|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Системный AL амилоидоз** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:  | E85.8 |
| Возрастная группа: | взрослые |
| Год утверждения: |  |
| Разработчик клинической рекомендации: |
| * Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель, д.м.н. Е.Н. Паровичникова * Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"

Председатель, д.м.н., академик РАН И.В.Поддубная |

**Оглавление**

[Список сокращений 4](#_Toc76480657)

[Термины и определения 6](#_Toc76480658)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 8](#_Toc76480659)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc76480660)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc76480661)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9](#_Toc76480662)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 9](#_Toc76480663)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9](#_Toc76480664)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11](#_Toc76480665)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 14](#_Toc76480666)

[2.1 Жалобы и анамнез 14](#_Toc76480667)

[2.2. Физикальное обследование 15](#_Toc76480668)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 15](#_Toc76480669)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 19](#_Toc76480670)

[2.5 Иные диагностические исследования 21](#_Toc76480671)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 23](#_Toc76480672)

[3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения 23](#_Toc76480673)

[3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированным AL-A − не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет) 24](#_Toc76480674)

[3.3 Лечение пациентов с впервые диагностированным AL-A, кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК 27](#_Toc76480675)

[3.4 Лечение IgM первичного амилоидоза 31](#_Toc76480676)

[3.5 Лечение рецидивов AL-A 31](#_Toc76480677)

[3.6 Сопроводительная терапия 33](#_Toc76480678)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 38](#_Toc76480679)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 39](#_Toc76480680)

[6. Организация оказания медицинской помощи 40](#_Toc76480681)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 43](#_Toc76480682)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 46](#_Toc76480683)

[Список литературы 48](#_Toc76480684)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 56](#_Toc76480685)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 58](#_Toc76480686)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 61](#_Toc76480687)

[Приложение А3.1 Схемы лечения первичных пациентов AL-A 61](#_Toc76480688)

[Приложение А3.2 Схемы лечения IgM AL амилоидоза 63](#_Toc76480689)

[Приложение А3.3 Схемы лечения рецидивов AL-A 64](#_Toc76480690)

[Приложение А3.4 Рекомендации по коррекции дозы #леналидомида\*\* в зависимости от клиренса креатинина 66](#_Toc76480691)

[Приложение A3.5 Сопроводительная терапия при введении моноклонального антитела #даратумумаб\*\* 67](#_Toc76480692)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 69](#_Toc76480693)

[Приложение В. Информация для пациентов 71](#_Toc76480694)

[Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 72](#_Toc76480695)

#  Список сокращений

**ауто-ТГСК –**  трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

**ВБП –** выживаемость без прогрессирования

**ВДХТ-** высокодозная химиотерапия

**ВОЗ -** Всемирная организация здравоохранения

**ГК**- глюкокортикоиды

**Г-КСФ –**гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

**КМ –** костный мозг

**КТ –** компьютерная томография

**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

**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\*\*

**BNP**- В-тип натрийуретического пептида

**DaraVCd-** курс химиотерапии #даратумумаб\*\* + #бортезомиб\*\* + #циклофосфамид\*\* +

 #дексаметазон\*\*

**HBsAg –** поверхностный антиген вируса гепатита В

**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

**Rd-** курс химиотерапии #леналидомид\*\*+#дексаметазон\*\*

**RCd-** курс химиотерапии #леналидомид\*\*+#циклофосфамид\*\*+#дексаметазон\*\*

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

**RitD -** курс химиотерапии #ритуксимаб\*\*+ #дексаметазон\*\*

**RitBeD** – курс химиотерапии #ритуксимаб\*\* + #бендамустин\*\* + #дексаметазон\*\*

**RitBeP –** курс химиотерапии #ритуксимаб\*\*+ #бендамустин\*\* + #преднизолон\*\*

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

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

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

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

**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 (оff-label)

# Термины и определения

**AL амилоидоз – з**аболевание, развивающееся вследствие плазмоклеточной или лимфоплазмоцитарной опухоли, при которойплазматические клетки (реже В-лимфоциты) продуцируют моноклональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов, которые в составе амилоида откладываются в различных органах, вызывая их дисфункцию.

**B-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).

**Выживаемость без прогрессирования** – время от даты начала лечения до прогрессирования болезни или смерти от любой причины.

**М-градиент** – узкая, четко очерченная полоса на электрофореграмме, обусловленная наличием моноклонального иммуноглобулина.

**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 «плазмоклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

**Моноклональная гаммапатия** – состояние, характеризующееся наличием моноклонального иммуноглобулина.

**Моноклональный иммуноглобулин** (парапротеин) – иммуноглобулин одного класса, который синтезируется в избыточном количестве клональной плазматической клеткой. Структура иммуноглобулина при этом не нарушена, но синтез иммуноглобулина или отдельных компонентов превосходит уровень физиологической потребности.

**Общая выживаемость** – время от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента.

**Плазматическая клетка** – конечный этап дифференцировки В-лимфоцита. Ее функция – 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)

 AL амилоидоз (AL-A) - заболевание, развивающееся вследствие плазмоклеточной или лимфоплазмоцитарной опухоли, при которойплазматические 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 2017 г. термин «AL амилоидоз» заменен на «первичный амилоидоз» и рассматривается в подразделе «Болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов» раздела «Плазмоклеточные новообразования» [1, 2].

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

 В развитии AL-A доказано значение генетических факторов, в частности полиморфизма нуклеотида rs9344 в месте сплайсинга гена CCND1, кодирующего циклин D1 и SMARCD3 (rs79419269) [3]. Развитию AL-A может предшествовать длительный период моноклональной гаммапатии неясного значения, при которой AL-A формируется в 8,8 раз чаще, чем в общей популяции [4].

 Биологические и клинические особенности AL-A связаны с генетическими аберрациями плазматических клеток (ПК). У 49-63% больных выявляют хромосомную транслокацию (11;14), у 19-28% - амплификацию 1q21, у 14-26% - трисомии 5, 9, 15 хромосом, моносомию/делецию 13q – у 30-36% больных [5-7]. Полное нуклеотидное секвенирование позволило выявить два зародышевых гена 3r и 6a, кодирующих 42% вариабильного региона легких цепей λ- типа, которые строго ассоциированы с развитием AL-A (ген 6а – ассоциирован с поражением почек, ген 3r- с поражением мягких тканей)

[8,9]. Число ПК при AL-A обычно существенно меньше, чем при множественной миеломе (ММ), заболевание протекает более индолентно.

 В 74-80 % случаев выявляют секрецию моноклональных легких цепей λ- типа [10, 11]. Амилоидогенные свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ) с измененными физико-химическими свойствами, соединяясь с белками плазмы, образуют нерастворимые фибриллы, которые откладываются внеклеточно в различных органах и тканях. По некоторым данным, важное значение в патогенезе заболевания имеет нарушение протеолиза (деградации белков) [12].

