлейкин 12 [32, 33]. Наиболее тесно с активностью заболевания коррелирует фактор роста эндотелия сосудов - VEGF (vascular endothelial growth factor) [32-44]. При воздействии VEGF на эндотелиальные клетки повышается проницаемость сосудистой стенки, что способствует переходу плазмы из сосудистого русла в интерстиций («синдром утечки капилляров»). Также установлено, что VEGF усиливает неоангиогенез [32-44].

Морфологический субстрат при POEMS синдроме представлен аберрантными плазматическими клетками в костном мозге. Генетические исследования плазматических клеток выявили высокую гетерогенность мутационного спектра. По некоторым данным, транскрипционный профиль при POEMS синдроме отличается от профиля при ММ и моноклональной гаммапатии неясного значения. В частности, методом полноэкзомного секвенирования было выделено 308 соматических мутаций в 285 генах. При таргетном секвенировании идентифицировано 20 мутаций в 7 рекуррентно мутировавших генах: KLHL6, LTB, EHD1, EML4, HELPH1, HIPK1, and PCDH10. Драйверных мутаций, характерных для ММ, найдено не было [45]. Однако в других исследованиях при таргетном секвенировании было обнаружено 11 генов (BIRC3, LRP1B, KDM6A, and ATM), встречающихся также при ММ и AL-амилоидозе [46]. При этом прогностическое значение генетических маркеров не установлено.

К особенностям POEMS синдрома относится секреция парапротеина с рестрикцией легкой цепи лямбда (у 95% пациентов) [46, 47- 49].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

1.3.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением

Заболеваемость и распространенность МГПЗ не известна. Среди пациентов с моноклональной гаммапатией и поражением почек МГПЗ подтверждают в 38-40% случаев [32, 50].

1.3.2. AL- амилоидоз

По данным регистра США, заболеваемость AL-А составляет 10—14 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность 40,5 на 1 млн [51, 52]. Медиана возраста вновь заболевших составляет 63 года [52]. Данных по распространенности и заболеваемости AL-А в России нет.

1.3.3. POEMS синдром

Заболеваемость и распространенность POEMS синдрома не известна. По данным исследования, проведенного в Японии в 2003 году, распространенность составляет примерно 0,3 на 100 000 человек [53]. Медиана возраста составляет 51 год, мужчины заболевают чаще, чем женщины [54].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

С 90 – множественная миелома и другие плазмоклеточные заболевания.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

1.5.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением

Перечень нозологий, которые входят в группу МГПЗ [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2]

1. AL-амилоидоз
2. AN-амилоидоз
3. Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов
4. Болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов
5. Болезнь отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов
6. Проллиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов
7. Иммунотактоидный гломерулонефрит
8. Моноклональный фибриллярный гломерулонефрит

9. Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
10. С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
11. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
12. Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов
13. Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями
14. Кристаллический гистиоцитоз
15. Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией
16. (Крио) кристаллглобулинемический гломерулонефрит
17. Иные формы гломерулопатий, связь которых с моноклональной гаммапатией доказана, в том числе гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране и ассоциированный с моноклональной гаммапатией, и мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией

1.5.2. AL- амилоидоз

Наиболее общепринятой системой стадирования AL-A является прогностическая Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015, основанная на содержании маркеров поражения сердца: Т/І тропонина и N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) [55].

Таблица 1.

Система стадирования системного AL-A (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015)

Показатель	Стадия	ОВ (в течение 3-х лет)	Медиана ОВ
NT-proBNP 332 нг/л (или BNP 81 нг/л) Т-тропонин 0,035 нг/мл	I: оба маркера ниже указанных значений	100%	Не достигнута. 57% больных живы в течение 10 лет
	II: один маркер выше или равен указанным значениям	55%	67 мес
	III: оба маркера выше указанных		15 мес

(или I-тропонин 0,1 нг/мл)	значений, NT-proBNP < 8500 нг/л	52%	
	IIIb: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP ≥ 8500 нг/л	19%	4 мес

В 2012 г. была создана новая система стадирования (Revised Mayo Clinic System) [56].

Таблица 2.

Прогностическая система стадирования AL-A (Revised Mayo Clinic System, 2012)

Показатель	Значение	Баллы
Т-тропонин	≥ 0,025 нг/мл	1 балл
NT-proBNP	≥ 1800 пг/мл	1 балл
Разница СЛЦ	≥ 180 мг/л	1 балл
Число баллов	Стадия	Медиана ОВ
0	I	Не достигнута, 57% больных живы в течение 10 лет
1	II	69 мес
2	III	16 мес

При поражении почек используют прогностическую систему стадирования Palladini G, 2014 г., основанную на суточной протеинурии и СКФ [26].

Таблица 3.

Прогностическая система поражения почек при AL- амилоидозе (Palladini G, 2014)

Стадия	Параметры	Вероятность развития терминальной стадии ХБП в течение 3-х лет после установки диагноза
I	Протеинурия менее 5г/сутки И СКФ более 50 мл/мин	0%
II	Протеинурия более 5г/сутки ИЛИ СКФ менее 50 мл/мин	7%
III	Протеинурия более 5г/сутки И СКФ менее 50 мл/мин	60%

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

1.6.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением

МГПЗ - группа заболеваний, включающая в себя 17 нозологических форм, отличающихся по патогенезу, морфологическим характеристикам, почечному ответу на терапию и прогнозу. Для МГПЗ, протекающих с поражением клубочков, характерны какие синдромы поражения почек как протеинурия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, реже – микро- и макрогематурия. При проксимальной тубулопатии, ассоциированной с легкими цепями, развивается синдром Фанкони [58].

Варианты поражения почек в соответствие с парапротеином и его фрагментами представлены в таблице 4 [1, 2, 59, 60]

Таблица 4.

Варианты МГПЗ, ассоциированные с парапротеином или его фрагментами

Вариант МГПЗ	Парапротеин
AL-амилоидоз	Моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов
AH-амилоидоз	Тяжелые цепи иммуноглобулинов
Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов	Моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов	Моноклональные тяжелые цепи иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов	Интактный парапротеин
Пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов	Интактный парапротеин
Иммунотактоидный гломерулонефрит	Интактный парапротеин
Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией	Интактный парапротеин, моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов
Моноклональный фибриллярный гломерулонефрит	Интактный парапротеин, моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов
С3-гломерулопатия, ассоциированная с	Интактный парапротеин

моноклональной гаммапатией	
Тромботическая микроангиопатия ассоциированная с моноклональной гаммапатией	Интактный парапротеин
Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов гаммапатии	Интактный парапротеин
Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями	Моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов
Кристаллический гистиоцитоз	Интактный парапротеин, моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов
Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией	Моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов

Помимо почек при некоторых вариантах МГПЗ в патологический процесс могут вовлекаться и другие внутренние органы. Системность поражения характерна для AL/АН - амилоидоза и болезни отложения легких/тяжелых цепей иммуноглобулинов. [20, 21, 60].

1.6.2. AL- амилоидоз

AL-A – крайне гетерогенное по клиническим проявлениям заболевание с возможным вовлечением любого органа или системы. Наиболее часто поражается сердце (в 70% случаев), почки (60-70%), желудочно-кишечный тракт и печень (20%), вегетативная и периферическая нервная система (15%), мягкие ткани (15%). В 8-14% случаев выявляют коагулопатию, обусловленную дефицитом фактора X [117, 62]. Для подтверждения диагноза достаточно доказать отложение AL-амилоида в одном органе. Вовлечение остальных внутренних органов устанавливают на основании клинических данных и результатов дополнительных методов исследования, лишь в отдельных случаях – гистологического исследования [62, 63].

Таблица 5.

Критерии поражения органов при AL-амилоидозе

Поражение органа	Клинические признаки	Дополнительные методы исследования
Сердце	сердечная недостаточность, аритмия, синкопальные состояния	<ol style="list-style-type: none"> 1. ЭКГ: низкий вольтаж, инфарктоподобные изменения, нарушения ритма и проводимости 2. ЭхоКГ: утолщение межжелудочковой перегородки >12мм и другие признаки симметричной гипертрофии миокарда левого желудочка при отсутствии других причин, ремоделирование миокарда по рестриктивному типу (увеличение размеров обоих предсердий при уменьшении размеров желудочков); Снижение деформации миокарда на уровне базальных и средних сегментов с сохранением деформации верхушки левого желудочка (метод STRAIN) 3. Повышение NT-proBNP >332 пг/мл (при отсутствии почечной недостаточности или фибрилляции предсердий) и Т- тропонина более 0,035 нг/мл (I- тропонина более > 0,1 нг/мл) 4. МРТ сердца: симметричная гипертрофия миокарда, очаги субэпикардиальной, интрамуральной и трансмуральной задержки накопления контрастного средства без соответствия с поражением коронарного бассейна. 5. Эндомиокардиальная биопсия: выявление отложений амилоида в миокарде
Почки	нефротический синдром, хроническая болезнь почек	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исследование суточной мочи на белок - неселективная протеинурия более 0,5 г/сутки (чаще нефротического уровня) 2. Исследование креатинина сыворотки крови, расчет СКФ - повышение креатинина сыворотки, снижение СКФ 3. Биопсия почки – выявление отложений амилоида в биоптате почки
Печень	сильное похудание гепатомегалия желтуха геморрагический синдром	<ol style="list-style-type: none"> 1.УЗИ: увеличение косого размера правой доли >15 см при отсутствии сердечной недостаточности 2.Повышение уровня щелочной фосфатазы >1,5 раза выше верхнего значения нормы 3. Коагулопатия
Нервная система:	симметричная сенсорно-моторная полинейропатия	<ol style="list-style-type: none"> 1.Электромиография: аксональная сенсомоторная полинейропатия 2.Биопсия кожи: отложение амилоида в

периферическая	нижних конечностей: онемение, парестезии, боль	интраэпидермальных нервах
автономная	ортостатическая гипотензия, гастропарез, запор, нарушение мочеиспускания, эректильная дисфункция, осиплость голоса	
Поражение желудка и кишки	раннее насыщение, тошнота, рвота, запор или диарея, гастропарез, мальабсорбция, кровотечение	Биопсия желудка или кишки: отложение амилоида в строме
Поражение мягких тканей	макроглоссия, артропатия, поражение кожи, миопатия или псевдогипертрофия мышц, увеличение лимфатических узлов, синдром карпального канала, субмандибулярный отек	Биопсия при миопатии, лимфаденопатии, поражении кожи
Поражение легких	сухой кашель, одышка	КТ: интерстициальные изменения, плеврит
Поражение щитовидной железы, надпочечников	гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность	повышение тиреотропного гормона, снижение кортизола в сыворотке
Другие симптомы	общая слабость, потеря массы тела, перемежающаяся хромота, кровоточивость	1.Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей 2.Исследование содержания фактора X в сыворотке, протромбина

1.6.3. POEMS синдром

Клиническая картина POEMS синдрома достаточно гетерогенна, возможны различные комбинации симптомов заболевания. Частота встречаемости клинических и других симптомов указана в таблице 1 [4, 6, 7].

Таблица 6.

Частота встречаемости клинических и других признаков при POEMS синдроме

Симптом/синдром	Частота (%)
Полинейропатия	100
Органомегалия	45-85
• гепатомегалия	24-78
• спленомегалия	22-70
• лимфаденопатия	26-74
Болезнь Кастлемана	11-25
Эндокринопатии	67-84
• нарушение половой функции	55-89
• нарушение функции надпочечников	16-33
• повышение содержания пролактина	5-20
• гинекомастия или галакторрея	12-18
• сахарный диабет	3-36
• гипотиреоз	9-67
Изменения кожи	68-89
• гиперпигментация	46-93
• акроцианоз или плетора	19
• гемангиомы/телеангиоэктазии	9-35
• гипертрихоз	26-74
Отеки	29-87
• отек диска зрительного нерва	29-64
• периферические отеки	24-89
• асцит	7-54
• гидроторакс	30-43
Тромбоцитоз	54-88
Полицитемия	12-19
Очаги остеосклероза	27-97
Плазмоклеточная дискразия	100
М-градиент при электрофорезе	24-54
Легочная гипертензия	36
Потеря массы тела более 10 кг	37

Основным и обязательным признаком POEMS синдрома является периферическая полинейропатия. Полинейропатия, как правило, восходящая, симметричная, сенсо-

моторная. Нейропатию с болью наблюдают редко (у 10-15% пациентов), большинство (76%) пациентов беспокоят парестезии. При осмотре можно заметить шлепшаж при ходьбе [4, 64, 65, 66].

У 30-50% пациентов при офтальмоскопии выявляют отек диска зрительного нерва. Другими глазными симптомами могут быть ухудшение зрения, диплопия, боль в глазах [4, 67, 68]. По некоторым данным, отек диска зрительного нерва – фактор неблагоприятного прогноза [69].

При осмотре выявляют характерные для POEMS синдрома изменения кожи, такие как гиперпигментация, гемангиомы, гипертрихоз, покраснение или цианоз конечностей при опускании вниз, акроцианоз, белые ногти, изменения концевых фаланг по типу «барабанных палочек», склеродермоподобный синдром, покраснение кожи, атрофию мышц лица. В ряде случаев диагностируют кальцифилаксию [4, 6, 70, 71].

Периферические и полостные отеки – частое проявление POEMS синдрома. Патогенез развития отеков связывают с синдромом «утечки капилляров» из-за повышения проницаемости сосудистой стенки [4, 35]. При биохимическом исследовании состав асцитической жидкости соответствует экссудату [68].

У пациентов с POEMS синдромом отмечен повышенный риск артериальных и венозных тромбозов. Тромботические осложнения развиваются у 30-40% пациентов [73-75]. К факторам риска артериальных тромбозов относят повышение гемоглобина /гематокрита, тромбоцитоз, повышение VEGF, спленомегалию [75].

При физическом обследовании обращают внимание на такие проявления POEMS синдрома как лимфаденопатию, гепато – и спленомегалию.

Характерны эндокринные нарушения, в том числе гипотиреоз, гинекомастия, нарушение менструальной и сексуальной функции [4, 6].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением.

Диагноз МГПЗ устанавливают при наличии двух основных критериев [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2]:

1. Наличие моноклональной секреции в сыворотке и/или в моче
2. Доказанная взаимосвязь парапротеина с поражением почек на основании иммуноморфологического исследования биоптата почки

Комментарий:

Иммунохимическое исследование должно включать определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободных легких цепей каппа в крови и свободных легких цепей лямбда в сыворотке крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование уровня иммуноглобулинов в крови с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов. Определение содержания СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки следует выполнять методом нефелометрии или турбодиметрии [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2, 76].

С целью полноценной диагностики МГПЗ морфологическое исследование почечной ткани должно включать патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением иммунохимических методов [2] Светооптическое исследование выполняют с применением окрасок: гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, серебрение по Джонсу, Конго-рот, трихромальная окраска по Массону, окраска на эластические волокна. Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов необходимо для выявления в почечной паренхиме депозитов молекул моноклонального иммуноглобулина (панель антител к IgA, IgM, IgG, IgD, каппа и лямбда легким цепям, C3, C1q). В ряде случаев иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов моноклонального иммуноглобулина, что позволяет более эффективно диагностировать МГПЗ.

Ультраструктурное исследование позволяет оценить степень повреждения структур почки на субмикроскопическом уровне и характер депозитов, образованных *моноклональным белком (организованные, неорганизованные)*. Последнее является ключевым в дифференциальной диагностике таких форм МГПЗ, как *иммунотактоидный, фибриллярный, криоглобулинемический гломерулонефриты и др.*

Вышеописанные подходы к морфологической диагностике должны быть осуществлены исключительно в высокоспециализированной и хорошо оснащенной морфологической лаборатории, где все необходимые методики будут применены и оценены опытным нефропатологом [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2].

В ряде случаев, например при пролиферативных гломерулонефритах с моноклональными депозитами, парапротеин не удается выявить в крови и в моче [77].

2.1.1. Жалобы и анамнез.

- У всех пациентов с МГПЗ при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза. Следует обратить внимание на следующие признаки:
 - периферические отеки, одышка при ходьбе и в покое;
 - артериальное давление
 - количество и цвет мочи
- При расспросе оценивают также общий статус пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), и коморбидность [58, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.2. Физикальное обследование.

- У пациентов с МГПЗ при осмотре следует обратить особое внимание на признаки поражения почек (например, отеки, артериальная гипертензия), а также симптомы заболеваний системы крови (лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия) [1, 2]:

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.3. Лабораторные диагностические исследования.

- Всем пациентам с подозрением на МГПЗ при первичном или повторном приеме, для уточнения состояния и выработки адекватной терапевтической тактики **рекомендуется** выполнить следующие лабораторные исследования:
- общий (клинический) анализ крови с определением содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, дифференцированным подсчетом

лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и исследованием уровня ретикулоцитов в крови, исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [78];

- общий (клинический) анализ мочи [78];
- определение количества белка в суточной моче [78];
- анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови (ЛДГ), исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня холестерина в крови [78];
- коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбина, активированного частичного тромбопластинового времени, исследованием уровня фибриногена в крови [78];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам **рекомендуется** определить клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формулам СКD-EPI для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа [78];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- всем пациентам с болезнью депозитов легких/тяжелых цепей необходимо исключить вовлечение сердца в патологический процесс. [59, 60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МГПЗ **рекомендуется** выполнить цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для **подтверждения и формирования диагноза** [78]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МГПЗ рекомендуется выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, при необходимости патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного)

материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2, 78].