 Механизм поражения внутренних органов при AL-A не до конца изучен. Амилоидные фибриллы повреждают клеточные мембраны, вызывают ремоделирование органа и нарушение его функции. В эксперименте была доказана кардиотоксичность циркулирующих амилоидогенных СЛЦ посредством оксидативного стресса, апоптоза кардиомиоцитов, активации митоген-активированной протеинкиназы. [13, 14].

 AL-A может развиваться у пациентов с ММ или другими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. На момент установления диагноза AL-A выявляют примерно у 15% пациентов с ММ, у 1% больных ММ AL-A развивается в дальнейшем [15].

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

Заболеваемость AL-A в США составляет 8 - 12 случаев на 1 млн населения в год [16, 17]. Данных по заболеваемости в России нет. Медиана возраста вновь заболевших – примерно 63 года [17].

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

**E85.8 –** другие формы амилоидоза.

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

Наиболее общепринятой системой стадирования AL-A является прогностическая модель Mayo 2004/Europian, основанная на содержании маркеров поражения сердца: T/I тропонина и N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) (таб.1) [18-21].

 Таблица 1.

**Система стадирования системного AL-A (Mayo 2004/Europian)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **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****(или I-тропонин 0,1 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 |
|  **IIIa:** оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP < 8500 нг/л | 52% | 15 мес |
| **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), которая приведена в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в 2022 г. (таб. 2) [21, 22].

 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 |

**Прогностическая система стадирования AL-A в зависимости от числа баллов (продолжение) (Revised Mayo Clinic System, 2012)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Число баллов** | **Стадия** | **Медиана общей выживаемости**  |
|  0 баллов |  I стадия | Не достигнута. 57% больных живы в течение 10 лет |
| 1 балл |  II стадия |  69 мес |
|  2 балла | III стадия | 16 мес |
|  3 балла | IV стадия | 6 мес  |

При поражении почек используют прогностическую систему стадирования Palladini G. 2014 г., основанную на суточной протеинурии и СКФ (таб. 3) [23 ].

 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/суткиИ СКФ более 50 мл/мин | **0%** |
| **II** | Протеинурия более 5г/суткиИЛИ СКФ менее 50 мл/мин | **7%** |
| **III** | Протеинурия более 5г/суткиИ СКФ менее 50 мл/мин | **60%** |

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

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 [24]. Вовлечение внутренних органов в патологический процесс устанавливают на основании клинических данных и результатов дополнительных методов исследования, лишь в отдельных случаях – гистологического исследования (таб.4) [20, 22, 25].

 Таблица 4.

 **Критерии поражения органов при AL-амилоидозе**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Поражение органа** | **Клинические признаки** | **Дополнительные методы исследования** |
| **Сердце**  | сердечная недостаточность, аритмия, синкопальные состояния  | 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 T- 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 гадолиния без соответствия с поражением коронарного бассейна.
5. Эндомиокардиальная биопсия: выявление отложений амилоида в миокарде
 |
| **Почки**  | нефротический синдром, хроническая болезнь почек  | 1. Исследование суточной мочи на белок - неселективная протеинурия более

0, 5 г/сутки (чаще нефротического уровня) 1. Исследование креатинина сыворотки крови, расчет СКФ - повышение креатинина сыворотки, снижение СКФ
2. Биопсия почки – выявление отложений амилоида в биоптате почки
 |
| **Печень**  | сильное похудание гепатомегалияжелтухагеморрагический синдром  | 1.УЗИ: увеличение косого размера правой доли >15 см при отсутствии сердечной недостаточности2.Повышение уровня щелочной фосфатазы >1,5 раза выше верхнего значения нормы 3. Коагулопатия  |
| **Нервная система:****перифери-ческая****автономная** | симметричная сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей: онемение, парестезии, больортостатическая гипотензия, гастропарез, запор, нарушение мочеиспускания, эректильная дисфункция, осиплость голоса  | 1.Электромиография: аксональная сенсомоторная полинейропатия2.Биопсия кожи: отложение амилоида в  интраэпидермальных нервах  |
| **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 мыщц,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, перемежающая хромота,кровоточивость  | 1.Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей 2.Исследование содержания фактора X в сыворотке, протромбина |

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

*Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки убедительности рекомендаций и достоверности доказательств) по причине отсутствия клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.*

Подозрение на амилоидоз должно всегда возникать при следующих состояниях:

* протеинурия нефротического уровня (особенно при отсутствии сахарного диабета);
* сердечная недостаточность у пациентов с симметричной гипертрофией миокарда и рестриктивным типом ремоделирования миокарда;
* недиабетическая полинейропатия;
* гепатомегалия, диарея неясного генеза;
* двусторонний синдром карпального канала;
* нарушение отношения СЛЦ в сыворотке крови;

Критерии установления диагноза AL-A:

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.);

## 2.1 Жалобы и анамнез

* + - * У всех пациентов с подозрением на AL-A при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [20, 22, 25].

Следует обратить внимание на следующие признаки:

* 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;

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

**Комментарии:** *При расспросе оценивают также общий статус пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), и коморбидность.*

## 2.2. Физическое обследование

* Пациентам с подозрением на AL-A или с выявленным AL-A, при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение осмотра, пальпации и аускультации для оценки состояния пациента [20, 26].

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

**Комментарий:** *при осмотре следует обратить особое внимание на следующие признаки:*

* *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;*
* *увеличение подчелюстных слюнных желез;*

***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;*

**2.3 Лабораторные диагностические исследования**

* Всем пациентам с подозрением на AL-A или при выявленном AL-A 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, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов, СОЭ [22];
* общий (клинический) анализ мочи [26];
* определение суточной протеинурии [26];
* анализ крови биохимический (общий белок, альбумин, ЛДГ, мочевина, креатинин,

билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная

фосфатаза, электролиты) [26];

* коагулограмма с определением протромбина, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, а также по показаниям X фактора, фактора фон Виллебранда и других параметров [22, 26];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

* Всем пациентам с выявленным AL-A при первичном приеме или на любом этапе обследования/лечения по показаниям **рекомендуется** определить клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формулам СКD-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 [22, 26];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

**Комментарий:** *рекомендации по коррекции дозы #леналидомида\*\* в зависимости от функции почек – см. приложение А3.4.*

* Всем пациентам AL-A при установлении диагноза, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию **рекомендуется** выполнить следующие исследования:
* электрофорез и иммунофикацию белков сыворотки и мочи с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов [22, 25, 26];
* определение содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки (предпочтительно методом нефелометрии) [22, 26, 27];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

**Комментарий:**  *определение СЛЦ 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 [27].*

* Всем пациентам с AL-А при установлении диагноза, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания для уточнения активности основного заболевания, повреждения органов-мишеней, или для оценки ответа на терапию **рекомендуется** определить:
* содержание β2- микроглобулина [22];
* содержание тиреотропного гормона, кортизола [22, 26];
* содержание тропонина T или I, N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) [22, 26];
* наличие скрытой крови в кале [22];

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 3).**

* Всем пациентам с выявленным AL-A **рекомендуется** определение основных групп крови по AB0, антигена D системы Резус (резус-фактора), фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

* Всем пациентам с выявленным AL-A при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для профилактики реактивации вирусного гепатита выполнение следующих исследований**.**
* антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови и определение антител класса G (anti-HCV IgG) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови.
* в случае позитивности HbsAg и/или anti-HCV IgG - молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита B (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита C (Hepatitis C virus).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 4).**

* Всем пациентам с выявленным AL-A при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови и определение антигена p24 вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

* Всем пациентам с выявленным AL-A **рекомендуется** [22, 26]**:**
	+ получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма);
	+ иммунофенотипическое исследование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии с использованием панели СD138/CD38/CD45/CD19/ CD117/CD56/CD28 для подтверждения диагноза. При парапротеинемии M панель иммунофенотипического исследования дополняют CD20, CD22 и CD79a.

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

* Всем пациентам с подтвержденным AL-A **рекомендуется** выполнить трепанобиопсию костного мозга с патолого-анатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов (при необходимости) для подтверждения диагноза [22, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 4).**

* Всем пациентам с впервые выявленным AL-A **рекомендуется** выполнить цитогенетическое FISH исследование ПК для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(11;14), трисомий 5, 9, 15, 1q21 [22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 4).**

**Комментарий:** *при транслокации t(11;14) эффективность терапии ингибиторами протеосом и иммномодуляторами ниже, чем при отсутствии этой аберрации. Наличие амплификации 1q21 ассоциировано с худшими результатами при терапии #мелфаланом\*\*. Выявление трисомий коррелирирует со снижением общей выживаемости после высокодозного #мелфалана\*\* [28-30]. В этой связи цитогенетические изменения целесообразно выполнять у всех пациентов AL-A при установлении диагноза. При числе плазматических клеток в КМ менее 10% необходимо использовать метод позитивной иммуномагнитной селекции.*

* Пациентам с впервые выявленным AL-A и наличием парапротеинемии M **рекомендовано** выполнение генетического исследования периферической крови и /или костного мозга на наличие мутаций MYD88L265P и CXCR4WHIM [31].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 4).**

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

* Всем пациентам при установлении диагноза AL-A с целью исключения симптомной множественной миеломы (ММ) и солитарной плазмоцитомы **рекомендуется** выполнить компьютерную томографию (КТ) всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмоцитом с определением их размеров [22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

* Всем пациентам с установленным диагнозом AL-A и подозрением на ММ или солитарную плазмоцитому **рекомендуется** выполнение МРТ всех отделов позвоночника и таза [26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

* Всем пациентам с установленным диагнозом AL-A перед началом терапии для оценки степени вовлечения внутренних органов **рекомендуется** выполнить следующие исследования:
* электрокардиографию [22, 25];
* суточное мониторирование сердечного ритма и артериального давления [22];
* эхокардиографию (по возможности с применением современных методик тканевой допплерометрии) [2, 22, 25];
* ультразвуковую допплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (по показаниям) [22];
* ультразвуковое исследование органов брюшной полости [22];
* компьютерную томографию органов брюшной полости (по показаниям) [22];
* рентгенографию или КТ органов грудной клетки (по показаниям) [22];
* эзофагогастродуоденоскопию с биопсией 12-перстной кишки (при необходимости);
* биопсию прямой кишки (по показаниям)
* электромиографию (по показаниям) [22];
* магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием (по показаниям) [2, 22, 26];
* спирометрию (по показаниям) [26];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

**Комментарий:** *эхокардиография с применением современных методов тканевой допплерометрии 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 [32, 33]. МРТ сердца - высокоинформативный, более чувствительный в сравнении со стандартной эхокардиографией, метод диагностики амилоидоза сердца [34, 35]*

* Всем пациентам с установленным диагнозом AL-A перед началом терапии **рекомендуется** консультация соответствующего врача-специалиста по показаниям (врач-кардиолог, врач-невролог, врач-нефролог) для уточнения сопроводительной терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств − 5).**

## 2.5 Иные диагностические исследования

* Всем пациентам с подозрением на AL-A **рекомендуется** гистологическое исследование биоптата (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала) с применением иммуногистохимического метода для подтверждения типа амилоида [22, 24].

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

**Комментарий:** *Исследование на подтверждения наличия амилоида в тканях начинают с биопсии «доступных» локусов. К «доступным» локусам для выполнения биопсии относят малую слюнную железу, 12-перстную или прямую кишку, костный мозг [26, 36, 37]. При отсутствии амилоида в биоптатах «доступных» органов выполняют биопсию пораженного органа (почки, сердца, печени) [24, 38]. 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 [26]. 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.*

 *Для обнаружения амилоида проводится гистохимическое исследование на парафиновом блоке биоптата ткани с окраской конго-красным, с последующим обязательным исследованием в поляризационном микроскопе. Определение типа амилоида (подтверждение AL-A) иммуногистохимическим методом возможно только по биоптату ткани. Для этого 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 с использованием антител к амилоиду А, β2 микроглобулину, преальбумину, или с помощью масс-спектрометрии [22, 26].*

*Скрининговым методом для выявления отложения амилоида является исследование подкожного жира, полученного методом аспирации из передней брюшной стенки, который позволяет обнаружить амилоид у 77% пациентов [26, 36]. Однако типирование амилоида в аспирате возможно только методом масс-спектрометрии – «золотого стандарта» в типировании амилоида, с наиболее высокой чувствительностью и специфичностью [38, 39]. Однако метод масс-спектрометрии не доступен в РФ в настоящее время.*

*Обнаружение амилоида и моноклональной секреции не достаточно для установления диагноза AL-A. Плазмоклеточная дискразия может быть никак не связана с амилоидозом (например, при транстиретиновом амилоидозе сопутствующую моноклональную гаммапатию выявляют у 23% пациентов) [40, 41]. В этой связи типирование амилоида обязательно во всех случаях.*

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

Современные принципы терапии AL амилоидоза основаны на максимально возможной редукции опухолевого клона плазматических клеток, а также улучшении функций пораженных органов и систем. Цель терапии – достижение максимально возможного гематологического ответа. Достижение органного ответа требует значительного времени и чаще наблюдается при полной или очень хорошей частичной ремиссии [42, 43].

С целью терапии AL амилоидоза применяются противоопухолевые препараты и их комбинации, зарегистрированные на территории РФ для лечения ММ. В настоящее время в инструкции применяемых для лечения AL-A препаратов не внесено показание «терапия AL амилоидоза», в этой связи лечение проводится off-label по формальному признаку.

Вместе с тем терапия AL-A сопровождается более высокой токсичностью по сравнению с ММ, чаще требуется редукция доз препаратов [42]. Тактика терапии определяется с учетом возраста пациента, коморбидности, функционального статуса, распространенности и степени поражения внутренних органов.