Комментарий: морфологическим субстратом МГПЗ могут быть как клональные плазматические клетки, так и В-лимфоциты. Точное определение морфологического субстрата определяет тактику клонредуцирующей терапии. По гематологическим параметрам лимфоидная/плазмоклеточная неоплазия может соответствовать моноклональной гаммапатии, тлеющей форме множественной миеломы или макроглобулинемии Вальденстрема, моноклональному В-клеточному лимфоцитозу или хроническому лимфолейкозу в стадии 0-II (по Rai) или A, B (по Binet). В этой связи дополнительные гематологические обследования выполняется в соответствие с клиническими рекомендации для каждой отдельной нозологии.

- При лимфоцитозе периферической крови более $5,0 \times 10^9/\text{л}$ всем пациентам рекомендовано иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови с использованием панели антител CD19/CD5/CD23/CD20/ [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- При лимфаденопатии и/или спленомегалии при абсолютном числе лимфоцитов периферической крови менее $5,0 \times 10^9/\text{л}$ всем пациентам рекомендована биопсия лимфатического узла, трепанобиопсия или биопсия пораженного органа [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- При парапротеинемии М **рекомендовано** выполнение молекулярно-генетического исследования точечной мутации p.L625P в гене MYD88 методом ПЦР и CXCR4^{WHIM} [80, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.4. Инструментальные диагностические исследования.

Для интерпретации исследований могут применяться технологии искусственного интеллекта (при наличии и адаптированности для диагностики других плазмоклеточных заболеваниях – С90)

- Всем пациентам при установлении диагноза **МГПЗ** и плазмоклеточном или лимфоплазмочитарном клоне **рекомендуется** выполнить низкодозную КТ всего скелета или позитронную эмиссионную томографию костей, совмещенную с компьютерной томографией всего тела (ПЭТ-КТ) для уточнения поражения костей,

выявления костных и экстрамедуллярных плазмоцитом с определением их размеров [78, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с болезнью депозитов легких или тяжелых цепей перед началом терапии для исключения экстраренальных поражений (сердца и печени) **рекомендуется** выполнить следующие исследования:
 - электрокардиографию [60, 78];
 - Холтеровское мониторирование сердечного ритма (по показаниям);
 - эхокардиографию (по возможности с применением современных методик тканевой доплерометрии) (по показаниям) [60, 78];
 - компьютерную томографию органов брюшной полости (по показаниям);
 - Прицельная рентгенография органов грудной клетки ли КТ органов грудной полости (по показаниям);

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.5 Иные диагностические исследования.

Нет.

2.2. AL- амилоидоз

Критерии установления диагноз AL- амилоидоза [62, 63]:

1. Наличие белка-амилоида в любой ткани и/или органе, подтвержденное данными гистологического исследования (окрашивание «конго-красным» красителем со специфическим зеленым свечением в поляризованном свете);
2. Доказанная связь амилоида с моноклональной легкой цепью иммуноглобулина (иммуногистохимическое/иммунофлуоресцентное исследование амилоида, протеомный анализ на основе масс-спектрометрии или иммуно-электронной микроскопии амилоида);
3. Поражения органов-мишеней вследствие амилоидоза (почки, печень, сердце, желудочно-кишечный тракт, нервная система, лимфатические узлы и т.д.);

2.2.1. Жалобы и анамнез.

У всех пациентов с подозрением **на AL-А** при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза. Следует обратить внимание на следующие признаки [83]:

- слабость, повышенная утомляемость;
- потеря веса;
- периферические отеки, одышка при ходьбе и в покое;
- осиплость голоса;
- сухость во рту;
- увеличение размеров языка, дискомфорт при разговоре, жевании;
- ортостатическая гипотензия;
- обморочные состояния;
- боли в мышцах;
- расстройства стула: диарея или запоры;
- непроизвольное мочеиспускание, дефекация;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- нарушение ритма сердца;
- синдром карпального канала (боль и онемение пальцев рук);
- инсульт, транзиторные ишемические атаки;
- парестезии (ощущение онемения, мурашек, жжения стоп);
- кровотечения из носа, десен, появление спонтанных синяков или гематом;
- При расспросе оценивают также общий статус пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), и коморбидность [63, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2.2. Физикальное обследование.

- У пациентов с AL-A при осмотре следует обратить особое внимание на следующие признаки [63, 83, 84,]:
 - периорбитальная пурпура;
 - кровоизлияния в кожу и слизистые;
 - макроглоссия;
 - псевдоувеличение мышц;
 - отеки нижних конечностей, генерализованные отеки (анасарка);
 - увеличение размеров печени и селезенки;
 - увеличение лимфатических узлов;
 - изменение ногтей;

Методом пальпации, перкуссии, аускультации определяют

- размеры сердца, наличие шумов, нарушения сердечного ритма;

- гидроторакс, асцит;
- отеки нижних конечностей;
- размеры печени и селезенки;
- лимфаденопатию;
- артериальное давление на обеих руках, лежа и сидя;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2.3. Лабораторные диагностические исследования.

- Всем пациентам с подозрением на AL-А или при выявленном AL-А при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания для уточнения состояния и выработки адекватной терапевтической тактики **рекомендуется** выполнить следующие лабораторные исследования:
 - общий (клинический) анализ крови с определением содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и исследованием уровня ретикулоцитов в крови, СОЭ [63];
 - общий (клинический) анализ мочи [63, 84];
 - Определение количества белка в суточной моче [63, 84];
 - анализ крови общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, : Исследование кислотно-основного состояния и газов крови (при необходимости) [63, 84];
 - коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбина, активированного частичного тромбопластинового времени, исследование уровня фибриногена в крови, а также по показаниям определение активности фактора X в сыворотке и других параметров (при необходимости) [63, 84];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам **рекомендуется** определить клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формулам СКД-EPI или MDRD для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа [63];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с подозрением на AL-А или выявленном AL-А при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию **рекомендуется** выполнить следующие обследования:
 - Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободной легкой цепи каппа и лямбда в крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование уровня иммуноглобулинов в крови с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов. Определение содержания СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки должно выполняться (методом нефелометрии или турбидиметрии) [63, 84];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *определение СЛЦ иммуноглобулинов необходимо для определения стадии, прогноза, оценки эффективности проводимой терапии и диагностики рецидива (прогрессии). Для определения концентрации СЛЦ используют различные методы нефелометрию, турбидиметрию и иммуноферментный анализ. Нефелометрия является методом выбора количественной оценки СЛЦ. Важно отметить, что определять концентрацию целесообразно лишь в сыворотке. Определение и мониторинг СЛЦ в моче не рекомендовано [85].*

- Всем пациентам с выявленным AL- амилоидозом **рекомендуется** определить
 - исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови[63, 83];
 - исследование уровня тропонинов I, Т в крови, исследования уровня N- терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови [55, 56, 63];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с выявленным AL-A рекомендуется выполнить цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для подтверждения диагноза [63, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с выявленным AL-A рекомендуется для подтверждения диагноза иммунофенотипическое исследование биологического материала (плазматических клеток костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/ CD117/CD56/CD28 (по показаниям) [63, 84]. При парапротеинемии М панель исследования дополняют CD20, CD22 и CD79a [81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с подтвержденным AL-A рекомендуется выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, при необходимости патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза [63, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Всем пациентам с впервые выявленным AL-A рекомендуется выполнить цитогенетическое исследование ПК для определения транслокации t(11; 14) (q13; q32) в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH), а также трисомий 5, 9, 15, амплификации 1q21. При числе плазматических клеток в КМ менее 10% необходимо использовать метод позитивной иммуномагнитной селекции [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: при транслокации t(11;14) эффективность терапии ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами ниже, чем при отсутствии этой аберрации. Наличие амплификации 1q21 ассоциировано с худшими результатами при терапии #мелфаланом**. Выявление трисомий коррелирует со снижением общей выживаемости после высокодозного #мелфалана** [24, 25, 26]. В этой связи

цитогенетические изменения целесообразно выполнять у всех пациентов AL-A при установлении диагноза.

- При парапротеинемии М **рекомендовано** выполнение молекулярно-генетического исследования точечной мутации p.L625 P в гене MYD88 методом ПЦР и CXCR4^{WHIM} [124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.2.4. Инструментальные диагностические исследования.

- Всем пациентам при установлении диагноза AL-A с целью исключения симптоматической ММ и солитарной плазмцитомы **рекомендуется** выполнить низкодозную КТ всех костей скелета для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмцитом с определением их размеров [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с AL-A перед началом терапии для оценки степени вовлечения внутренних органов **рекомендуется** выполнить следующие исследования:
 - электрокардиографию [63, 83];
 - холтеровское мониторирование сердечного ритма [63];
 - эхокардиографию (по возможности с применением современных методик тканевой доплерометрии) [63, 83, 87];
 - ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) [63];
 - компьютерную томографию органов брюшной полости (по показаниям) [63];
 - прицельную рентгенографию органов грудной клетки или КТ органов грудной полости (по показаниям) [63];
 - эзофагогастродуоденоскопию;
 - электромиографию игольчатую (по показаниям) [63];
 - магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием (по показаниям) [63, 87];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *эхокардиография с применением современных методов тканевой доплерометрии и оценкой миокардиальной продольной деформации левого желудочка позволяет дифференцировать поражения сердца, обусловленные амилоидозом, от других причин. Значение продольной деформации левого желудочка имеет также прогностическое значение [88, 89].*

МРТ сердца с контрастированием - высокоинформативный, более чувствительный в сравнении со стандартной эхокардиографией, метод диагностики амилоидоза сердца [90, 91]

Подозрение на амилоидоз должно всегда возникать при

- протеинурии нефротического уровня (особенно при отсутствии сахарного диабета);
- сердечной недостаточности у пациентов с симметричной гипертрофией миокарда и рестриктивным типом ремоделирования миокарда;
- недиабетической полинейропатии;
- гепатомегалии, диареи неясного генеза;
- двустороннем синдроме карпального канала;
- нарушении отношения СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке;

2.2.5. Иные диагностические исследования.

- Всем пациентам с подозрением на AL-А необходимо гистологическое подтверждение отложения амилоида [62, 63]. Скрининговым методом для выявления отложения амилоида является исследование подкожного жира (полученного методом аспирации из передней брюшной стенки), который позволяет обнаружить амилоид у 77% пациентов [92]. К другим «доступным» локусам для выполнения биопсии относят малую слюнную железу, 12-перстную или прямую кишку, костный мозг [92-94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с подозрением на амилоидоз рекомендуется патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи с применением иммуногистохимических методов, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей слюнной железы (малой), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала 12-перстной или прямой кишки [92-94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При отсутствии амилоида в биоптатах «доступных» органов всем пациентам с подозрением на амилоидоз рекомендуется патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пораженных органов (сердца, почки, печени) с применением иммуногистохимических методов [62]. Возможно выполнение биопсии почки на первом этапе обследования, если больной находится в нефрологическом отделении, где широко используют этот метод диагностики. Биопсию печени в связи с риском кровотечения рекомендовано выполнять трансюгулярным доступом [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Для обнаружения амилоида проводится гистохимическое исследование на парафиновом блоке биоптата ткани с окраской конго-красным, с последующим обязательным исследованием в поляризационном микроскопе. При обнаружении амилоида на первом этапе проводится его типирование на срезах с парафинового блока с предшествующей ферментативной обработкой и использованием FITC-конъюгированных антител к легким цепям каппа и лямбда с последующей оценкой иммуногистохимических реакций в люминесцентном микроскопе. При исключении AL-А проводится второй этап типирования для подтверждения других типов амилоида [63, 93].

Для типирования амилоида иммуногистохимическим методом необходим биоптат ткани. Типирование амилоида в аспирате возможно только методом масс-спектрометрии. Масс-спектрометрия – «золотой стандарт» в типировании амилоида, метод характеризуется наиболее высокой чувствительностью и специфичностью [95, 96]. Однако метод масс-спектрометрии не доступен в РФ.

Для постановки диагноза достаточно обнаружение амилоида в одном локусе, поражения остальных органов устанавливают на основании клинических и инструментальных данных. Биопсия всех органов, подозрительных на отложение амилоида, не рекомендуется.

Обнаружение амилоида и моноклональной секретиции недостаточно для установления диагноза AL-А. Плазмоклеточная дискразия может быть никак не связана с амилоидозом (например, при транстиретиновом амилоидозе сопутствующую моноклональную гаммапатию выявляют у 23% пациентов) [97]. В этой связи типирование амилоида обязательно во всех случаях.

2.3 ROEMS синдром

Диагноз ROEMS синдрома устанавливают по совокупности диагностических критериев. Необходимым считают два обязательных, один из трех больших и один из шести малых критериев (табл.1) [4, 78].

Таблица 7.

Диагностические критерии ROEMS синдрома

Обязательные критерии (требуется оба критерия)	Полинейропатия (как правило, демиелинизирующая)
	Моноклональная гаммапатия (характерна рестрикция легкой цепи лямбда)
Большие критерии (необходим один критерий)	Болезнь Кастлемана
	Очаги остеосклероза в костях
	Повышение сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)
Малые критерии (необходим один критерий)	Органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия или лимфаденопатия)
	Отечный синдром (периферические, гидроторакс, асцит)
	Эндокринопатия (нарушение функции надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, половых желез, паращитовидных желез, панкреатической железы)
	Изменения кожи (гиперпигментация, гипетрихоз, капиллярные гемангиомы, плетора, акроцианоз, покраснение, белые ногти)
	Отек диска зрительного нерва
	Тромбоцитоз/полицитемия
Другие симптомы	Деформация пальцев рук и ногтей, в т.ч. пальцы в виде «барабанных палочек», потеря массы тела, гипергидроз, легочная гипертензия/ рестриктивный тип вентиляционных нарушений, тромбозы, низкое содержание витамина B12, диарея.

Примечание: в связи с широкой распространенностью сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы эти заболевания могут рассматриваться в качестве критериев ROEMS синдрома, только если они сочетаются с другими эндокринопатиями.

2.3.1. Жалобы и анамнез.

У всех пациентов с ROEMS синдромом при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза. Следует обратить внимание на следующие признаки [4, 5]:

- онемение, парестезии, боль, слабость, нарушение движений в руках и ногах.

- нарушение менструальной и сексуальной функции
- общая слабость, сильное похудание (более 10 кг за последний год)
- изменения кожи, которые появились недавно (ангиомы, гипертрихоз, меланодермия, краснота)
- нарушение зрения

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3.2. Физикальное обследование.

- При осмотре **рекомендуется** обратить особое внимание на следующие признаки [4, 5]:
 - цвет кожи и слизистых, наличие гемангиом, гипертрихоза, изменение цвета конечностей (покраснение, цианоз) при опускании вниз, акроцианоз, белые ногти, изменения концевых фаланг по типу «барабанных палочек», склеродермоподобный синдром, атрофия мышц лица.
 - отеки нижних конечностей, асцит
 - походка (неуверенная, с опорой, шагпаж)
 - гинекомастия
- **Методом пальпации, перкуссии, аускультации** определяют
 - отеки нижних конечностей;
 - гидроторакс, асцит;
 - лимфаденопатию;
 - размеры печени и селезенки;
 - артериальное давление лежа и сидя;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3.3. Лабораторные диагностические исследования.

Всем пациентам с подозрением на POEMS синдром при первичном или повторном приеме, для уточнения состояния и выработки адекватной терапевтической тактики **рекомендуется** выполнить следующие лабораторные исследования:

- общий (клинический) анализ крови развернутый с определением содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и исследованием уровня ретикулоцитов в крови, СОЭ [4, 5, 78];
- общий (клинический) анализ мочи [4, 78];

- определение количества белка в суточной моче (по показаниям) [4, 78];
- анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови [4, 78];
- ориентировочное исследование системы гемостаза с определением протромбина, активированного частичного тромбопластинового времени, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови [4, 78];
- Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови [4, 78];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: у 50% пациентов с POEMS синдромом в анализе крови выявляют тромбоцитоз или эритроцитоз [98]. Примерно у 10% пациентов с POEMS синдромом выявляют протеинурию более чем 0,5 г/сутки, у 6% - повышение креатинина [4]. Поражение почек не включено в диагностические критерии, однако в литературе представлены случаи поражения почек с характерными изменениями по типу мембранопролиферативного гломерулонефрита без свечения иммуноглобулинов и фрагментов комплемента [99 - 101] .

- Всем пациентам с POEMS синдромом **рекомендуется** выполнить цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для подтверждения и формирования диагноза. [4, 78]. Для выполнения цитологического исследования костного мозга (миелограмма) необходимо получение цитологического препарата костного мозга путем пункции.