 При сочетании ММ и AL-A выбор терапии определяется распространенностью и тяжестью органных повреждений амилоидом и потенциальной токсичностью терапии [42].

 При выборе тактики и проведении терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание данной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

## 3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

* Пациентам с подтвержденным диагнозом системного AL-A **рекомендуется** проведение специфической противоопухолевой терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** *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.*

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

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

* Пациентам с впервые диагностированным AL-A – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК **рекомендуется** лечение по программе с включением #бортезомиба\*\* (VCd, VMd, Vd; описание режимов – см. приложение А3.1) [20, 22, 44, 45].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 1).**

**Комментарий:** *эффективность и безопасность бортезомибсодержащего режима VCd в лечении первичного AL-A подтверждена в крупных проспективных наблюдательских исследованиях, а также мета-анализом [10, 45, 46]. Эффективность схемы VCd, включая частоту и глубину гематологического ответа***,** *выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ), позволило рассматривать схему VCd в качестве современной стандартной терапии 1-й линии пациентов с AL-A. 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 VСd составляет 4-6 циклов. Терапия по этой программе предпочтительна для пациентов с почечной недостаточностью.*

*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. Однако у пациентов с анасаркой ввиду нарушения абсорбции #бортезомиба\*\* может быть целесообразно внутривенное введение [42]. 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 (периферичeской и автономной) [26, 42]. Доза #циклофосфамида\*\*, как правило, не превышает 300 мг/м2в неделю. При желудочковых нарушениях ритма и задержке жидкости более 3% от массы тела дозу #дексаметазона\*\* снижают в два раза (до 20 мг) [47].*

 *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 [42].*

*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 [48]. По некоторым данным, режим VMd более предпочтителен при t(11;14) и 1q21 [28,29].*

 *Дозу #мелфалана\*\* снижают на 25% 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 [48, 49].*

 *Возможным методом ведения «первичных» пациентов AL-A является сочетание #бортезомиба\*\* с #дексаметазоном\*\* (Vd) (описание режимов – см. приложение А3.1) [22].*

* 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.) [22, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 1).**

**Комментарий***: абсорбция #мелфалана\*\* при приеме внутрь может значительно варьировать, особенно у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта. В этой связи было проведено исследование по эффективности и безопасности внутривенного введения #мелфалана\*\* в дозе 25 мг/м2 в комбинации с #дексаметазоном\*\*. В исследование, в которое было включено 144 пациента, частота гематологического ответа составила 54%, медиана ОВ 44 мес у пациентов с гематологическим ответом на терапию. Однако летальность, связанная с терапией, оказалась высокой - 12% [50]. Доза #мелфалана\*\* 20 мг/м2 оказалась также достаточно миелотоксичной, что привело к высокой ранней летальности [51]. Дальнейшее снижение дозы #мелфалана\*\* до 16 мг/м2  сопровождалось меньшей гематологической токсичностью, однако ответ на терапию был низким [52].*

* Пациентам с впервые диагностированным AL-A с I-IIIа стадиями – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК **рекомендуется** терапия по программе VCd с применением #даратумумаба\*\* (DaraVCd; описание режимов – см. приложение А3.1) [22, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 1).**

**Комментарий:** *в крупном рандомизированном исследовании III фазы изучали эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела #даратумумаба\*\* к комбинации #бортезомиба\*\*, #циклофосфамида\*\* и #дексаметазона\*\* у пациентов с впервые диагностированным AL-A в I-IIIa стадии. При добавлении #даратумумаба\*\* частота*  *гематологического ответа составила 92% (против 77% на терапии VCd), в том числе полная и очень хорошая частичная ремиссия - 79% (в группе сравнения – 49%). Частота сердечного и почечного ответа были существенно выше на терапии DaraVCd, чем в группе без #даратумумаба\*\*, и составили 42% vs 22% и 54% vs 27% соответственно (p<0,001) [53-54]. Таким образом, терапия по схеме DaraVCd - высокоэффективный подход к терапии пациентов с впервые диагностированным AL- A в I-IIIa стадии.*

 *Результаты терапии AL-A в IIIb стадии остаются неудовлетворительными. Для этой когорты пациентов проводится открытое многоцентровое исследование II фазы EMN 22 по применению даратумумаба в монорежиме. По предварительным данным, у 71% больных с впервые выявленным AL-A IIIb степени был получен гематологический ответ, в том числе в 52 % случаях ПР и* очень хорошая частичная ремиссия(*ОхЧР). ОВ в течение 12 мес составила 53% [55].*

* 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, RMd; описание режимов – см. приложение А3.1) [22, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 3).**

**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 [56, 57]. Однако отмечены случаи ухудшения функции почек и сердца [58, 59]. В этой связи препарат следует применять осторожно, под тщательным мониторингом. Стартовая доза #леналидомида\*\* не должна превышать 15мг [26, 42].*

 *Исследования I-II фазы показали, что максимально переносимая доза #леналидомида\*\* с протоколе RMd составила 15 мг. Гематологический ответ составил 50- 58%, в т.ч. полный 4-42% . Двухлетняя бессобытийная и общая выживаемость- 54% и 81% [60, 61]. Отмечена высокая частота развития аритмий (33%) [62].*

 *По мнению некоторых экспертов, больным AL-A c поражением сердца не следует использовать леналидомидсодержащие программы в качестве первой линии терапии [59].*

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

Показания для выполнения высокодозной консолидации несколько различаются между исследовательскими группами (таб 7).

 Таблица 7

 **Показания для выполнения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель  | mSMART, 2020 [43] | Swiss amyloidosis network, 2017 г [26] | British Guidelines on the management of AL amyloidosis, 2015 [42] | Greece Current Approaches toDiagnosis and Management, 2020 [25] | Italy Management of AL amyloidosis, 2020 [20] |
| Статус (по ECOG | 0-2 | 0-1 | 0-2 | 0-1 | 0-I |
| Стадия AL-A (Revised Mayo Clinic System) | не указано | < 3 | не указано | не указано | не указано |
| Функциональ-ный класс (NYNA)  | I/II | I/II | не указано | I/II | I/II |
| Фракция выброса левого желудочка | не указано | не указано | не указано |  > 40% | >45% |
| Полостные отеки  | не указано | отсутствуют | отсутствуют  | не указано | не указано |
| Систолическое АД  | > 90 мм рт ст | > 90 мм рт ст | > 90 мм рт ст | > 90 мм рт ст | >100 мм рт ст  |
| СКФ\*  | >30 мл/мин | > 30 мл/мин | > 50 мл/мин | > 30 мл/мин | >50 мл/мин |
| Т-тропонин  | менее 60 нг/л | менее 60 нг/л | менее 60 нг/л | менее 60 нг/л | менее 60 нг/л |
| NT-proBNP | не указано | не указано |  менее 5000 нг/л | менее 5000 нг/л | менее 5000 нг/л |
| Кровотечение из желудочно-кишечного тракта | не указано | не указано |  отсутствует  | не указано | не указано |
| SpO2 на воздухе | не указано | не указано | не указано | более 95% | не указано |
| Диффузион-ный тест (DLCO)  | не указано | не указано | не указано | не указано |  >50% |
| Билирубин  | не указано | не указано | не указано | менее 2 мг/дл | менее 2 мг/дл |

Примечание \*: решение о выполнении высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК пациентам с СКФ менее 30 мл/мин принимает трансплантационный центр. Пациентам с диализзависимой почечной недостаточностью в сочетании с поражением сердца высокодозная ХТ с ауто-ТГСК противопоказана [26].

* Пациентам с впервые выявленным AL-A в возрасте до 65-70 лет при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** проведение высокодозной консолидации, включающей ауто-ТГСК [20, 22, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 2).**

**Комментарий:** *при соблюдении противопоказаний к высокодозной химиотерапии трансплантат ассоциированная летальность составляет 4-7% [63, 64]. На большой когорте пациентов (647 больных) было показано, что после ВДХТ с аутоТГСК ПР наблюдается в 39% случаев. Медиана времени до рецидива после ПР составила 4,3 года (1.4–21.5), медиана ОВ после рецидива - 8,5 лет. Почечный ответ наблюдался у 36% больных [65]. В другом крупном исследовании, в которое вошли 672 пациентов, общий гематологический ответ наблюдался у 69–84% больных [64]. По данным*  клиники  *Mayo 15-летняя ОВ 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) [66].*

**3.3.1 Индукционный этап терапии**

* Пациентам с AL-A с низкой опухолевой массой (менее 10% ПК в костном мозге) возможно выполнение ВДХТ с ауто-ТГСК без индукционной терапии [26, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 5).**

**Комментарий:** *некоторые эксперты считают целесообразным проводить индукционный этап перед ауто-ТГСК всем пациентам AL-A, особенно в случаях невозможности выполнить ауто-ТГСК немедленно [20, 26].*

* Пациентам с AL-A с плазмоцитозом в костном мозге более 10%, которым планируется ВДХТ с ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **рекомендуется** провести 4 курса терапии #бортезомиб\*\*/#циклофосфамид\*\*/#дексаметазон\*\* (VCD) [21, 25, 42, 43] (описание режимов – см. приложение А3.1.).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 2).**

**Комментарий:**  *оптимальным является подкожное введение #бортезомиба\*\*[43].*

* 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 курсакомбинированной терапии, включающей #даратумумаб\*\*, #бортезомиб\*\*, #циклофосфамид\*\* и #дексаметазон\*\* - DaraVCd [43].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 2).**

* 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 (*Rd, RCd; описание режимов – см. приложение А3.1) [22].*

**Уровень убедительности рекомендаций A(уровень достоверности доказательств − 3).**

**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 [26, 43].* ***Стартовая доза #леналидомида\*\* составляет 15 мг.*** *Поскольку #леналидомид\*\* обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор ауто-ТГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.*

**3.3.2 Трансплантационный этап**

* 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, после индукционной терапии **рекомендуется** выполнение мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток крови.

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств −3).**

**Комментарий:** *Для минимизации риска токсичности рекомендуется проводить сбор периферических стволовых клеток на стабильном кроветворении. Для этого используют только Г-КСФ в дозе 10–16 мкг/кг/день в течение трех дней до афереза. Рекомендуемое количество CD34+ клеток для пациентов с AL-A составляет не менее 5 × 10 6 клеток/кг [67]. При недостаточной эффективности мобилизации или при проведении ее повторно возможно включение в режим препарата #плериксафор – 0,24 мг/кг/сут подкожно за 6−11 ч до афереза, возможно применение #плериксафора в течение 2−4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).*

* 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 после индукционной терапии в случае успешного сбора гемопоэтических стволовых клеток **рекомендуется** выполнение ВДХТ #мелфаланом\*\* и последующей трансплантации ауто-ТГСК [22, 25, 26, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 2).**

**Комментарий:** *рекомендуемый интервал между сбором гемопоэтических стволовых клеток и началом предтрансплантационного кондиционирования составляет 2-4 недели. В качестве предтрансплантационного кондиционирования применяется #мелфалан\*\* в дозе 140-200 мг/м2. Снижение дозы #мелфалана\*\* до 140 мг/м2 показано при выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), пациентам старшего возраста (65−70 лет) или в других случаях по решению ВК трансплантационного центра.*

 *[26, 43]. Для пациентов c AL-A, которым была выполнена ВДХТ и ауто-ТГСК, через 100 дней после проведения ВДХТ и ауто-ТГСК при достижении ПР рекомендуется иммунофенотипирование биологического материала (пунктата КМ) для выявления маркеров минимальной остаточной болезни*.

**3.3.3.Этап консолидации**

* Пациентам с AL-A, которым не проводилась индукционная терапия, и у которых после ауто-ТГСК не достигнута как минимум ОхЧР, **рекомендуется** проведение 4-6 курсов по программе VCd [20, 25, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 2).**

**3.3.4 Этап поддерживающей терапии**

* Пациентам с AL-A поддерживающая терапия **не рекомендуется** [2, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 2).**

**Комментарий:** *в настоящее время не доказано преимущество поддерживающей терапии #бортезомибом\*\* или #леналидомидом\*\* у больных с впервые диагностированным и рецидивирующим AL-A [68, 69]. Однако при сочетании AL-A и ММ поддерживающая терапия после ауто-ТГСК проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ММ [70].*

## 3.4 Лечение IgM первичного амилоидоза

* Пациентам с IgM AL амилоидозом **с лимфоидным клоном** рекомендуется терапия #ритуксимабом\*\* в сочетании с #бортезомиб\*\*-содержащими и/или #бендамустин\*\*-содержащими курсами [71-75].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 4).**

**Комментарий:** *в настоящее время недостаточно доказательств, обосновывающих выбор терапии при IgM AL амилоидозе. Применяются схемы с #бортезомибом\*\*, #бендамустином\*\*, #дексаметазоном\*\* или #преднизолоном\*\* (RitVd, RitBeP, RitBeD), а также с #бендамустином\*\* в сочетании с #преднизолоном\*\* или #дексаметазоном\*\* (BeP, BeD); описание режимов – см. приложение А3.*

*Глубокий гематологический ответ (ПР и ОхЧР) отмечается редко, лишь у 14-22% [72, 73].*

* Пациентам с IgM AL амилоидозом с плазматическим клоном **рекомендована** терапия #мелфаланом\*\* и #дексаметазоном\*\*, или бортезомибсодержащими программами [72].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 4).**

**Комментарий:** *применяются программы Md, Vd, VCd, VMd* *(описание режимов – см. приложение А3.1)*

## 3.5 Лечение рецидивов AL-A

Рецидив развивается у большинства пациентов с 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 пациентов с редицивом AL-A **рекомендована** терапия на основе #даратумумаба\*\* [22, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *применяются программы с #даратумумабом\*\* как в монорежиме, так и в сочетании с #бортезомибом\*\*, #циклофосфамидом\*\* и #дексаметазоном\*\* (Dara, DaraVCd; описание режимов – см. приложение А3.3)*