Комментарий: число плазматических клеток в миелограмме, как правило, не превышает 5%. Исследование необходимо для исключения ММ, которая может сочетаться с POEMS синдромом [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с POEMS синдромом **рекомендуется** выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга

при необходимости патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: Клональные плазматические клетки в трепанобиоптате костного мозга выявляют у 66% пациентов. Плазматические клетки в 91% случаев экспрессируют легкие цепи лямбда - типа. Характерным признаком POEMS синдрома считают кольцевидное расположение плазматических клеток вокруг скопления лимфоидных клеток. У большинства (91%) пациентов в костном мозге выявляют гиперплазию мегакариоцитарного роста с образованием кластеров. Скопления мегакариоцитов в трепанобиоптате сходны с гиперплазией мегакариоцитарного роста при миелопролиферативных заболеваниях, однако мутация JAK2V617F отсутствует. Таким образом, сочетание мегакариоцитарной гиперплазии с клональными плазматическими клетками, окружающими в виде кольца лимфоидные скопления, рассматривают как убедительные гистологические признаками POEMS синдрома [102].

- Всем пациентам с подозрением на POEMS синдром **рекомендовано** выполнить исследование периферической крови на содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [4, 42, 103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: повышение содержания VEGF не относится к патогномоничным признакам POEMS синдрома и может наблюдаться при других заболеваниях. В этой связи повышение VEGF следует учитывать только в совокупности с другими симптомами. Следует учитывать, что содержание VEGF в плазме и сыворотки в норме различается в 10 раз. У пациентов с подтвержденным POEMS синдромом медиана VEGF в плазме составила 200 пг/мл (чувствительность 68%, специфичность 95%), в сыворотке 1920 пг/мл (специфичность 98%, чувствительность 73%) [43, 103].

- Всем пациентам с подозрением на POEMS синдром или выявленном POEMS синдроме при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию **рекомендуется** выполнить иммунохимическое исследование крови и мочи, включающее определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование

моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование уровня иммуноглобулинов в крови с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов. [4];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с подозрением на POEMS синдром или выявленном POEMS синдроме при первичном приеме при наличии периферической лимфаденопатии, **рекомендуется** выполнить биопсию лимфатического узла и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: исследование лимфатического узла необходимо для диагностики ангиофолликулярной лимфоидной гиперплазии (болезни Кастлемана), которая в сочетании с периферической полинейропатией и плазмоклеточной дискразией рассматривается как критерий POEMS синдрома.

2.3.4. Инструментальные диагностические исследования.

- Всем пациентам при установлении диагноза POEMS синдром **рекомендуется** выполнить низкодозную КТ или ПЭТ-КТ всего скелета для уточнения поражения костей [4, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: остеосклеротические изменения костей выявляют у 95% пациентов. Очаги могут выглядеть как склерозированные, так и как литические со склеротическим ободком. Описаны также литические очаги поражения с костными перемычками (вид мыльных пузырей). Считают, что КТ костей при POEMS синдроме более информативна, чем ПЭТ-КТ, на которой визуализируются лишь очаги с литическим компонентом [104, 29, 106].

- Всем пациентам с POEMS синдромом перед началом терапии **рекомендуется** выполнить следующие исследования:
 - компьютерную томографию органов брюшной полости (по показаниям) [4, 78];

- прицельная рентгенографию грудной клетки или КТ органов грудной полости (по показаниям) [4, 78];
- эхокардиографию (для диагностики легочной гипертензии) [4, 78];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3.5. Иные диагностические исследования.

- Всем пациентам с POEMS синдромом перед началом терапии **рекомендуется** консультация врача-невролога, а также выполнение электронейромиографию игольчатыми электродами и тестирование с применением специальных опросников для диагностики и дальнейшего мониторинга периферической полинейропатии [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с POEMS синдромом **рекомендуется** консультация врача – эндокринолога для диагностики и коррекции эндокринной дисфункции [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с POEMS синдромом **рекомендуется** консультация врача – офтальмолога для выполнения фундоскопии с целью диагностики поражения органа зрения [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Организация диетического лечебного питания пациентов с другими плазмоклеточными новообразованиями при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», от 21 июня 2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» и от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием».

3.1. Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

3.1.1.Моноклональная гаммапатия с почечным значением

Современные принципы терапии МГПЗ направлены на максимально возможную редукцию опухолевого клона плазматических клеток или лимфоидных клеток с целью уменьшения образования парапротеина и улучшения или сохранения функции почек.

- Пациентам с подтвержденным диагнозом МГПЗ **рекомендуется** начало специфической противоопухолевой терапии при наличии одного и более из следующих показаний:
 - протеинурия более 1 г/сутки
 - острое повреждение почек
 - хроническая болезнь почек 2-4 стадии;
 - экстраренальное поражение (вовлечение сердца, печени и других органов);
 - ХБП 5 стадии при планируемой трансплантации почки для снижения риска возвратной нефропатии в почечном трансплантате;

Согласно рекомендациям международной исследовательской группы по нефропатиям, ассоциированным с моноклональным иммуноглобулином, при ХБП 1-й стадии и стабильной функции почек, а также протеинурии менее 1 г/сут возможна выжидательная тактика с тщательным наблюдением. Артериальную гипертензию и протеинурию следует контролировать с применением препаратов, воздействующих на

ренин-ангиотензиновую систему. При первых признаках ухудшения функции почек показано немедленное начало противоопухолевой терапии [107].

При плазмоклеточной МГПЗ терапия проводится по принципам лечения ММ. При лимфоплазмочитарной МГПЗ применяют подходы, аналогичные терапии макроглобулинемии Вальденстрема, при моноклональном В-лимфоцитозе используют программы лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов.

Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с плазмоклеточным клоном в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Пациентам старше 65 лет или при наличии других противопоказаний следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2, 107].

3.1.2. AL- амилоидоз

Современные принципы терапии AL-A направлены на максимально возможную редукцию опухолевого клона плазматических клеток с целью уменьшения образования амилоида и улучшения или сохранения функции пораженных внутренних органов. Цель терапии — достижение полного или очень хорошего гематологического ответа. Достижение органного ответа требует значительного времени и чаще наблюдается при полной или очень хорошей частичной ремиссии [108]. В 2022 г. рабочей группой ЕНА-ISA целью терапии AL-A было принято считать достижение полного гематологического и органного ответа [109].

Единственной зарегистрированной в РФ комбинацией для лечения впервые диагностированного AL-A является даратумумаб (раствор для подкожного введения), бортезомиб**, циклофосфамид**, дексаметазон**. Наряду с этим для противоопухолевой терапии AL-A применяют и другие препараты, зарегистрированные на территории РФ для лечения ММ. Учитывая отсутствие показаний к терапии AL-A в инструкциях, лечение проводится с непрофильным применением препаратов.

Терапия AL-A сопровождается более высокой токсичностью по сравнению с ММ, в этой связи чаще используют комбинации из двух препаратов или монотерапию, снижают дозы химиопрепаратов. При сочетании ММ и AL-A выбор терапии определяется распространенностью и тяжестью органных повреждений амилоидом и потенциальной токсичностью терапии [108].

- Пациентам с подтвержденным диагнозом системного AL-A **рекомендуется** начало специфической противоопухолевой терапии. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с AL-A без тяжелого поражения внутренних органов в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Пациентам старше 65 лет или при наличии тяжелой органной дисфункции следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК.[63, 110]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *при наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, декомпенсированная сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.*

3.1.3. POEMS синдром

Современные принципы терапии POEMS синдрома направлены на редукцию клона плазматических клеток. Ввиду редкости заболевания отсутствуют рандомизированные клинические исследования по лечению POEMS синдрома. Имеющиеся представления основаны на ретроспективных данных и клинических наблюдениях.

Стратегия терапии определяется на основе двух параметров: наличие клональных плазматических клеток в трепанобиоптате костного мозга и число очагов остеосклероза. При числе очагов остеосклероза менее трех (1 или 2) и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге (по результатам исследования трепанобиоптата, включая иммуногистохимическое исследование) рекомендуется лучевая терапия на очаги в дозе 40-50 Грэй. При подобном подходе 10-летняя общая выживаемость составила 70%, ВБП в течение 6 лет 62% [110, 112]. Клинические проявления POEMS синдрома регрессируют в течение 3 -36 месяцев [4]. Через 6 мес после окончания лучевой терапии следует определить содержание моноклонального белка и VEGF. В случае отсутствия глубокого гематологического ответа (ПР или ОхЧР) следует рассмотреть вопрос о назначении системной терапии.

Системная циторедуктивная терапия показана при обнаружении клональных плазматических клеток в костном мозге или трех и более очагов остеосклероза в костях. При крупном литическом очаге и сохраняющейся моноклональной секреции после системной терапии может быть дополнительно применена лучевая терапия.

3.2 Лечение впервые диагностированного заболевания.

3.2.1 Моноклональная гаммапатия с почечным значением

МГПЗ с плазмоклеточным клоном.

- Пациентам с впервые диагностированной МГПЗ **рекомендуется** лечение по одной из программ с включением #бортезомиба** – VCd, VMP (описание режимов – см. приложение А3.1) [58, 78, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *доза #дексаметазона** может быть снижена до 20 мг в неделю у пациентов старше 70 лет, при выраженном отечном синдроме, декомпенсированном сахарном диабете, сердечной недостаточности и других тяжелых сопутствующих заболеваниях. Дозу #мелфалана** при СКФ менее 30 мл/мин необходимо снизить дозу на 50%.*

- Пациентам с впервые диагностированным МГПЗ **рекомендуется** лечение с применением #даратумумабом** в сочетании с #бортезомибом** или #леналидомидом** - DaraVMP, DaraRd (описание режимов – см. приложение А3.1) [58, 78, 82]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *доза #леналидомида** определяется в соответствии со СКФ. В соответствии с инструкцией к #мелфалану** при СКФ менее 30 мл/мин необходимо снизить дозу на 50%.*

- Пациентам с впервые диагностированной МГПЗ в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению #бортезомиба** **рекомендована** терапия с применением #леналидомида** (Rd) (описание режимов – см. приложение А3.1) [58, 78, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *доза #леналидомида **определяется в соответствии со СКФ.*

- Пациентам с впервые выявленной МГПЗ в возрасте до 65-70 лет при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** проведение высокодозной консолидации, включающей ауто-ТГСК [58, 78, 82]. Показания к высокодозной терапии, включающей ауто-ТГСК, при МГПЗ аналогичны показаниям при AL-A.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

МГПЗ с лимфоплазматорным клоном и секрецией парапротеина М

- Больным МГПЗ с лимфоплазматорным клоном рекомендуется терапия #ритуксимабом** в сочетании с #бортезомибом**, #бендамустином**, #циклофосфамидом**, #дексаметазоном** – RitVd, RitBe, RitCd, (описание режимов – см. приложение А3.1) [78, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

МГПЗ с лимфоидным клоном

Пациентам МГПЗ с верифицированным лимфоидным клоном рекомендуется терапия #хлорамбуцилом** в сочетании с #обинутузумабом** или #ритуксимабом** - (Chl-Rit, Chl-G), #бендамустином** в сочетании с #ритуксимабом** (RitBe), #ибрутинибом**, #ритуксимабом** в сочетании с #флударабином**, #циклофосфамидом** (FCR-lite), #венетоклаксом** (описание режимов – см. приложение А3.1) [78, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.2.2. AL- амилоидоз

Лечение пациентов с впервые диагностированным AL-A – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет)

- Пациентам с впервые диагностированным AL-A с I–IIIА стадиями – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК рекомендуется терапия с применением даратумумаба (раствор для подкожного введения) / #бортезомиба**, #циклофосфамида**, #дексаметазона** - DaraVCd (описание режимов – см. приложение А3.2) [63, 109, 113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: Эффективность данного протокола подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным AL-A на I–IIIА стадиях. Даратумумаб** вводили подкожно. Частота гематологического ответа составила 92%, в том числе полная и очень хорошая частичная ремиссия — 79%. У 42% пациентов наблюдали сердечный ответ, у 54% — почечный ответ на терапию [113].

Результаты терапии AL-A на IIIВ стадии остаются неудовлетворительными. Для этой когорты пациентов проводится открытое многоцентровое исследование II фазы EMN 22 по применению #даратумумаба** в монорежиме. #Даратумумаб** вводили в монорежиме: внутривенно (16 мг/мл) или подкожно в фиксированной дозе 1800 мг

еженедельно во время циклов 1–2, раз в две недели для циклов 3–6 и один раз в 4 недели далее [114].

По предварительным данным у 71% больных с впервые выявленным AL-A на IIIВ стадии был получен гематологический ответ, в том числе в 52 % случаях ПР и ОХЧР. Общая выживаемость в течение 12 мес составила 53%. Возможно применение протокола Dara VCD с редукцией доз [114].

- Пациентам с впервые диагностированным AL-A – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – рекомендуется лечение по одной из программ с включением #бортезомиба** –VCD, VMd, Vd (описание режимов – см. приложение А3.2) [63, 109, 115, 116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: эффективность бортезомибсодержащего режима VCD в лечении первичного AL-A подтверждена в крупных проспективных наблюдательских исследованиях [20, 113,]. Гематологический ответ наблюдается у 65-75% больных. Полного и очень хорошего частичного ответа достигают 50% пациентов. Улучшение функции органов наблюдается в 27-30% случаев. Продолжительность лечения по схеме VCD составляет 6-8 циклов.

С целью уменьшения побочных эффектов #бортезомиба** при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того, подкожное введение #бортезомиба** вместо внутривенного существенно снижает частоту развития полинейропатии. Пациентам с III стадией AL-A (Revised Mayo Clinic System) рекомендовано начинать терапию с введением #бортезомиба** в дозе 1 мг/м² 1 раз в неделю с повышением дозы при хорошей переносимости. Применение #бортезомиба** следует избегать у пациентов с нейропатией (периферической и автономной) [63, 109]. Доза #циклофосфамида**, как правило, не превышает 300 мг/м² в неделю. При желудочковых нарушениях ритма и задержке жидкости более 3% от массы тела дозу #дексаметазона** снижают в два раза (до 20 мг) [109].

Гематологический ОхЧО должен быть достигнут после 4-го курса терапии или ранее. При меньшей степени ответа показана смена терапии. Определение содержания СЛЦ следует выполнять после каждого курса терапии и далее, после ее окончания, каждые 3 мес. При отсутствии положительной динамики показан переход на вторую линию терапии [108, 109].

Открытое рандомизированное исследование III фазы показало преимущество протокола VMd, по сравнению с Md в лечении пациентов с впервые диагностированным

AL- амилоидозом. Преимущество было доказано по частоте общего гематологического ответа (79% и 52%), полной и очень хорошей частичной ремиссии (64% и 39%), а также общей выживаемости. Рекомендовано проведение 6-8 циклов терапии [116]. По некоторым данным, режим VMd более предпочтителен при $t(11;14)$ и $1q21$ [25, 26].

*Дозу #мелфалана** снижают на 50% при СКФ <30 мл/мин. На терапии VMd гематологический ответ (как минимум ЧР) должен быть достигнут после 3-го курса. При отсутствии гематологического ответа следует начать вторую линию терапии [83, 109].*

- Пациентам с впервые диагностированным AL-A – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению #бортезомиба** **рекомендуется** лечение по программе Md (описание режимов – см. приложение А3.1.) [63,117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с впервые диагностированным AL-A – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – **при отсутствии поражения сердца** в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению #бортезомиба** **рекомендована** терапия с применением #леналидомида** (Rd, RCd) (описание режимов – см. приложение А3.2) [63, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *эффективность и безопасность режима RCd в лечении AL-A оценивали в исследованиях II фазы. Гематологический ответ был достигнут у 46-60% больных, клинический (органный) ответ - в 46% случаев [118, 119. Однако отмечены случаи ухудшения функции почек и сердца [120, 121]. В этой связи препарат следует применять осторожно, под тщательным мониторингом. Стартовая доза #леналидомида** не должна превышать 15мг [93, 108].*

По мнению некоторых экспертов, больным AL-A с поражением сердца не следует использовать леналидомидсодержащие программы в качестве первой линии терапии [120].

Лечение пациентов с впервые диагностированным AL-A, кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК

Пациентам с впервые выявленным AL-A в возрасте до 65-70 лет при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** проведение высокодозной консолидации, включающей ауто-ТГСК [63, 110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
Рекомендации European Hematology Association (ЕНА) и International Society of Amyloidosis (ISA) по высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК при AL-A [110]

Показания для выполнения высокодозной консолидации:

- возраст менее 70 лет;
- поражение жизненно важных органов;
- фракция выброса левого желудочка $\geq 40\%$, NYHA класс < III;
- сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом $\geq 95\%$;
- систолическое АД в положение лежа ≥ 90 мм рт. ст.;
- функциональный статус по классификации ECOG ≤ 2 ;
- прямой билирубин < 2 мг/дл;
- NT-proBNP < 5000 пг/мл;
- Тропонин I < 0,1 пг/мл, тропонин Т < 0,06 пг/мл.