* Для лечения пациентов с редицивом AL-A после длительной ремиссии (более 2-х лет) после первой линии терапии **рекомендовано** повторение проведенной ранее терапии [26].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *применяются программы ранее эффективной терапии, в том числе Vd, VMd, VCd (описание режимов – см. приложение А3.1)*

* Для лечения пациентов с редицивом AL-A **рекомендован** #иксазомиб\*\* в сочетании с #дексаметазоном\***\* -** IxaD(описание режимов – см. приложение А3.3) [22, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 3).**

**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 [76].*

* Для лечения пациентов с рецидивирующим/рефрактерным AL-A **рекомендовано** применение леналидомид-содержащих программ [22, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *применяются программы Rd, RCd, RMd (описание режимов – см. приложение А3.3). 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% [72].*

* Для лечения пациентов с рецидивом AL-A **рекомендовано** применение #помалидомида\*\* в сочетании с #дексаметазоном\*\* [22, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *применяется программа PomD (описание режимов – см. приложение А3.3)* *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 [78]. Стартовая и оптимальная доза #помалидомида\*\* составила 2 мг [22, 43].*

* Для лечения пациентов с рецидивом AL-A **рекомендуется**  применение #бендамустина\*\* в сочетании с #дексаметазоном\*\* [2, 79].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *применяется программа BeD (описание режимов – см. приложение А3.3). В мультицентровом исследовании 2 фазы у пациентов с рецидивом AL-A при лечении #бендамустином\*\* и #дексаметазоном\*\* в 57% случаев был получен гематологический, в 29% - органный ответ. Медиана ВБП составила 11 мес, медиана ОВ 18,2 мес [79].*

## 3.6 Сопроводительная терапия

**3.6.1. Профилактика инфекционных осложнений**

* Перед началом терапии всем пациентам с AL-A **рекомендована** вакцинация против пневмококка, а также ежегодная вакцинация от гриппа [26].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 3).**

* Пациентам с AL-A с гипогаммаглобунемией (иммуноглобулин G менее 6 г/л) и частыми инфекциями **рекомендована** заместительная терапия человеческим иммуноглобулином\*\* (для внутривенного введения) для профилактики инфекционных осложнений [26].
* **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 3).**
* Пациентам с AL-A, получающим терапию #бортезомибом\*\* и #даратумумабом\*\*, **рекомендован** прием ацикловира\*\* для профилактики герпетической инфекции Herpes Zoster [22, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 3).**

**3.6.2. Терапия сердечной недостаточности**

Молодым пациентам с тяжелым (преимущественно изолированным) амилоидозом сердца может быть выполнена трансплантации 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 [42].

* Пациентам с AL-A с сердечной недостаточностью **рекомендовано** назначение диуретиков (петлевых диуретиков и спиронолактона\*\*) [26, 75].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *не доказана целесообразность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, отмечена также их плохая переносимость ввиду низкого сердечного выброса и ортостатической гипотензии. Блокаторы кальциевых каналов противопоказаны при амилоидозе сердца [80]. Бета-адреноблокаторы следует использовать с осторожностью, т.к. они могут ухудшить сердечную недостаточность. Дигоксин\*\* может оказывать токсическое действие в терапевтической концентрации, однако с осторожностью может применяться при суправентрикулярных тахиаритмиях [42, 81]. Несмотря на частое применение амиодарона\*\* для лечения аритмий, доказательства его эффективности отсутствуют. При наличии нарушений проводимости показания к имплантации электрокардиостимулятора являются стандартными.*  *Применение имплантируемого кардиовертора не показано ввиду того, что электромеханическая диссоциация чаще, чем фибрилляция желудочков приводит к смерти [82]. Таким образом, в настоящее время отсутствуют способы профилактики внезапной смерти при амилоидозе сердца [42].*

* Всем пациентам с AL-A с фибрилляцией предсердий или с выраженной диастолической и систолической дисфункцией предсердий **рекомендовано** профилактическое назначение антикоагулянтов [26, 83].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *профилактическое назначение антикоагулянтов показано при AL-A с фибрилляцией предсердий. Учитывая высокий риск развития внутрипредсердного тромбоза у пациентов с выраженной диастолической и систолической дисфункцией предсердий даже при отсутствии фибрилляции предсердий показано профилактическое назначение антикоагулянтов.*

**3.6.3. Терапия нефротического синдрома и почечной недостаточности**

* Всем пациентам с AL-A с нефротическим синдромом и выраженным отечным синдромом **рекомендована** терапия диуретиками [42].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 3).**

**Комментарий:** *в ряде случаев необходимо сочетание высоких доз петлевых диуретиков, тиазидов и калийсберегающих препаратов, трансфузии альбумина\*\*. Может быть полезно ограничение употребления соли и жидкости. При гипертензии назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II под мониторингом функции почек. Рекомендована коррекция гиперхолестеринемии [42].*

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств − 4).**

* Пациентам с AL-A с нефротическим синдромом и содержанием альбумина менее 25 г/л **рекомендовано**  профилактическое назначение антикоагулянтов[42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 3).**

* Пациентам с AL-A с терминальной стадией ХБП без тяжелой сердечной недостаточности **рекомендована** заместительная почечная терапия [42, 84, 85].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 2).**

* Пациентам с AL-A с терминальной стадией ХБП, при хорошем функциональном статусе с минимальным вовлечением других органов и достигнутой продолжительной полной гематологической ремиссией **рекомендована** тансплантация почки [42, 85, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств − 3)**

**3.6.4. Профилактика и лечение нарушений гемостаза**

* Пациентам с AL-A при кровоточивости показана заместительная терапия факторами свертывания, трансфузии тромбоцитов, антифибринолитическими препаратами [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств− 3).**

* Пациентам с AL-A при повышенном риске тромбозов показана профилактика тромботических осложнений низкомолекулярным гепарином\*\*, оральными антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой\*\* [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств− 3). Комментарий:** *пациентам с факторами риска тромбозов (пожилой возраст, тромбозы/тромбоэмболии в анамнезе, установленный ЦВК, диабет, поражение сердца, иммобилизация, недавние хирургические вмешательства), а также с нефротическим синдромом (особенно при концентрации альбумина в сыворотке менее 25 г/л) при назначении иммуномодуляторов показана профилактика тромбозов низкомолекулярным гепарином\*\* или варфарином\*\*. Пациентам* с AL-A *без выше перечисленных факторов риска возможно назначение ацетилсалициловой кислоты\*\* [42].*

**3.6.5. Профилактика и лечение поражения желудочно-кишечного тракта**

* Пациентам с AL-A при тошноте и рвоте вследствие гастропареза и поражения тонкого кишечника **рекомендовано** применение антиэметиков [87, 88].

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

* Пациентам с AL-A при гастропарезе **рекомендовано** применение метоклопрамида\*\* [88].

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

* Пациентам с AL-A с синдромом малабсорбции **рекомендовано** применение нутритивной поддержки или парентерального питания [42];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) Комментарий:** *диарея может контролироваться добавлением клетчатки к пище, приемом лоперамида\*\*, секвестрантов желчных кислот, в рефрактерных случаях назначают окреотид\*\* [89, 90];*

**3.6.5. Профилактика и лечение ортостатической гипотензии**

* Пациентам с AL-A с явлениями ортостатической гипотензии **рекомендовано** назначение мидодрин или флудрокортизола\*\* [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарий:** мидодрин, назначается в стартовой дозе 2,5 мг/сутки с последующим постепенным повышением до 15 мг/сутки. Возможно применение производного гидрокортизона, обладающим высокой минералокортикоидной активностью - флудрокортизола\*\* 100-200 мкг/сутки, однако в связи с задержкой жидкости препарат противопоказан пациентам с тяжелым поражением сердца и пациентам, нуждающимся в постоянном приеме диуретиков.

* Пациентам с AL-A с явлениями ортостатической гипотензии **рекомендована** коррекция гиповолемии, по возможности уменьшение дозы диуретиков [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**3.6.6. Диетотерапия**

* Пациентам с AL-A с отечным синдромом рекомендовано ограничение жидкости.

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

**3.****7 Определение эффективности лечения**

* Пациентам с AL-A, завершившим запланированное лечение по поводу AL-A, **рекомендуется** оценка эффекта лечения согласно международным критериям (см. раздел 7 данных рекомендаций) [22, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 2)****.**

# 4.0. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

* Всем пациентам с AL-A на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств − 5)**

**Комментарий:** *специальных методов реабилитации при AL-A не существует. Реабилитация пациентов с 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-реабилитологом 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

Методов профилактики AL-A в настоящее время не существует.

* Всем пациентам с AL-A на протяжении всей жизни, как в период лечения, так и вне лечения, рекомендуется диспансерное наблюдение у гематологапо месту жительства пациента, а также у врачей других специальностей в зависимости от вовлеченных органов [16].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств − 2).**

**Комментарий:** *в процессе проводимой терапии иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке следует выполнять после каждых 1-2-х курсов терапии. Проточная цитофлуориметрия костного мозга рекомендуется только для подтверждения сПР и оценки эффективности лечения при неизмеряемом AL-A. После достижения ремиссии необходим мониторинг парапротеина сыворотки и мочи с определением свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке, а также основных показателей функции внутренних органов (NT-proBNP, Т/I тропонина, креатинина, альбумина, суточной протеинурии, щелочной фосфатазы) 1 раз в 6 мес.*

# 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», 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 врачом-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента AL-A или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, 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 AL-A или подозрении на него 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, оказывающих медицинскую помощь пациентам с AL-A, 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, оказывающей медицинскую помощь пациентам с AL-A, 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.

**Показания для плановой госпитализации:**

Для выполнения пациенту с AL-A:

* планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе при наличии тяжелой коморбидности, цитопенического синдрома);
* 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;

**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.

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

**Оценка эффективности лечения AL- амилоидоза**

Эффективность терапии AL-A устанавливается на основании утвержденных международных критериев. Отдельно оценивается гематологический и клинический (органный) ответ [22, 43]. Для подтверждения результатов терапии исследование содержания парапротеина, в том числе СЛЦ иммуноглобулинов, должно быть выполнено дважды *с* интервалом 3-4 недели [91].

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 [10, 92].
* При «неизмеряемом» AL-A, 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 κ/λ СЛЦ иммуноглобулинов составляет 0,26‒1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным соотношением κ/λ СЛЦ иммуноглобулинов считается 0,37‒-3,1.

**Критерии гематологического ответа при AL- амилоидозе**

Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации **плюс** нормальные значения и соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке.

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%.

# Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при диагностике, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с определением содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов | A | 2 |
| 2 | Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при диагностике, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ мочи | A | 1 |
| 3 | Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при диагностике, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен биохимический анализ крови с определением показателей ЛДГ, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, кальция, калия | A | 1 |
| 4 | Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при диагностике, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента (и β2-микроглобулина при диагностике) | A | 1 |
| 5 | Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при диагностике, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено определение концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке (предпочтительно методом нефеломерии) | A | 1 |
| 7 | Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным амилоидозе при диагностике выполнено типирование амилоида с применением иммуногистохимических методов для подтверждения диагноза | A | 1 |
| 8 | Пациенту при установке диагноза AL-A при диагностике и при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование NT-proBNP/BNP и T/I тропонина сыворотки  | A | 1 |
| 9. | Пациенту с подозрением на AL-A или выявленным AL-A при диагностике выполнено цитологическое и гистологическое исследование костного мозга. | A | 1 |
| 10.  | Пациенту с выявленным AL-A при диагностике выполнена низкодозовая компьютерная томография всех костей скелета или позитронно-эмиссионная компьютерная томография. | А | 1 |
| 10. | Пациенту с выявленным AL-A начато проведение специфической терапии | А | 1 |
| 11. | Пациенту с признаками гематологического и/или клинического рецидива/ начато проведение противорецидивной терапии | А | 2 |
| 12. | Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу AL-A, выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям..  | А | 1 |

# Список литературы

* + - 1. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 2017. P.585.
			2. Bhutani D, Lentzsch S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. Pharmacol Ther. 2020; 214:107612.
			3. 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.
			4. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018; 378: 241–249.
			5. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia. 2017; 31(7):1562-1569.
			6. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in

AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. Blood. 2016; 128(4):594-602.

* + - 1. 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.

* + - 1. 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.

* + - 1. 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.

* + - 1. 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.
			2. Rossi A, Voigtlaender M, Janjetovic S, et al. Mutational landscape reflects the biological

continuum of plasma cell dyscrasias. Blood Cancer J. 2017;7:e537.