Комментарий: При соблюдении противопоказаний к высокодозной химиотерапии трансплантат ассоциированная летальность составляет 4-7% [122, 123]. По данным клиники Mayo 15-летняя ОВ у пациентов после ауто-ТГСК составила 30%, и была существенно выше при достижении полной ремиссии (19,3 лет), по сравнению с пациентами с меньшей степенью гематологического ответа (19,3 и 5 лет соответственно) [124]. Поддерживающая терапия больным AL-A не рекомендуется [125].

Индукционный этап терапии

Большинство экспертов считают целесообразным проводить индукционный этап перед ауто-ТГСК всем пациентам AL-A, особенно в случаях невозможности выполнить ауто-ТГСК немедленно [63, 93].

- Пациентам с впервые выявленным AL-A **рекомендуется** перед выполнением ауто-ТГСК **рекомендуется** индукционный этап терапии [63, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с впервые диагностированным AL-A с I-IIIa стадиями – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК **рекомендуется** терапия с применением даратумумаба (раствор для подкожного введения) /#бортезомиба**/ #циклофосфамида**/#дексаметазона** - DaraVCd (описание режимов – см. приложение А3.2) [63, 84, 109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Пациентам с впервые выявленным AL-A в возрасте до 65 лет а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется ВДХТ с ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **рекомендуется** 4-6 курсов комбинированной терапии, включающей #бортезомиб/ #циклофосфамид** и #дексаметазон** - (VCd) [63, 84, 109].

Уровень убедительности рекомендаций С(уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с впервые выявленным AL-A в возрасте до 65 лет а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелой органной дисфункции, которым планируется ВДХТ с ауто-ТГСК, при противопоказании к назначению #бортезомиба** в качестве индукционной терапии **рекомендована** терапия с применением #леналидомида**:
#Леналидомид**/#дексаметазон**(Rd), #леналидомид**/#циклофосфамид**
/#дексаметазон** (RCd) (описание режимов – см. приложение А3.2) [63, 84, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С(уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Пациентам, которым планируется ВДХТ с ауто-ТГСК, при противопоказании к назначению #бортезомиба**, а также при недостаточном ответе на индукционную терапию бортезомибсодержащими режимами (не достигнута ОхЧР после 4 циклов) рекомендуется применять 2-ю линию терапии на основе #леналидомида**.

Применение #леналидомида** может сопровождаться резким нарастанием NT-proBNP, что сопряжено с риском внезапной смерти. В этой связи леналидомидсодержащие программы следует применять только в случаях неэффективности (или недостаточной эффективности остальных режимов терапии) под тщательным мониторингом NT-proBNP и других параметров функции сердца [120]. Стартовая доза #леналидомида** составила 5 мг с с возможным постепенным повышением до 15 мг. Поскольку #леналидомид** обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор ауто-ТГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.

Трансплантационный этап

Для минимизации риска токсичности рекомендуется проводить сбор периферических стволовых клеток при стабильном кроветворении. Рекомендуемое количество CD34+ клеток для пациентов с AL-A составляет не менее 5×10^6 клеток/кг [110]. В качестве предтрансплантационного кондиционирования применяется #мелфалан** в дозе 140-200

мг/м². При СКФ > 50 мл/мин и возрасте пациентов младше 65 лет мелфалан применяют в дозе 200 мг/м², при СКФ < 30 мл/мин — в дозе 140 мг/м². Пациентам в возрасте 65—70 лет или при СКФ 30—50 мл/мин решение о дозе мелфалана принимают индивидуально [63]

Этап поддерживающей терапии

- Больным AL-A поддерживающая терапия **не рекомендуется** [125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: в настоящее время не доказано преимущество поддерживающей терапии #бортезомибом** или #леналидомидом** у больных с впервые диагностированным и рецидивирующим AL-A [125]. Однако при сочетании AL-A и MM поддерживающая терапия после ауто-ТГСК проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению MM [82].

Лечение IgM первичного амилоидоза

- Больным IgM AL амилоидозом с **лимфоидным клоном** рекомендуется терапия #ритуксимабом** в сочетании с #бортезомибом**, #бендамустином**, #дексаметазоном** или #преднизолоном** – RitVd, RitBe, а также #бендамустина** в сочетании с #преднизолоном** – BeP (описание режимов – см. приложение А3.2) [126 -130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: в настоящее время недостаточно доказательств, обосновывающих выбор терапии при IgM AL амилоидозе. Глубокий гематологический ответ (ПР и ОхЧР) отмечается редко, лишь у 14-22% [138, 128].

- Больным IgM AL амилоидозом с **плазматическим клоном** рекомендована терапия #мелфаланом** и #дексаметазоном**, бортезомибсодержащими программами - Md, Vd, VCd, VMd (описание режимов – см. приложение А3.2) [113, 115, 116, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.2.3. POEMS синдром

Индукционная терапия POEMS синдрома

- Пациентам с впервые диагностированным POEMS синдромом **рекомендуется** терапия с применением или #бортезомиба** и #дексаметазона** (Vd) (описание режимов – см. приложение А3.3) [4, 78, 131, 132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: при применении #бортезомиба** и #дексаметазона** 69 пациентам с POEMS синдромом в 46% случаев был достигнут полный гематологический ответ, у 27% пациентов - ОхЧО. Снижение содержания VEGF до нормальных значений наблюдалось в 44% случаев. Клинический ответ наблюдался у 84% пациентов. Только у 2-х (из 69 пациентов) наблюдали усиление выраженности периферической полинейропатии. При медиане наблюдения 22 мес 31% пациентам потребовалась вторая линия терапии. Двухлетняя общая выживаемость составила 96%. В этом исследовании #бортезомиб** вводили подкожно в дозе 1,3 мг/м² 1 раз в неделю, #дексаметазон** 40 мг в неделю (4 недели – 1 цикл) в течение 9 циклов [131].

Таким образом, применение #бортезомиба** не сопровождалось усугублением периферической полинейропатии за счет нейротоксичности препарата. Тем не менее другие исследователи предпочитают избегать назначения #бортезомиба** в первой линии терапии, но считают возможным его применение при рецидиве в режиме 1 раз в неделю подкожно под тщательным мониторингом неврологического статуса [131].

- Пациентам с впервые диагностированным POEMS синдромом **рекомендована** терапия с применением #леналидомида** (Rd) (описание режимов – см. приложение А3.3) [78,133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. На терапии по программе #леналидомид** и #дексаметазон** у 46% пациентов был достигнут полный гематологический ответ, в том числе в 95% случаев наблюдали улучшение неврологического статуса. При медиане наблюдения 34 мес общая выживаемость составила 90%, выживаемость без прогрессии - 75% [133]. Отмечена высокая частота тромбозов, в том числе мозговых артерий, что связывают как с POEMS синдромом, так и с терапией #леналидомидом**. В этой связи некоторые специалисты перед назначением иммуномодуляторов рекомендуют выполнять магнитно-резонансную ангиографию головного мозга [134].

- Пациентам с POEMS синдромом **рекомендована** терапия #даратумумабом** в сочетании с #леналидомидом** и #дексаметазоном** (DaraRd) [4, 135, 136] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с POEMS синдромом рекомендована терапия с применением #мелфалана** (Md) (описание режимов – см. приложение А3.3) [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. По результатам проспективного исследования, включающего 31 пациента, после 12 курсов #мелфалана** с #дексаметазоном** у 81% пациентов наблюдался гематологический ответ, у всех пациентов снизилось содержание VEGF и уменьшились признаки полинейропатии [137].

- Пациентам с POEMS синдромом в возрасте до 65 лет при отсутствии противопоказаний показана высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови [4, 78, 110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. В ретроспективном исследовании, включающем 80 пациентов с POEMS синдромом, после ауто-ТГСК 6-летняя ВБП составила 72%, 10-летняя общая выживаемость 89% [110]. По некоторым данным, проведение индукционной терапии перед ауто-ТГСК снижает число осложнений во время и после ауто-ТГСК [4, 78, 137].

3.3. Лечение рецидива

3.3.1. Лечение рецидива моноклональной гаммапатии с почечным значением.

Рецидив развивается у большинства пациентов МГПЗ. Выбор программы лечения рецидива зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу. Эти программы должны включать лекарственные препараты других классов, могут быть использованы как в монорежиме, так и в виде их комбинаций. Лечение рецидива МГПЗ с плазмоклеточным клоном проводят также как терапию рецидива множественной миеломы [78, 82]. Лечение рецидива МГПЗ с лимфоплазмочитарным клоном проводят по принципам терапии макроглобулинемии Вальденстрема [78, 81]. Лечение рецидива с лимфоидным клоном аналогично лечению хронического лимфолейкоза [78, 79].

3.3.2. Лечение рецидива AL-A

Рецидив развивается у большинства пациентов AL-A. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию.

- Для лечения рецидива AL-A **рекомендована** терапия #даратумумабом** в монорежиме, (Dara). #Даратумумаб** вводили в монорежиме: внутривенно (16 мг/мл) еженедельно во время циклов 1–2, раз в две недели в циклы 3–6 и один раз в четыре недели после. (описание режимов – см. приложение А3.4) [63, 109, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Для лечения рецидива AL-A **рекомендовано** повторение проведенной терапии, в том числе по программам VMd, VCd, при длительной ремиссии (более 2-х лет) после первой линии терапии (описание режимов – см. приложение А3.4) [63, 109, 113, 116].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Для лечения рецидива AL-A **рекомендован** #иксазомиб** в сочетании с #дексаметазоном** - IxаD (описание режимов – см. приложение А3.4) [63, 109, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

*Комментарий: эффективность и безопасность #иксазомиба** в сочетании с #дексаметазоном** в лечении пациентов с рефрактерно/рецидивирующим AL-A была доказана в многоцентровом исследовании 1/2 фазы. У 52% пациентов был достигнут гематологический ответ, у 56% – органный ответ. Препарат назначали в дозе 4 мг 1 раз в неделю [138].*

- Для лечения рецидивирующего/рефрактерного AL-A **рекомендовано** применение леналидомидсодержащих программ: Rd, RCd (описание режимов – см. приложение А3.4) [63, 109, 118 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

*Комментарий: доза #леналидомида** не должна превышать 15 мг в сутки. Препарат применяют с осторожностью пациентам с поражением сердца. Во время приема необходим тщательный мониторинг функции почек и сердца. Эффективность леналидомидсодержащих программ при рецидиве AL-A составляет 41% [Ошибка! Источник ссылки не найден.].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Для лечения рецидива AL-A **рекомендовано** применение #помалидомида** в сочетании с #дексаметазоном** - PomD (описание режимов – см. приложение А3.4) [63, 109, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *эффективность комбинации #помалидомида** с #дексаметазоном** была показана на небольшой когорте пациентов с рецидивом AL-A. Гематологический ответ был достигнут у 38% пациентов, выживаемость без прогрессирования 15 мес [140]. Стартовая и оптимальная доза #помалидомида** составила 2 мг [63, 140].*

3.3.3. Лечение рецидива POEMS синдрома

Рецидив развивается у большинства пациентов POEMS синдромом. Выбор программы лечения рецидива зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать препараты и их комбинации, которые не применялись в 1-й линии.

3.4. Сопроводительная терапия AL- амилоидоза

Профилактика инфекционных осложнений

- Перед началом терапии всем пациентам AL-A **рекомендована** вакцинация против пневмококка, а также ежегодная вакцинация от гриппа [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Терапия нефротического синдрома и почечной недостаточности

- Всем пациентам с нефротическим синдромом и выраженным отечным синдромом **рекомендована** терапия диуретиками [63, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *в ряде случаев необходимо сочетание высоких доз «петлевых» диуретиков, тиазидных диуретиков (тиазидов) и антагонистов альдостерона и других калийсберегающих препаратов. Может быть полезно ограничение употребления соли и жидкости.*

Больным AL-A с терминальной стадией ХБП без тяжелой сердечной недостаточности рекомендована заместительная почечная терапия [142].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарий: трансплантация почки может быть выполнена пациентам с хорошим функциональным статусом с минимальным вовлечением других органов, достигнутой полной гематологической ремиссией после выполнения высокодозной консолидации с ауто-ТГСК [143].

Терапия сердечной недостаточности у пациентов с AL-A

- При сердечной недостаточности **рекомендовано** назначение диуретиков («петлевых» диуретиков и спиронолактона**) [83, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарий: при AL-A не доказана целесообразность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), отмечена также их плохая переносимость ввиду низкого сердечного выброса и ортостатической гипотензии. Блокаторы кальциевых каналов противопоказаны при амилоидозе сердца [142]. Бета-адреноблокаторы следует использовать с осторожностью, т.к. они могут ухудшить сердечную недостаточность. Несмотря на частое применение амиодарона** для лечения аритмий, доказательства его эффективности отсутствуют. При наличии нарушений проводимости показания к имплантации электрокардиостимулятора являются стандартными. Эффективность применения имплантируемого кардиовертора считают недоказанной ввиду того, что электромеханическая диссоциация чаще, чем фибрилляция желудочков приводит к смерти [146]. В настоящее время способы профилактики внезапной смерти при амилоидозе сердца отсутствуют [108].

Молодым пациентам с тяжелым (преимущественно изолированным) амилоидозом сердца может быть выполнена трансплантация сердца с последующей химиотерапией, включая ауто-ТГСК. В случае планируемой трансплантации сердца следует тщательно взвесить риск токсичности химиотерапии (и смертности, связанной с ней) и, по возможности, проводить ее после трансплантации сердца [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с фибрилляцией предсердий рекомендуется профилактическое назначение антитромботических средств независимо от оценки CHA₂DS₂-VASc.

Учитывая высокий риск развития внутрисердечного тромбоза у пациентов с

выраженной диастолической и систолической дисфункцией предсердий даже при отсутствии фибрилляции предсердий показано профилактическое назначение антитромботических средств [93, 147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Профилактика и терапия нарушений гемостаза

- Пациентам с нефротическим синдромом и содержанием альбумина менее 20 г/л рекомендуется профилактическое назначение антитромботических препаратов [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- при AL-A и кровоточивости **рекомендуется** заместительная терапия факторами свертывания, трансфузии тромбоцитов, антифибринолитическими средствами [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- при AL-A и повышенном риске тромбозов **рекомендуется** профилактика антитромботическими препаратами, ацетилсалициловой кислотой** [108, 148, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.5. Определение эффективности лечения

3.5.1. Определение эффективности лечения при МГПЗ

- Пациентам, завершившим лечение, **рекомендуется** оценка эффекта лечения. Отдельно оценивают гематологический и почечный ответ на терапию. При МГПЗ с секрецией свободных легких цепей иммуноглобулинов (болезни депозитов легких цепей) используют критерии гематологического ответа, разработанные для AL-A (см. раздел 7 данных рекомендаций) [63]. При поражениях почек вследствие интактного парапротеина для оценки гематологического ответа используют критерии ответа, аналогичные критериям, разработанным для MM [78, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.5.2. Определение эффективности лечения при AL-A

Пациентам, завершившим запланированное лечение по поводу AL-A, **рекомендуется** оценка эффекта лечения согласно международным критериям (см. раздел 7 данных рекомендаций) [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.5.3. Определение эффективности лечения при ROEMS синдроме

Пациентам, завершившим лечение, **рекомендуется** оценка эффекта лечения по определенным критериям (см. раздел 7 данных рекомендаций) [4, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации , в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специальных методов реабилитации при МГПЗ, AL-A и ROEMS синдроме не существует. Реабилитация пациентов с МГПЗ и AL-A должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-нефрологом и/или врачом-кардиологом и /или врачом-неврологом при участии врача-гематолога и зависит от течения и проявлений заболевания и проведенных вмешательств (ауто-ТГСК, гемодиализ). Кроме того, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и требует кроме медицинской помощи обязательного участия социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением

Контроль за течением заболевания и эффективностью терапии должен выполняться регулярно врачом-гематологом и врачом-нефрологом по месту жительства пациента. В процессе проводимой терапии иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи следует выполнять после каждых 2-х курсов терапии. После достижения ремиссии необходим мониторинг парапротеина сыворотки и мочи, при необходимости с определением свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке, а также основных показателей функции внутренних органов (креатинина, альбумина, суточной протеинурии) 1 раз в 6 мес.

5.2. AL-амилоидоз.

Методов профилактики AL-A в настоящее время не существует.

Контроль за течением заболевания и эффективностью терапии должен выполняться регулярно врачом-гематологом по месту жительства пациента. В процессе проводимой терапии после каждых 1-2-х курсов терапии следует выполнять определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободной легкой цепи каппа и лямбда в крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование уровня иммуноглобулинов в крови с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов. Определение содержания СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки должно выполняться (методом нефелометрии или турбодиметрии)

- Иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала на антигены дифференцировки лимфоидных клеток (CD) рекомендуется только для подтверждения сПР и оценки эффективности лечения при неизмеряемом AL-A.*
- После достижения ремиссии рекомендуется мониторинг иммунохимического исследования крови и мочи, включающее исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободных легких цепей в крови, исследование моноклональности*

иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации,. Определение содержания свободных легких цепей в крови должно выполняться методом нефелометрии или турбодиметрии..

- После окончания лечения **рекомендуется** мониторинг основных показателей функции внутренних органов, включающий исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови, исследование уровня тропонинов I, T в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение количества белка в суточной моче, определение активности щелочной фосфатазы в крови 1 раз в 6 мес.

5.3. POEMS синдром

Методов профилактики POEMS синдрома в настоящее время не существует.

Контроль за течением заболевания и эффективностью терапии должен выполняться регулярно врачом-гематологом и врачом-неврологом по месту жительства пациента. В процессе системной терапии иммунохимическое исследование крови и мочи, включающее определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, , исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации следует выполнять после каждых 2-х курсов терапии. После достижения ремиссии необходимо иммунохимическое исследование крови и мочи, включающее определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, , исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, VEGF 1 раз в 6 мес, низкодозная КТ всех костей скелета один раз в год.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «гематология», профилю «нефрология», профилю «кардиология», профилю «неврология» обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами в центре амбулаторной помощи либо в первичном терапевтическом, нефрологическом отделении, кардиологическом или неврологическом отделениях.

При выявлении у пациента МГПЗ, AL-A или POEMS синдрома врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-нефрологи, врачи-кардиологи, врачи-неврологи, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический кабинет, первичное гематологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

При невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении указанных выше заболеваний в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами в медицинских организациях, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости врачей других специальностей, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «гематология», определяются врачом-гематологом/консилиумом врачей с привлечением при необходимости врачей других специальностей.

6.1. Моноклональная гаммапатия с почечным значением

Показания для плановой госпитализации

Наличие диагноза МГПЗ для выполнения:

- планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе острое повреждение почек, отечный синдром, электролитные нарушения, снижении СКФ менее 30 мл/мин, поражения сердца, печени, обусловленные основным процессом, тяжелая коморбидность);
- курса высокодозной химиотерапии;
- мобилизации и сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови;

- трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток;

Показания для экстренной госпитализации:

Наличие диагноза МГПЗ, осложненного:

- острым почечным повреждением на фоне специфической терапии;
- тромботическими / геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии;
- тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии;
- нарушением ритма и проводимости;
- декомпенсацией сердечной недостаточности;

Показания к выписке пациента из стационара:

- завершение курса специфической терапии;
- купирование осложнений, возникших на фоне специфической терапии;

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6.2. AL- амилоидоз

Показания для плановой госпитализации:

Наличие диагноза AL-A для выполнения:

- планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе при сердечной недостаточности, аритмии, повышении Т/І тропонина, NT-proBNP выше 1800 пг/мл, снижении СКФ менее 30 мл/мин, наличии тяжелой коморбидности);
- курса высокодозной химиотерапии;
- мобилизации и сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови;
- трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток;

Показания для экстренной госпитализации:

Наличие диагноза AL-A, осложненного:

- острым почечным повреждением на фоне специфической терапии;
- тромботическими / геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии;
- тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии;

- нарушение ритма и проводимости;
- декомпенсация сердечной недостаточности;

Показания к выписке пациента из стационара:

- завершение курса специфической терапии;
- купирование осложнений, возникших на фоне специфической терапии;

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6.3. POEMS синдром

Показания для плановой госпитализации:

Наличие диагноза POEMS синдрома для выполнения:

- планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе выраженный отечный синдром, тромботические осложнения, тяжелая коморбидность);
- курса высокодозной химиотерапии;
- мобилизации и сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови;
- трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток;

Показания для экстренной госпитализации:

Наличие диагноза POEMS синдрома, осложненного:

- тромботическими / геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии;
- тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии;

Показания к выписке пациента из стационара:

- завершение курса специфической терапии;
- купирование осложнений, возникших на фоне специфической терапии;

Заклучение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Моноклональная гаммапатия почечного значения

Эффективность терапии МГПЗ устанавливают по гематологическому и почечному (органному) ответу [78, 82, 150]. Для достижения почечного ответа, как правило, требуется гематологическая ОХЧР или ПР [151].

Критерии гематологического ответа при МГПЗ, обусловленной СЛЦ иммуноглобулинов, аналогичны критериям, разработанным для AL-амилоидоза [63]. Оценка эффективности терапии по снижению концентрации СЛЦ иммуноглобулинов применяется при следующих вариантах поражения почек:

- AL – амилоидоз
- Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов
- Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями
- Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией

Критерии гематологического ответа при МГПЗ, обусловленной интактным парапротеином в сочетании с моноклональными легкими цепями [82].

Полный ответ (сПР): негативные результаты иммунофиксации крови и мочи в сочетании с нормальным отношением СЛЦ

Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР): М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на ≥ 90 %, а М-протеина в моче до уровня < 100 мг/сут.

Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧР): уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на более чем на 50 %, а в моче на ≥ 90 %, или абсолютное количество М-протеина в моче должно быть < 200 мг/сут.

Стабилизация: несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР

Комментарий: оценка эффективности терапии на основании полного иммунохимического исследования крови и мочи с определением концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов проводится при

- болезни отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов
- моноклональном фибриллярном гломерулонефрите

- кристаллической подоцитопатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией
- кристаллическом гистиоцитозе

Критерии гематологического ответа при МГПЗ, обусловленной интактным парапротеином [82]

Полный ответ (ПР) - негативные результаты иммунофиксации крови и мочи

Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР): М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на ≥ 90 %,

Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧР): уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на ≥ 50 %

Комментарий: оценка эффективности терапии на основании иммунохимического исследования сыворотки методом электрофореза и иммунофиксации для определения концентрации парапротеина выполняется при следующих вариантах поражения почек:

- Проллиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов
- Иммунотактоидный гломерулонефрит
- С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
- Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
- Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов

Критерии почечного ответа, а также гематологической прогрессии аналогичны критериям, разработанным для AL-амилоидоза [62,63, 109].

7.2. AL- амилоидоз

Эффективность терапии AL-А устанавливается на основании утвержденных критериев. Отдельно оценивается гематологический и клинический (органный) ответ [62, 63, 109]. Для подтверждения результатов терапии необходимо, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободной легкой цепи каппа и лямбда в крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации. Определение содержания свободных легких цепей в крови должно выполняться методом нефелометрии или турбидиметрии.

Исследование содержания парапротеина, в том числе СЛЦ иммуноглобулинов, должно быть выполнено дважды [150].

Оценка глубины ответа применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 мг или разнице вовлеченных и невовлеченных СЛЦ более 50 мг/л. Если разница вовлеченных и невовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов составляет 20-50 мг/л, то возможно диагностировать только сПР и ЧР [20]. При «неизмеряемом» AL-А, но со следовым количеством парапротеина (выявляемым методом иммунофиксации) можно диагностировать только ПР и сПР. При отсутствии парапротеина в сыворотке или моче и разнице СЛЦ иммуноглобулинов менее 20 мг/л, можно констатировать только сПР методом проточной цитофлуориметрии. Если исходно разница содержания СЛЦ иммуноглобулинов составляет менее 20 мг/л, но секретируется интактный парапротеин в количестве более 10 г/л, то ответ оценивается по содержанию интактного парапротеина.

Нормальное соотношение к/л СЛЦ иммуноглобулинов составляет 0,26–1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/л СЛЦ иммуноглобулинов считается 0,37–3,1.

Критерии гематологического ответа при AL- амилоидозе

Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): содержание вовлеченной СЛЦ менее 20 мг/л или разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ менее 10 мг/л

Строгий полный ответ (сПО/ПР): ПР **плюс** отсутствие абберантных плазматических клеток в костном мозге по результатам проточной цитофлуориметрии (при подсчете 2 млн клеток).

Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР) устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения менее 40 мг/л.

Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧО/ЧР) устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения снизилась на 50%.

Отсутствие гематологического ответа: снижение содержания СЛЦ иммуноглобулинов менее чем на 50%, если исходно их концентрация была более 50 мг/л.

Частичный ответ при низком исходном значении СЛЦ: разница СЛЦ после лечения менее 10 мг/л, если исходно их концентрация составляла 20-50 мг/л.

Критерии клинического ответа при AL- амилоидозе

Клинический ответ на терапию оценивают отдельно для каждого пораженного органа через 6 мес от достигнутого гематологического ответа.

Сердечный ответ: снижение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л у пациентов с исходным значением NT-proBNP > 650 нг/л или повышение функционального класса сердечной недостаточности (на 2 и более класса при исходном классе по NYHA 3-4).

Почечный ответ: снижение суточной протеинурии на 30% от исходного значения или менее 500 мг/сутки при отсутствии прогрессирования почечной недостаточности (снижения СКФ более чем на 25% от исходного значения).

Печеночный ответ: снижение содержания щелочной фосфатазы на 50% или уменьшение размеров печени на 2 см по результатам компьютерной томографии.

Критерии прогрессирования AL-A:

Гематологическая прогрессия

Рецидив после полной ремиссии: возобновление секреции парапротеина или нарушение отношения СЛЦ иммуноглобулинов. При этом содержание вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов должно увеличиться в два раза.

Прогрессия после частичной ремиссии: повышение на 50% содержания парапротеина сыворотки (более 5 г/л) или повышение на 50% количества белка Бенс-Джонса в моче (более 200 мг/сутки) или повышение вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов на 50% (более 100 мг/л).

Клиническая прогрессия

Сердце: повышение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л или повышение Т-тропонина более на 33% или снижение фракции выброса на 10%.

Почки: повышение суточной протеинурии на 50% (не менее чем 1 г/сутки) или повышение содержания креатинина на 25% (или снижение СКФ более чем на 25%).

Печень: Повышение щелочной фосфатазы на 50%.

7.3. POEMS синдром

Критерии эффективности терапии POEMS синдрома

	Значение в дебюте,		
--	---------------------------	--	--

Параметр	которое учитывается для оценки ответа на терапию	Полная ремиссия	Улучшение
VEGF	в 2 раза выше нормы	Нормальное значение	редукция на 50% от исходного уровня
Парапротеин	В сыворотке 5 г/л и более (возможна констатация ПР и ОхЧР) 10 г/л и более (оценка степени гематологического ответа)	Отсутствие парапротеина при иммунофиксации сыворотки и мочи +отсутствие клональных плазматических клеток в трепанобиоптате при иммунохимическом исследовании	Редукция парапротеина на 50% от исходного значения
ПЭТ/КТ	1 и более очагов с максимальным стандартизированным уровнем накопления (SUF) флудексиглюкозы [18F]	Отсутствие накопления диагностического радиофармацевтического препарата в очагах остеосклероза	Редукция на 50% от суммы SUF всех очагов
Модифицированная оценка неврологических нарушений по шкале (mNIS+7)	У всех пациентов	Не учитывается	Улучшение от исходного уровня на 15% (минимум на 10 пунктов)
Асцит/гидроторакс/отеки	Имеются	Отсутствуют	Улучшение на 1 степень по критериям STCAE (см. приложение 3.7)
Систолическое давление в правом желудочке (по данным эхокардиографии)	Больше или равно 40 мм рт ст	Менее 40 мм рт ст	Менее 40 мм рт ст
Отек диска зрительного нерва	Есть	Нет	Нет
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода	Менее 70% от должной	Более 70% от должной	Критерий не учитывается

Критерии прогрессирования POEMS синдрома [78]:

Параметр	Значение в дебюте, которое учитывается для оценки ответа на терапию	Прогрессирование
VEGF	в 2 раза выше нормы	Повышение на 50% от самого низкого значения

Парапротеин	В сыворотке 5 г/л и более (возможна констатация ПР и ОхЧР) 10 г/л и более (оценка степени гематологического ответа)	Повышение на 25% от самого низкого значения, но более 5 г/л.
ПЭТ/КТ	1 и более очагов с максимальным стандартизированным уровнем накопления (SUF) флудексиглюкозы [18F]	Повышение на 30% суммы SUF от самых низких значений, но более 4 SUF или появление новых очагов
Модифицированная оценка неврологических нарушений по шкале (mNIS+7)	У всех пациентов	На 15% повышение от самых низких значений (минимум на 10 пунктов)
Асцит/гидроторакс/отеки	Имеются	Ухудшение на 1 степень по критериям СТCAE (см. приложение Г1.2)
Систолическое давление в правом желудочке (по данным эхокардиографии)	Больше или равно 40 мм рт ст	Менее 40 мм рт ст
Отек диска зрительного нерва	Есть	Ухудшение на 1 степень по критериям СТCAE (см. приложение Г1.2)
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода	Менее 70% от должной	Ухудшение на 1 степень по критериям СТCAE (см. приложение Г1.2)

Некоторые исследователи предлагают отдельно оценивать клинический, неврологический, гематологический, радиологический ответ, а также ответ по VEGF (таблица 4).

Адаптированные критерии ответа при POEMS синдроме [78].

Клинический ответ
<ul style="list-style-type: none"> • клиническое улучшение • клиническая прогрессия • смешанный клинический ответ • клиническая стабилизация
Неврологический ответ

Констатируется при неврологическом обследовании .
Гематологический ответ
<ul style="list-style-type: none"> • ПР – отсутствие клональных плазматических клеток в костном мозге плюс отсутствие парапротеина в сыворотке и в моче по результатам иммунофиксации. • ОхЧР - на 90% редукция парапротеина или парапротеин в сыворотке и/или в моче определяется только методом иммунофиксации и отсутствует при электрофорезе. Констатация ОхЧР возможна при исходной концентрации парапротеина более 5 г/л, • ЧР - снижение парапротеина в сыворотке и в моче на 50% от исходных значений. Диагностика ЧР возможна при исходном значении парапротеина более 10 г/л. • Отсутствие ответа – значения парапротеина менее, чем необходимо для констатации ЧР. • Прогрессия- возобновление секреции парапротеина в сыворотки и/или в моче или повышение на 25% и более от наиболее низких достигнутых значений. Парапротеин при этом должен быть более 5 г/л.
VEGF ответ
<ul style="list-style-type: none"> • ПР – нормальное содержание VEGF (в плазме менее 60 пг/мл, в сыворотке – менее 771 пг/мл). • ЧР - снижение на 50% от исходного значения (оценивается при исходном содержании в плазме более 125 пг/мл, в сыворотке – более 2000 пг/мл). • Отсутствие ответа – менее чем ЧР. • Прогрессия - подтвержденное дважды повышение более 771 пг/мл (при нормальных ранее значениях) или повышение на 50% от минимальных значений после терапии.
Радиологический ответ
<ul style="list-style-type: none"> • ПР – отсутствие накопления диагностического радиофармацевтического средства; • ЧР – снижение накопления флудезоксиглюкозы [18F] более чем на 50%; • Отсутствие ответа - редукция накопления флудезоксиглюкозы [18F] менее чем на 50%.

- Прогрессия – повышение суммы SUF на 30% от минимального значения после терапии, при этом максимальное SUF должно быть не менее 4 или появление новых очагов накопления

Комментарий. После окончания терапии необходимо провести полное обследование пациента, в том числе ПЭТ-КТ не позже чем через год от начала терапии. Накопление диагностического радиофармацевтического средства может сохраняться в течение длительного времени (даже лет). При улучшении клинического статуса и снижения VEGF изменения на ПЭТ-КТ следует лишь наблюдать.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи при МГПЗ

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Пациенту с МГПЗ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с определением содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и исследование уровня ретикулоцитов в крови	C	5
2	Пациенту с МГПЗ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ мочи	C	5
3	Пациенту с МГПЗ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен биохимический анализ крови с определением активности лактатдегидрогеназы в крови, исследованием уровня мочевины в крови, исследованием уровня креатинина в крови, исследованием уровня общего белка в крови, исследованием уровня альбумина в крови, определением активности аспартатаминотрансферазы в крови, определением активности аланинаминотрансферазы в крови, определением активности щелочной фосфатазы в крови, исследованием уровня общего кальция в крови уровня калия	C	5

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	в крови		
4	Пациенту с МГПЗ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено иммунохимическое исследование крови и мочи, включающее определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, , исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации	C	5
5	Пациенту при установке диагноза МГПЗ определена СКФ расчетным методом по формуле CKD-EPI	C	5
6.	Пациенту с МГПЗ выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма).	C	5
7	Пациенту с МГПЗ выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	C	5
10.	Пациенту с МГПЗ при первичном приеме выполнена низкодозовая компьютерная томография всех костей скелета или позитронно-эмиссионная компьютерная томография костей, совмещенную с компьютерной томографией всего тела	C	5
11.	Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу МГПЗ выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям.	C	5

Критерии оценки качества медицинской помощи при AL-A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с определением содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и исследование уровня ретикулоцитов в крови	C	5
2	Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ мочи	C	5
3	Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен биохимический анализ крови с определением активности лактатдегидрогеназы в крови исследованием уровня мочевины в крови, исследованием уровня креатинина в крови, исследованием уровня общего белка в крови, исследованием уровня альбумина в крови, определением активности аспаратаминотрансферазы в крови, определением активности аланинаминотрансферазы в крови, определением активности щелочной фосфатазы в крови, исследованием уровня общего кальция в крови,	C	5
4	Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержание свободной легкой цепи каппа и лямбда в крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование уровня иммуноглобулинов в крови с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов. Определение содержания СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки должно выполняться (методом нефелометрии или турбидиметрии)	C	5
5	Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи с применением иммуногистохимических методов, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей слюнной железы (малой), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала 12-перстной или прямой кишки	C	5

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
6	Пациенту при установке диагноза AL-A при первичном или повторном приеме и при подозрении на рецидив заболевания выполнены исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови исследование уровня тропонинов I, T в крови	C	5
7.	Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при первичном приеме выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	C	4
8.	Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при первичном приеме выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, при необходимости патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза	C	5
9.	Пациенту с выявленным AL-A при первичном или повторном приеме выполнена низкодозовая компьютерная томография всех костей скелета	C	5
10.	Пациенту с выявленным AL-A начато проведение специфической противоопухолевой терапии	C	5
11.	Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу AL-A, выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям.	C	5

Критерии оценки качества медицинской помощи при POEMS синдроме

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Пациенту с POEMS синдромом при первичном, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено определение содержания VEGF	C	4
2	Пациенту с POEMS синдромом при первичном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнена низкодозовая компьютерная томография всего скелета или	C	4

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	позитронно-эмиссионная компьютерная томография.		
3	Пациенту с ROEMS синдромом при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование уровня иммуноглобулинов в крови с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов.	C	5
4.	Пациенту с ROEMS синдромом выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	C	5
5	Пациенту с ROEMS синдромом выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, при необходимости патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза	C	5
6.	Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу ROEMS синдрома выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям.	C	5

Список литературы

1. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59.
2. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология* 2019;23(6):9-28.
3. Lymphoid Neoplasms. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours; 2021
4. Dispenzieri A. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(12):1934-1950.
5. Jurczynszyn A, Olszewska-Szopa M, Vesole D. POEMS Syndrome-Clinical Picture and Management. Current Knowledge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(8):575-582.
6. Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol*. 1983;13(3):543-555.
7. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34(6):712-720.
8. Luciani A, Sirac C, Terryn S, et al. Impaired lysosomal function underlies monoclonal light chain-associated renal Fanconi syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2049-61.
9. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int*. 2017;91:691-698.
10. Schurder J, Rafat C, Vigneron C. Complement-dependent, monoclonal gammopathy-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2017; 92:516-516.
11. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, et al. Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. *Front Immunol* 2018; 9: 2260.
12. Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood* 2019; 133: 576-87.
13. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int*

2017; 91: 423-34.

14. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4137-46.
15. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62: 1764-75.
16. Gilmore BA, Rodby RA, Cimbaluk D, et al. When monoclonal gammopathy is of renal significance: a case study of crystalglobulinemia from Chicago Multiple Myeloma Rounds. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19(6): e251-e258.25.
17. Рехтина И.Г., Голицына Е.П., Варшавский В.А. и др. Кристаллический гистиоцитоз. *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84. № 7. С. 75-78.
18. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 583-96.
19. Hipp MS, Park SH, Hartl FU. Proteostasis impairment in protein-misfolding and – aggregation diseases. *Trends Cell Biol* 2014; 24:506-14.
20. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019;134(25):2271-2280.
21. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, et al. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia*. 2018;32(10):2240-2249.
22. Rossi A, Voigtlaender M, Janjetovic S, et al. Mutational landscape reflects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. *Blood Cancer J*. 2017;7:e537.
23. da Silva Filho MI, Försti A, Weinhold N, et al. Genome-wide association study of immunoglobulin light chain amyloidosis in three patient cohorts: comparison with myeloma. *Leukemia*. 2017; 31(8):1735-1742.
24. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia*. 2017; 31(7):1562-1569.
25. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. *Blood*. 2016; 128(4):594-602.
26. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-

- based regimens. *J Clin Oncol*. 2015; 33:1371–1378.
27. Perfetti V, Casarini S, Palladini G, et al. Analysis of V(lambda)-J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdaIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood*. 2002; 100(3), 948–953.
 28. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain associated amyloidosis (AL). *Blood*. 2003; 101(10), 3801–3808.
 29. Shi J, Guan J, Jiang B, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(9):4188-93.
 30. Mishra S, Guan J, Plovie E, et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013.1;305(1):H95-103
 31. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 232–238.
 32. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;347:702.
 33. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology*. 2012;79(6):575-582.
 34. Soubrier M, Guillon R, Dubost JJ, et al. Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor. *J Rheumatol*. 1998;25(4):813-815.
 35. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve*. 1998;21(11): 1390-1397.
 36. Nishi J, Arimura K, Utsunomiya A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *Br J Haematol*. 1999;104(3): 482-485.
 37. Soubrier M, Sauron C, Souweine B, et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(4):633-638.
 38. Niimi H, Arimura K, Jonosono M, et al. VEGF is causative for pulmonary hypertension in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med*. 2000;39(12):1101-1104.

39. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1911-1920.
40. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology*. 2006; 66(1):105-107.
41. Mineta M, Hatori M, Sano H, et al. Recurrent Crow-Fukase syndrome associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor: a case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med*. 2006;210(3):269-277.
42. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*. 2011;118(17):4663-4665.
43. Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor 1997;40(4):786-787.
44. Nagao Y, Mimura N, Takeda J, et al. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia* 2019; 33:1723-35.
45. Chen J, Gao XM, Zhao H, et al. A highly heterogeneous mutational pattern in POEMS syndrome. *Leukemia* 2021;35:1100-7.
46. Soubrier M, Labauge P, Jouanel P, et al. Restricted use of Vlambda genes in POEMS syndrome. *Haematologica*. 2004;89(4):ECR02.
47. Nakaseko C, Abe D, Takeuchi M, et al. Restricted oligo-clonal usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *ASH Ann Meeting Abst*. 2007;110(11):2483.
48. Aravamudan B, Tong C, Lacy MQ, et al. Immunoglobulin variable light chain restriction, cytokine expression and plasma cell-stromal cell interactions in POEMS syndrome patients. *ASH Ann Meet Abst*. 2008;112(11):2744.
49. Bender S, Javaugue V, Saintamand A, et al. Immunoglobulin variable domain high-throughput sequencing reveals specific novel mutational patterns in POEMS syndrome. *Blood*. 2020;135(20):1750-1758.
50. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and Predictors of Finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) Lesions on Kidney Biopsy in Patients with Monoclonal Gammopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(10):2400-2411.
51. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992; 79(7): 1817–1822.

52. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2:1046–1053.
53. Arimura K, Hashiguchi T. Crow–Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: Yamamura T, Kira J, Tabira T, eds. *Current topics in neuroimmunology*. Bologna, Italy: Medimond, 2007:241–5.
54. Dispenzieri A. POEMS Syndrome. Lang F, ed. *Encyclopedia of molecular mechanisms of disease*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009.
55. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and Nterminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3751–3757.
56. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 20; 30(9):989-95.
57. Palladini G, Hegenbart U, Milani P. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014; 124(15): 2325–2332.
58. Karam S, Haidous M, Dalle IA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;183:103926.
59. Hudak M, Sardana R, Parwani AV, Mathewson RC, Gibson CG, Cohen PA, Lazarus JJ, Bruce JT, Son JH, Tynski Z. Light chain deposition disease presenting as an atrial mass: a case report and review of literature. *Cardiovasc Pathol.* 2021 ;55:107368.
60. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Болезнь депозитов легких цепей – гематологическая проблема. *Терапевтический архив.* 2017; 1.: 38-42.
61. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL Amyloidosis in 2020. *Blood.* 2020; 3;136(23):2620-2627
62. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am. J. Hematol.* 2005 79(4), 319–328.
63. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic light chain amyloidosis, version 1.2024
64. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry. 2012; 83(5):476-479.
65. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology*. 1983;33(2):202-210.
 66. Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1171-1179.
 67. Kaushik M, Pulido JS, Abreu R, et al. Ocular findings in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. *Ophthalmology*. 2011;118(4):778-782.
 68. Cui R, Yu S, Huang X, et al. Papilloedema is an independent prognostic factor for POEMS syndrome. *J Neurol*. 2014; 261(1):60-65.
 69. Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):615-623.
 70. Bachmeyer C. Acquired facial atrophy: a neglected clinical sign of POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2012;87(1):131.
 71. Lee FY, Chiu HC. POEMS syndrome with calciphylaxis: a case report. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(1):96-97.
 72. Cui RT, Yu SY, Huang XS, et al. The characteristics of ascites in patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol*. 2013; 92(12):1661-1664
 73. Lesprit P, Authier FJ, Gherardi R, et al. Acute arterial obliteration: a new feature of the POEMS syndrome? *Medicine*. 1996;75(4): 226-232.
 74. Sayar Z, Weatherill A, Keddie S, et al. High rates of venous and arterial thrombotic events in patients with POEMS syndrome: results from the UCLH (UK) POEMS Registry. *Blood Adv*. 2020; 4(10):2139- 2142.
 75. Mellors PW, Kourelis T, Go RS, et al. Characteristics and risk factors for thrombosis in POEMS syndrome: a retrospective evaluation of 230 patients. *Am J Hematol*. 2022;97(2):209-215.
 76. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П. и др. Определение парапротеина при плазмоклеточных опухолях . *Терапевтический архив*. 2022; 1: 135-144.
 77. Terashita M, Selamet U, Midha S, et al. Clinical outcomes of monoclonal gammopathy renal significance without detectable clones. *Kidney Int Rep*. 2023; 22;8(12):2765-2777.
 78. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology . NCCN Guidelines Multiple Myeloma/

79. Пискунова И.С., Моисеева Т.Н. Аль-Ради Л.С., Кохно А.В., Звонков Е.Е. Диагностика и лечение хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов//Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Е.Н.Паровичниковой. Том2. - М.: Практика, 2024. – 768
80. Treon SP, Xu L, Yang G et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstroms macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367(9) : 826-833.
81. Макроглобулинемия Вальденстрема//Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко.-М.: 2018.-356 с.
82. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Соловьева М.В. Множественная миелома : основы диагностики , лечения и мониторинга//Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Е.Н.Паровичниковой. Том2. - М.: Практика, 2024. – 768 с
83. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. Hemasphere. 2020; 4(4):e454.
84. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Протокол диагностики и лечения системного AL амилоидоза// алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. /под ред. Е.Н.Паровичниковой. М.: Практика, 2024.С.729-759.
85. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23:215–24.
86. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. Leukemia. 2020; 34(5):1373-1382.
87. Bhutani D, Lentzsch S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. Pharmacol Ther. 2020; 214:107612.
88. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart. 2012; 98(19): 1442–1448.
89. Salinaro F, Meier-Ewert H K, Miller EJ. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017; 18(9):1057-1064.

90. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015; 132(16), 1570–1579.
91. Banyersad SM, Sado DM, Flett AS., et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: An equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(1):34-9.
92. Quarta, CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA., et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017; 38(24):1905-1908.
93. Rahel S, Flammer Andreas J, Sabine G, et al. Expert recommendation from the Swiss amyloidosis network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150(49).
94. Kimmich C, Schönland S, Kräker S, et al. Amyloid in bone marrow smears in systemic light-chain amyloidosis. *Amyloid*. 2017; 24(1): 52–59.
95. Gonzalez Suarez ML, Zhang P, Nasr S H., et al. The sensitivity and specificity of the routine kidney biopsy immunofluorescence panel are inferior to diagnosing renal immunoglobulin-derived amyloidosis by mass spectrometry. *Kidney International*. 2019; 96(4), 1005–1009.
96. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*. 2014; 99 (7): 1239–1247.
97. Phull P, Sancherawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018; 25(1):62–7.
98. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-2506.
99. Rekhtina I., Khyshova V., Stolyarevich E., et al. A case of POEMS syndrome with severe kidney damage: lesson for the clinical nephrologist. *Journal of Nephrology*. 2022; 8: 2135-2138.
100. Nakamoto Y, Imai H, Yasuda T, Wakui H, Miura AB. A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2370- 80
101. Wei Ye, Chen Wang, Qian-Qian Cai, et al. Renal impairment in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes syndrome: incidence, treatment and outcome. *Nephrol Dial Transplant*

- 2016;31:275–83.
102. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid and myeloid findings in 87 patients. *Blood*. 2011;117(24):6438-6444.
 103. Wang C, Zhou YL, Cai H, et al. Markedly elevated serum total N-terminal propeptide of type I collagen is a novel marker for the diagnosis and follow up of patients with POEMS syndrome. *Haematologica*. 2014;99(6):e78-e80.
 104. Glazebrook K, Guerra Bonilla FL, Johnson A, Leng S, Dispenzieri A. Computed tomography assessment of bone lesions in patients with POEMS syndrome. *Eur Radiol*. 2015;25(2):497-504.
 105. Shi X, Hu S, Luo X, et al. CT characteristics in 24 patients with POEMS syndrome. *Acta Radiol*. 2015;57(1):51-7.
 106. Pan Q, Li J, Li F, Zhou D, Zhu Z. Characterizing POEMS syndrome with 18F-Fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *J Nucl Med*. 2015;56(9):1334-1337.
 107. Ferman J, Bridoux F, Kyle RA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013; 21;122(22):3583-90.
 108. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015;168 (2):186-206.
 109. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working
 110. Sanchirawala V. Summary of the EHA-ISA Working Group Guidelines for high-dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Hemasphere*. 2022; 6(2):e681.
 111. Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK, et al. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: an update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol*. 2016;91(6):585- 589.
 112. Kourelis TV, Buadi FK, Gertz MA, et al. Risk factors for and outcomes of patients with POEMS syndrome who experience progression after first-line treatment. *Leukemia*. 2016;30(5):1079-1085.
 113. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):46-58.

114. Kastritis E, Minnema C, Dimopoulos M, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2022; 2730.
115. Liu B, Wang Y, Ning X, Bai M, et al. A comparative study of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) versus bortezomib and dexamethasone (BDex) in light-chain amyloidosis. *Curr Probl Cancer*. 2021.;45(2):100669.
116. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020; 38(28): 3252-3260.
117. Palladini G, Milani P, Foli A. et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case–control study on 174 patients. *Leukemia*. 2014; 28, 2311–2316.
118. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long term results from a phase 2 trial. *Blood*. 2012; 119:4860-4867.
119. Palladini, G., Russo, P., Foli, A. et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol*. 2012. 91, 89–92.
120. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol*. 2010; 85:757-759.
121. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:881-886.
122. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto- SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:970-975.
123. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1323–9.
124. Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A, et al. Fifteen year over- all survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Am J Hematol*. 2019; 94(9): 1020–6.
125. Ozga M, Zhao Q, Benson DM, et al. AL amyloidosis: The effects of maintenance therapy on autologous stem cell transplantation outcomes. *Blood*. 2019; 134(S1):

2029.

126. Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016; 29(2):241-248.2016.
127. Sachchithanantham S, Roussel M, Palladini G, et al. European collaborative study defining clinical profile outcomes and novel prognostic criteria in monoclonal immunoglobulin M- related light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2016; 34:2037e45.
128. Palladini G, Foil A, Russo P, et al. Treatment of IgM-associated al amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(1):143-5.
129. Milani P, Schönland S, Merlini G, et al. Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood.* 2018.;132(18):1988-199
130. Manwani R, Sachchithanantham S, Mahmood S, et al. Treatment of IgM-associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. *Blood.* 2018; 132(7):761-764.
131. Gao XM, Yu YY, Zhao H, et al. Bortezomib plus dexamethasone as first-line therapy for patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2021;100(11):2755-2761.
132. He H, Fu W, Du J, Jiang H, Hou J. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. *Br J Haematol.* 018;181(1):126-128.
133. Zhao H, Huang XF, Gao XM, et al. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? *Leukemia.* 2019;33(4):1023-1029.
134. Mitsutake A, Matsumoto H, Hatano K, Irie K, Tsukada N, Hashida H. Lenalidomide-induced ischemic cerebrovascular disease in polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(6): e102-e103.
135. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Fotiou D, et al. Upfront daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for POEMS syndrome. *Hemasphere.* 2020;4(3):e381.
136. Sevindik OG, Mutlu YG, Aydin BB, Serin I. First-line usage of daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DRd) combination in a case of castleman disease variant of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome (CD-POEMS). *Hemasphere.* 2022;6(7):e728. 31;13(1):91.

137. Li J, Duan MH, Wang C, et al. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia*. 2017;31(6):1375-1381.
138. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood*. 2020. 30;135(18):1531-1540.
139. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. Randomized phase 3 study of ixazomib- dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia*. 2022 ; ;36(1):225-235.
140. Milani P, Sharpley F, Schönland SO, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid*. 2020 ;27(4):231-236..
141. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e143-e161.
142. Gertz MA, Kyle RA, O'Fallon WM. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med*. 1992; 152(11):2245-50.
143. Theodorakakou F, Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Solid Organ Transplantation in Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020; 143(4):352-364.
144. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol*. 1985; 55(13 Pt 1):1645.
145. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981. 63: 1285–1288.
146. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2008; 5(2):235-40.
147. Feng D, Syed IS, Martinez M et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009; 119(18):2490–7.
148. Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И. и др. Профилактика тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом. *Онкогематология*. 2023;18(4):225-232.
149. Рехтина И.Г., Хышова В.А., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н., Менделеева Л.П. Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом.

- Терапевтический архив. 2023; 9: 746-750.
150. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group Consensus Criteria for Response and Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8):e328-e3462016.
151. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med.* 2021;20;384(20):1931-1941.
152. Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the neuropathy limitations scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:973–976.
153. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Соловьева М.В. и др. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител//Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство/под ред. Е.Н.Паровичниковой, Г.М. Галстян. М.: Практика, 2024.С.312-336.
154. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55
155. US National Cancer Institute. Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO- CTCAE™). V6.
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
156. Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo RL et al. Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed/Refractory Systemic Light-Chain Amyloidosis: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1455-1462.
- .

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Рехтина Ирина Германовна** – д.м.н., зав. отделением гематологии и химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
2. **Менделеева Лариса Павловна** – д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, член Наблюдательного совета Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество», член Российского профессионального общества онкогематологов.
3. **Соловьев Максим Валерьевич** – к.м.н., заведующий отделением гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, старший научный сотрудник отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество".
4. **Паровичникова Елена Николаевна** – д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, член Наблюдательного совета Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество.
5. **Поддубная Ирина Владимировна** – д.м.н., профессор, академик РАН, Проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава РФ, председатель Российского профессионального общества онкогематологов.
6. **Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ Терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, вице-

президент Российского научного общества терапевтов, член президиума Национального общества атеросклероза, член правления Московского городского научного общества кардиологов, член правления Российского кардиологического общества, член правления Общества специалистов по сердечной недостаточности, член Европейского общества по гипертензии, член Европейского общества кардиологов, член Европейского общества атеросклероза, член Европейской ассоциации по изучению печени.

7. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, профессор кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество".
8. **Пирогова Ольга Владиславовна** – к.м.н., старший научный сотрудник клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член Европейского общества по трансплантации клеток крови и костного мозга.
9. **Козловская Лидия Владимировна** – д.м.н., профессор кафедры ревматологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член Ассоциации нефрологов, член научного общества нефрологов России.
10. **Захарова Елена Викторовна** – к.м.н., зав. нефрологическим отделением ГБУЗ ГКБ им. Боткина, доцент кафедры нефрологии ФПДО МГМСУ, председатель Российского диализного общества, член научного общества нефрологов России, член Ассоциации нефрологов, член Столичной ассоциации нефрологов, член Международного общества нефрологов (ISN), член Европейской почечной ассоциации (ERA), член американского общества нефрологов (ASN).
11. **Мясников Роман Петрович** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ Терапии и профилактической медицины» Минздрава России, член Российского кардиологического общества, член Российского научного общества терапевтов, член Общества специалистов по сердечной недостаточности, член Российского общества профилактики неинфекционных

заболеваний , член Национального общества атеросклероза, член рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов .

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Врачи-нефрологи.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором $>0,3$;

Поиск в электронных базах данных

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составила 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А2.1. – А2.3.).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии с проектом методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

В соответствие с данным проектом рекомендаций отдельным общепринятым методикам диагностики на основании консенсуса экспертов придан уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Таблица А2.1 Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
-----	-------------

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2.2 Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования случай–контроль
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2.3 Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров России и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2024 г.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем один раз в три года или ранее с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих МГПЗ. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Схемы лечения первичных пациентов с МГПЗ

Схемы лечения первичных пациентов с МГПЗ с плазмоклеточным клоном [78,82]

VCd- lite [82]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² 1, 8, 15 дни
- #Циклофосфамид** 300 мг/м² внутрь или в/в 1, 8, 15 дни
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в 1, 8, 15 дни

Лечение возобновляется на 29 день (6-8 циклов)

VCD [82]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11-й дни
 - #Циклофосфамид** 500 мг/м², в/в капельно, дни 1, 8 дни
 - #Дексаметазон** 40 мг в/в или внутрь в 1-м курсе – в 1- 4-й и в 9-12 дни, в остальных курсах только в 1-4 дни
- Или 40 мг в/в или внутрь в 1,8,15 дни.

Лечение возобновляется на 22-й день. (6-8 циклов)

○

VMP [78, 82]

• 1–4-й курсы:

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни каждого курса
- #Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- #Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й

Перерыв между курсами – 10 дней.

• 5–9-й курсы:

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 22 и 29-й дни каждого курса
- #Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- #Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й

Перерыв между курсами 14 дней. Лечение включает 9 циклов терапии..

Dara-VMP [82]

- #Даратумумаб** 16 мг/кг в/в или 1800 п/к -1 раз в неделю в 1–6-ю недели (всего 6 доз)
- 1 раз в 3 недели в 7–54-ю недели (всего 16 доз)
- 1 раз в 4 недели с 55-й недели до прогрессии
- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к
- 2 раза в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях первого шестинедельного цикла (цикл 1, 8 доз)
- далее 1 раз в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях следующие 8 шестинедельных циклов (циклы 2–9, 4 дозы на цикл)
- #Мелфалан** 9 мг/м² и преднизолон** 60 мг/м² внутрь в дни 1-4-й 9 шестинедельных циклов (циклы 1–9)

Dara-Rd [82]

- #Даратумумаб** 16 мг/кг в/в или 1800 мг п/к 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз), -1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели с 25-й недели.
- #Леналидомид** по 25 мг внутрь в дни 1–21-й повторяющихся 4-недельных циклов
- #Дексаметазон** по 20-40 мг 1 раз в неделю

Общая длительность терапии 1 год.

Rd [82]

- #Леналидомид** 5-25 мг внутрь, дни 1–21-й
 - #Дексаметазон** 20-40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 21 дни
- Лечение возобновляется на 29-й день. (12 циклов).

Схемы лечения МГПЗ с лимфоплазмочитарным клоном [78, 81]

RitVd [78, 81]

- #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в 11-й день
- или #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к 11-й день
-
- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к 1, 4, 8, 11 дни
- #Дексаметазон** 20 мг внутрь или в/в 1, 4, 8, 11 дни

Лечение возобновляется на 22 -й день. (первые 4 цикла,), далее 1 раз в 12 недель .(дополнительно 4 цикла).

RitCd [81]

- #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, день 1
- #Циклофосфамид** 100 мг/м² внутрь 2 р/день, дни 1-5
- #Дексаметазон** 20 мг в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22-й день. (6 циклов).

- #Бендамустин** 100 мг/м² в/в 1-й и 2-й день
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в 1 раз в неделю
- Лечение возобновляется на 29-й день.

RitBe [78, 81]

- #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в 1-й день
- #Бендамустин** 90 мг/м² 1-й и 2-й дни

Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов).

Схемы лечения МГПЗ с лимфоцитарным клоном [78, 79]

Chl-G [78, 79]

- #Хлорамбуцил** 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15
- #Обинутузумаб** 100 мг в/в в 1-й день 1, 900 мг во 2-й день, 1000 мг в дни 8, 15 (цикл 1). В циклах 2-6 #Обинутузумаб** 1000 мг в/в кап. в 1-й день.

Лечение возобновляется на 29-й день (6 циклов).

Chl - Rit [78, 79]

- #Хлорамбуцил** 10 мг/м² внутрь, дни 1–7
- #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап. день 1. Лечение возобновляется на 29-й день (6 циклов)

RitBe [78, 79]

- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
- #Ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап. в день 1 (1-й цикл) Лечение возобновляется на 29-й день (6 циклов).

Ибрутиниб [79]

- #Ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно

Режим FCR-Lite [78, 79]

#Ритуксимаб** –375 мг/м² в/в кап., день 1,

- #Флударабин** – 20 мг/м² внутрь, дни 1–3;
- #Циклофосфамид** – 150 мг/м² внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день (6 циклов).

Венетоклакс в режиме монотерапии [78, 79]

- #Венетоклакс** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Приложение А3.2 Схемы лечения первичных пациентов с AL-A [63, 84, 109]

Dara VCd [84, 113]

Недели с 1 по 8

- Даратумумаб** 1800 мг п/к 1 раз в неделю 1,8,15, 22 дни
 - #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к 1, 8, 15, 22 дни
 - #Циклофосфамид** 300 мг/м² 1 раз в неделю 1,8,15, 22 дни
 - #Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни
- Лечение возобновляется на 29-й день.

• Недели с 9 по 24

- Даратумумаб** 1800 мг п/к в/в 1 раз в 2 недели 1, 15 дни
- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к 1, 8, 15, 22 дни
- #Циклофосфамид** 300 мг/м² 1 раз в неделю 1,8,15, 22 дни
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни

Лечение возобновляется на 29-й день (6 циклов).

Далее поддерживающая терапия даратумумабом** каждые 4 недели.

В клинических исследованиях даратумумаб применялся до прогрессии заболевания или в течение максимум 24-х циклов (около 2-х лет) от введения первой дозы.

^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

^c Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

VMd [84, 116]

1–2-й курсы:

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11 дни
- #Мелфалан** 0,22 мг/кг внутрь, дни 1–4-й

- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

- **3–8-й курсы:**

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22 дни

- #Мелфалан** 0,22 мг/кг внутрь дни 1–4-й

- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 36-й день. (8 циклов)

VCd [84, 113]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² 1, 8, 15, 22 дни

- #Циклофосфамид** 300 мг/м² внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни

- #Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни

Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов)

Vd [115]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к 1, 8, 15, 22 дни

- #Дексаметазон** 20 мг внутрь дни 1-2, 8- 9, 15- 16, 22 -23 дни

Лечение возобновляется на 35 день. (6-8 циклов)

#Даратумумаб (монорежим) [84, 114]**

#Даратумумаб** 16 мг/кг в/в 1 раз в неделю (8 недель), далее 1 раз в 2 недели (8 раз), далее 1 раз в месяц до прогрессии заболевания или в течение 24 мес.

или

даратумумаб** 1800 мг п/к 1 раз в неделю (8 недель), далее 1 раз в 2 недели (8 раз), далее 1 раз в месяц до прогрессии заболевания или в течение 24 мес.

Md [84, 117]

- #Мелфалан** 0,22 мг/кг внутрь, дни 1–4-й

- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 29-й день. (9 циклов).

Rd [84, 119]

- #Леналидомид** 15 ¹мг внутрь, дни 1–21-й

- #Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22 дни

Лечение возобновляется на 29-й день. (12 циклов).

¹ доза леналидомида определяется в зависимости от СКФ

RCd [84, 118]

- #Леналидомид**¹ 15 мг внутрь, дни 1–21-й
- #Циклофосфамид** 300/м² мг внутрь дни 1, 8, 15
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь дни 1,8,15,22.

Лечение возобновляется на 29-й день. (12 циклов).

¹ доза леналидомида определяется в зависимости от СКФ.

Схемы лечения IgM AL- амилоидоза [127 - 130]

RitVd [128]

- #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в 11-й день
- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к 1, 4, 8, 11 дни
- #Дексаметазон** 20 мг внутрь или в/в 1, 4, 8, 11 дни

Лечение возобновляется на 29-й день. (8 циклов).

BeP [129]

- #Бендамустин** 60-100 мг/м² 1-й и 2-й дни
- #Преднизолон** 100 мг 1-4 дни

Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов).

RitBe [130]

- #Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в 1-й день
- #Бендамустин** 90мг/м² 1-й и 2-й дни

Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов).

Приложение А3.3 Схемы лечения пациентов с POEMS синдромом

Vd [131]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к дни 1, 8, 15, 21-й дни
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 21-й дни

Лечение возобновляется на 29-й день. (9 циклов).

Md [133]

- #Мелфалан** 10 мг/мг² внутрь, дни 1–4-й
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 29-й день. (9 циклов).

Rd [133]

- #Леналидомид** 10-25 мг внутрь, дни 1–21-й
 - #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 21 дни
- Лечение возобновляется на 29-й день. (12 циклов).

Доза леналидомида определяется в зависимости от СКФ.

Dara-Rd [135, 136]

- #Даратумумаб** 16 мг/кг в/в еженедельно для циклов 1-2 (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели (для циклов 3-6), далее 1 раз в 4 недели .
- #Леналидомид** 25 мг внутрь в дни 1–21-й каждые 4 недели
- #Дексаметазон** по 40 мг 1 раз в неделю

Общая длительность терапии 1 год.

Приложение А3 4 Схемы лечения рецидивов AL-A

#Даратумумаб (монорежим) [138]**

#Даратумумаб** 16 мг/кг в/в 1 раз в неделю (8 недель), далее 1 раз в 2 недели (8 раз), далее 1 раз в месяц до прогрессии заболевания или в течение 24 мес.

VMd [116]

• 1–2-й курсы:

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11 дни
- #Мелфалан** 0,22 мг/кг внутрь, дни 1–4-й
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

• 3–8-й курсы:

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22 дни
- #Мелфалан** 0,22 мг/кг внутрь дни 1–4-й
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 36-й день. (8 циклов)

VCd [84,113]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к 1, 8, 15, 22 дни
- #Циклофосфамид** 300 мг/м² внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни

Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов)

RCd [118]

- #Леналидомид**¹ 15 мг внутрь, дни 1–21-й
- #Циклофосфамид** 300/м² мг внутрь дни 1, 8, 15
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь дни 1,8,15,22.

Лечение возобновляется на 29-й день. (12 циклов) .

¹ доза леналидомида определяется в зависимости от СКФ.

Rd [84, 119]

- #Леналидомид**¹ 15 мг внутрь, дни 1–21-й
- #Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22 дни

Лечение возобновляется на 29-й день. (12 циклов).¹

¹ доза леналидомида определяется в зависимости от СКФ.

IxaD [84, 139]

- #Иксазомиб** 4 мг внутрь 1, 8, 15 дни
- #Дексаметазон** 20 мг внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни

Лечение возобновляется на 29-й день.

PomD [84, 140]

- #Помалидомид** 4 мг внутрь, дни 1–21-й
- #Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

BeD [156]

- #Бендамустин** 100 мг/м² в/в 1-й и 2-й день
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь 1 раз в неделю
- Лечение возобновляется на 29-й день. (6 циклов)

Приложение А3.5 Рекомендации по коррекции дозы #леналидомида в зависимости от клиренса креатинина**

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Доза #леналидомида**
≥50	25 мг 1 раз в день
30 ≤КК <50	10 мг 1 раз в день
КК <30	15 мг через день

КК <15 (требуется гемодиализ)	5 мг 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа)
-------------------------------	---

Приложение А3.6.

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июня 2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием»

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики МГПЗ

Клинические признаки МГПЗ

- протеинурия
- нефротический синдром
- почечная недостаточность
- артериальная гипертензия

- Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов
- Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободных легких цепи каппа и лямбда в крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации

МГПЗ есть

цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) мозга
патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, при необходимости патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.
низкодозовая компьютерная томография костей скелета
иммунофенотипическое исследование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии
уточнение вовлечения других органов

МГПЗ нет

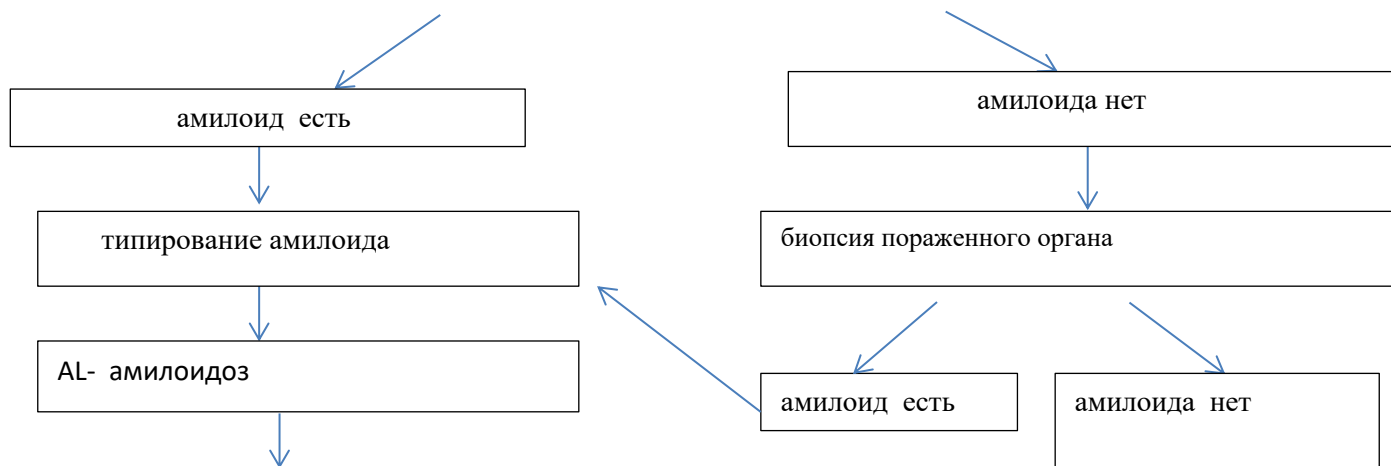
лечение заболевания почек

<p>Алгоритм диагностики AL-амилоидоза</p>
--

Клинические признаки AL-A

- Сердечная недостаточность с симметричной гипертрофией миокарда и рестриктивным типом ремоделирования , очаги субэпикардальной, интрамуральной и трансмуральной задержки накопления гадолиния без соответствия с поражением коронарного бассейна при МРТ
- недиабетическая полинейропатия, автономная полинейропатия
- двусторонний синдром карпального канала
- гепатомегалия неясного генеза, синдром холестаза
- нефротический синдром

- Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободной легкой цепи каппа и лямбда в крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации
- определение количества белка в суточной моче
- исследование уровня тропонинов I, T в крови, исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови
- эхокардиография
- при поражении сердца магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием
- патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи с применением иммуногистохимических методов, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей слюнной железы (малой), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала 12-перстной или прямой кишки.



цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) мозга

патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга, при необходимости патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

цитогенетическое исследование ПК для определения транслокации t(11;14) в биопсийном материале методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH).

низкодозовая компьютерная томография костей скелета

иммунофенотипическое исследование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии

исследование уровня тропонинов I, T в крови и исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови

Уточнение вовлечения других органов и стадирование

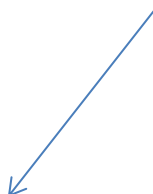
Алгоритм диагностики POEMS синдрома

Клинические признаки POEMS синдрома

- периферическая полинейропатия
- периферические отеки /асцит/гидроторакс
- лимфаденопатия



- определение VEGF
- Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, определение содержания свободной легкой цепи каппа и лямбда в крови, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации
- патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфатического узла
- низкодозовая КТ костей скелета или ПЭТ-КТ



POEMS синдром есть

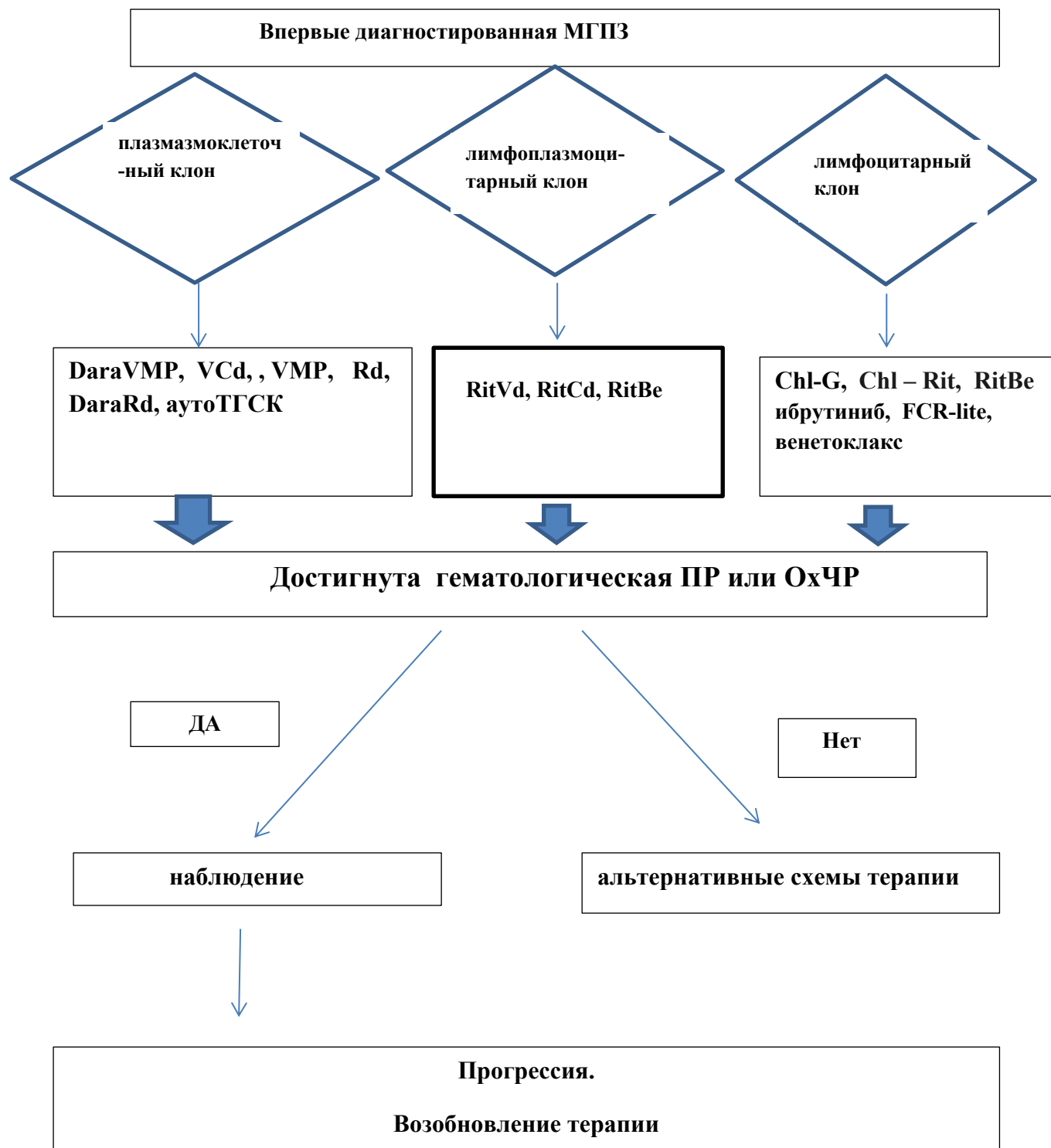


POEMS синдрома нет

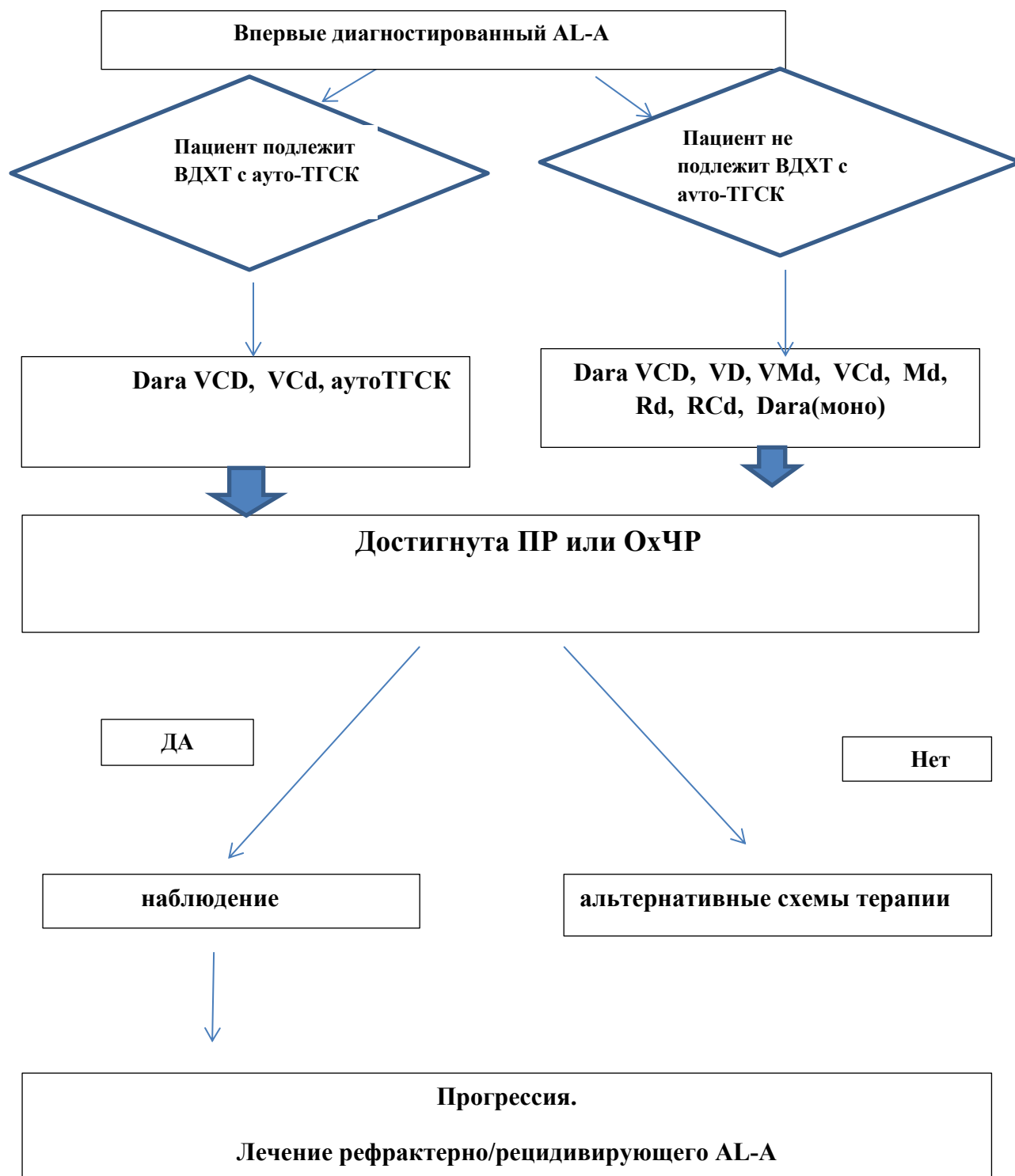


цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) мозга
патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга.
осмотр врача-офтальмолога
консультация врача-эндокринолога
эхокардиография
общий (клинический) анализ крови
коагулограмма
общий (клинический) анализ мочи
электромиография

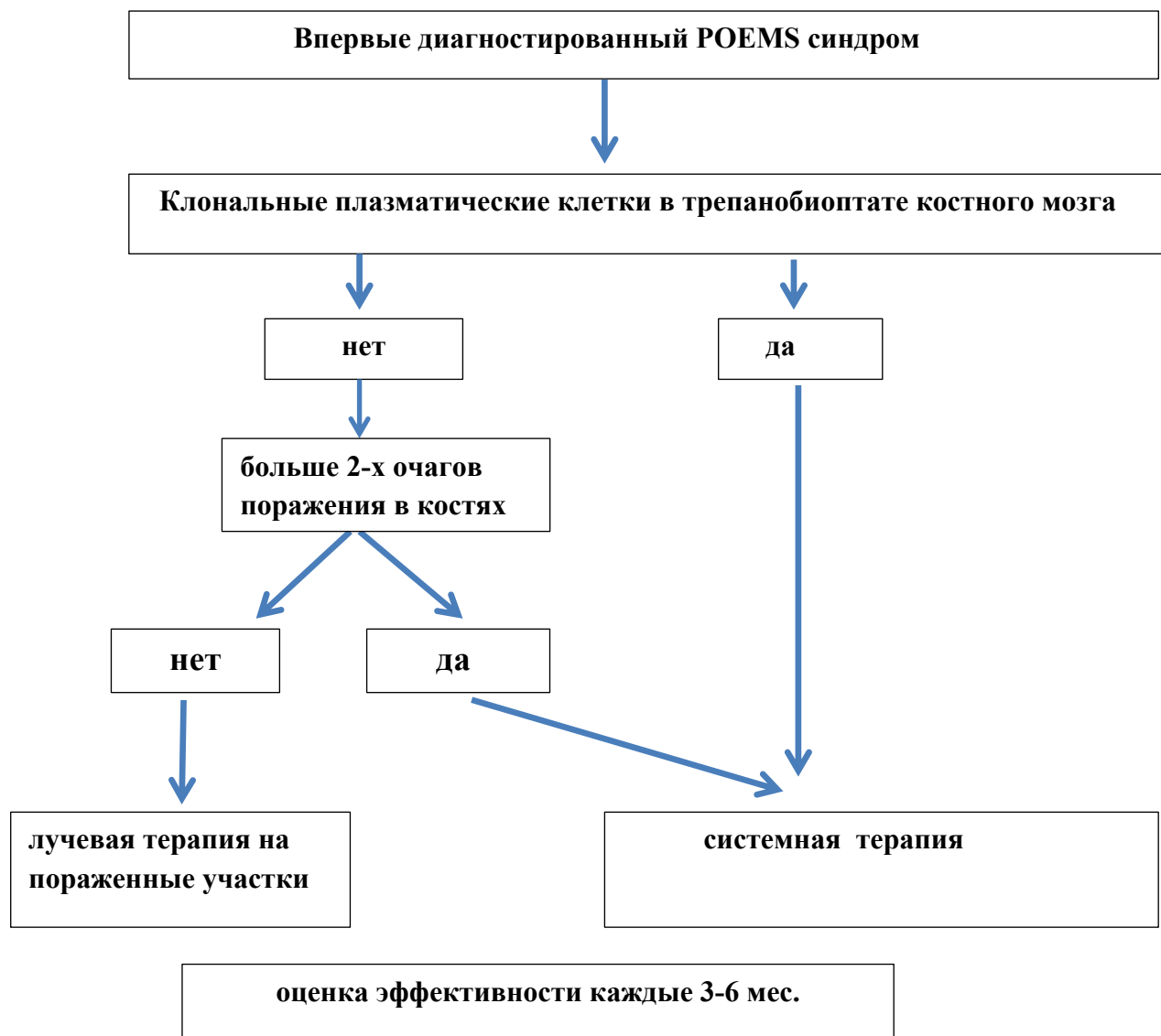
Алгоритм лечения МГПЗ



Алгоритм лечения AL-A



Алгоритм лечения POEMS синдрома



Приложение В. Информация для пациентов

Причиной развития МГПЗ, AL-A, POEMS синдрома являются опухолевые клетки в костном мозге, которые вырабатывают моноклональный белок или цитокины, повреждающие внутренние органы. Современные инновационные лекарственные препараты и трансплантационные методики позволяют достигнуть стойкой ремиссии и в большинстве случаев остановить заболевание.

Ремиссия – это состояние, при котором минимизировано число опухолевых клеток и вырабатываемого ими белка. Современные лечебные мероприятия, включающие препараты биологического механизма действия, традиционные химиотерапевтические препараты могут обеспечивать длительный контроль за опухолевым процессом, сохраняя качество жизни пациентов.

Лечение занимает длительное время. Первичная терапия в большинстве случаев начинается в стационарных условиях. При хорошей переносимости лечения, отсутствии тяжелых осложнений продолжение лечения возможно в условиях дневного стационара и даже домашних условиях.

Однако хорошо известно, что лекарственные препараты обладают побочными эффектами. В связи с этим пациенты должны сразу сообщать лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях, возникающих на фоне лечения.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с МГПЗ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [154].

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65 [154].

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв

Приложение Г1.2. Общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений (CTCAE)

Оценка выраженности отеков при POEMS синдроме проводится по критериям шкалы нежелательных явлений, разработанных в Национальном институте здоровья и Национальном институте рака Министерства здравоохранения и социальных служб [155].

Оригинальное название:

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Источник: US National Cancer Institute. Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO- CTCAE™). V6.

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 Oken M.M. et al. [155].

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Степень 1 (легкая степень). Бессимптомные или слабо выраженные симптомы. Показано только наблюдение (клиническое или лабораторное/инструментальное). Лечение не показано.

Степень 2 (умеренная степень). Снижение ежедневной активности, соответствующее возрасту (приготовление пищи, покупка продуктов или одежды, пользование телефоном, управление денежными средствами). Показано минимальное, местное или неинвазивное вмешательство.

Степень 3 (выраженная степень). Выраженные симптомы, но не представляющие непосредственной угрозы для жизни. Показана госпитализация. Снижение способности к самообслуживанию.

Степень 4 (жизнеугрожающие симптомы). Показано немедленное вмешательство.

Степень 5. Смерть, связанная с побочными эффектами.

Симптом	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5

Отек диска зрительного нерва	Клинических симптомов, в т.ч. дефицита полей зрения нет.	Умеренное снижение остроты зрения (наилучшая скорректированная острота зрения 20/40 и выше или снижение зрения на 3 линии или менее по сравнению с известным исходным уровнем)	Выраженное снижение остроты зрения (максимально скорректированная острота зрения менее 20/40 или ухудшение зрения более чем на 3 линии от исходного уровня, до 20/200)	Наилучшая скорректированная острота зрения в пораженном глазу составляет 20/200 или хуже	
Гидроторакс	Клинических симптомов нет. Показано только наблюдение.	Клинические симптомы (нехватка воздуха, кашель, дискомфорт в грудной клетке). Показано лечение (диуретики, торакоцентез).	Респираторный дистресс синдром, гипоксия. Показано оперативное вмешательство (например, дренирование.	Опасные для жизни нарушения дыхания или гемодинамики; показана интубация или срочное вмешательство	Смерть Asymptomatic diagnostic observation only; intervention indicated
Генерализованный отек	Выявлен при осмотре; 1+	Снижение ежедневной активности. Показано назначение диуретиков в таблетированной форме.	Снижение способности к самообслуживанию. Показано внутривенное введение диуретиков. Поражение кожи вследствие отека.	Жизнеугрожающие симптомы	-
Асцит	Клинических симптомов нет. Показано только наблюдение	Клинические Симптомы, показано вмешательство.	Выраженные симптомы. Показаны инвазивное вмешательство.	Жизнеугрожающие симптомы. Показано неотложное вмешательство.	смерть