* + - 1. Hipp MS, Park SH, Hartl FU. Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. Trends Cell Biol 2014; 24:506-14.
			2. 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.
			3. 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
			4. 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.
			5. 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.
			6. 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.
			7. 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.
			8. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood. 2013;121:3420–34
			9. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL Amyloidosis in 2020. Blood. 2020; 3;136(23):2620-2627
			10. 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.
			11. Systemic Light chain amyloidosis. Version 1.2022. NCCN Clinical Practical Gaidenlines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/amyloidosis.pdf
			12. 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.
			13. Gertz, M. A., Comenzo, R., Falk, R. H., et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. Am. J. Hematol. 2005; 79(4), 319–328.
			14. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. Hemasphere. 2020; 4(4):e454.
			15. 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).
			16. 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.
			17. 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.
			18. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid. 2014; 21:9–17.
			19. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia. 2017; 31:1562–1569.
			20. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. Leukemia. 2020; 34(5):1373-1382.
			21. 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.
			22. Salinaro F, Meier-Ewert H K, Miller EJ. (Sep 1). 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.
			23. Fontana M, Pica S, Reant P, et alPrognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation. 2015; 132(16), 1570–1579.
			24. Banypersad 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.
			25. 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.
			26. Kimmich C, Schönland S, Kräker S, et al. Amyloid in bone marrow smears in systemic light-chain amyloidosis. Amyloid. 2017; 24(1): 52–59.
			27. 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.
			28. 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.
			29. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006; 354(13):1362–9.
			30. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). Amyloid. 2018; 25(1):62–7.
			31. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2015;168 (2):186-206.
			32. mSMART. Treatment Guidelines: Amyloidosis. <https://www.msmart.org/treatment-guidlines>
			33. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol. 2020; 95(7):848-860.
			34. Liu B, Bai M, Wang Y, et al. T[he efficacy and safety of bortezomib- based chemotherapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: A systematic review and meta-analysis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447275/) Eur J Intern Med. 2019; 69:32-41.
			35. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015; 126(5):612-5.
			36. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. Haematologica 2014; 99: 743–750.
			37. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. J Clin Oncol. 2020; 38(28): 3252-3260.
			38. 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(12):2311-6.
			39. Goodman HJB, Bradwell AR, Lachmann HJ, HawkinsP N. Intermediate dose intravenous melphalan and dexamethasone treatment in 144 patients with systemic AL amyloidosis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2004; 104, 755A.
			40. Mollee P, Tiley C, Cunningham I, et al. A phase II study of risk-adapted intravenous melphalan in patients with AL amyloidosis. Br J Haematol. 2012; 157(6):766-9.
			41. Dietrich S, Schonland SO, Benner A, et al. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. Blood. 2010; 116, 522–528
			42. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood. 2020. 2; 136(1):71-80.
			43. Kastritis E. Subcutaneus daratumumab + cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (Cybord) in patients with newly diagnosed light chain (AL) Amyloidosis: primary results from the phase 3 ANDROMEDA study. EHA Library. 06/14/20; 303396; LB2604.
			44. 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.
			45. 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.
			46. Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, et al. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Br J Haematol. 2015; 170:804-813.
			47. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26:881-886.
			48. 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.
			49. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. Blood. 2010; 116:4777-4782.
			50. Sanchorawala V, Patel JM, Sloan JM, et al. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. Haematologica. 2013; 98:789-792.
			51. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. Haematologica. 2013; 98:1593-1599.
			52. 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.
			53. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, Warsame RM, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. J Clin Oncol. 2018; 36(13): 1323–9.
			54. Browning S, Quillen K, Sloan JM, Doros G, Sarosiek S, Sanchorawala V. Hematologic re lapse in AL amyloidosis after high-dose melphalan and stem cell transplantation. Blood. 2017; 130(11): 1383–6
			55. Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Muchtar E, et al. Fifteen Year Over- all Survival Rates after Autologous Stem Cell Transplantation for AL Amyloidosis. Am J Hematol. 2019; 94(9): 1020–6
			56. Oran B, Malek K, Sanchorawala V, Wright DG, Quillen K, Finn KT, et al. Predictive fac- tors for hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell trans- plantation for AL amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(6): 567–75.
			57. Jimenez-Zepeda V, Duggan P, Neri P, et al. Bortezomib-maintenance for patients with AL amyloidosis: A single Center experience. Blood. 2017; 130(S1): 3151.
			58. 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.
			59. Российские клинические рекомендации «Множественная миелома» https://oncology association.ru/files/newclinicalguidelines/mnozhestvennaja\_mieloma.pdf от 10.04.2020.
			60. Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. Best Pract Res Clin Haematol. 2016; 29(2):241-248.2016.
			61. 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.
			62. 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.
			63. 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
			64. 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.
			65. Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. Blood. 2017; 130:597-605.
			66. 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.
			67. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood. 2012; 119:5397-5404.
			68. 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; 38(13):1455-1462.
			69. 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.
			70. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation. 1981. 63: 1285–1288.
			71. 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.
			72. Feng D, Syed IS, Martinez M et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis.Circulation. 2009; 119(18):2490–7.
			73. 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.
			74. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansi L, et al. Outcome in renal AL amyloidosis following chemotherapy. J Clin Oncol. 2011; 29(6):674-81.
			75. Theodorakakou F, Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Solid Organ Transplantation in Amyloidosis. Acta Haematol. 2020; 143(4):352-364.
			76. Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. Am J Med. 2001; 111(7):535-40.
			77. Poullos PD, Stollman N. Gastrointestinal Amyloidosis: Approach to Treatment. Curr Treat Options Gastroenterol. 2003; 6(1):17-25.
			78. Yam LT, Oropilla SB. Octreotide for diarrhea in amyloidosis. Ann Intern Med. 1991; 115(7):577.
			79. Wixner J, Suhr OB, Anan I. Management of gastrointestinal complications in hereditary transthyretin amyloidosis: a single-center experience over 40 years. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(1):73–81.
			80. 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.
			81. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and Staging of AL Amyloidosis. Acta Haematol. 2020; 143:388-399.
			82. 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

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

1. Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, Руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ.
2. Паровичникова Елена Николаевна – д.м.н., профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ.
3. 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.
4. Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ Терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ.
5. Рехтина Ирина Германовна – д.м.н., зав. отделением химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
6. 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.
7. Соловьев Максим Валерьевич – к.м.н., зав. отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
8. Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
9. Козловская Лидия Владимировна – д.м.н., профессор кафедры ревматологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.
10. Рамеев Вилен Вильевич – д.м.н., профессор кафедры ревматологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.
11. Мясников Роман Петрович - к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель клиники сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ Терапии и профилактической медицины» МЗ РФ.
12. Захарова Елена Викторовна – к.м.н., зав. нефрологическим отделением ГБУЗ ГКБ им. Боткина, доцент кафедры нефрологии ФПДО МГМСУ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа.
13. **Конфликт интересов отсутствует.**

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи.

2. Врачи-онкологи.

3. Врачи-терапевты.

4. Врачи-нефрологи.

5. Врачи-кардиологи.

6. Врачи- неврологи.

**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** |
| --- | --- |
| 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** |
| --- | --- |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)  |
| B | 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)  |
| C | 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 валидизации рекомендаций**

Методы валидизации рекомендаций:

• внешняя экспертная оценка;

• внутренняя экспертная оценка.

**Описание методики валидизации рекомендаций**

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров России и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2022г.

**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 AL-A. 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 AL-A

**VMd**

* **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**

* #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)

**или**

* **1 курс**
* #Бортезомиб\*\* 1 мг/м2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й дни
* #Циклофосфамид\*\* 300 мг/м2 , в/в капельно, дни 1, 8, 15 -й дни
* #Дексаметазон\*\* 20 мг в/в капельно или внутрь 1, 4, 8, 11-й дни
* Лечение возобновляется на 22-й день.
* **2-6 курсы**
* #Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м 2  п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й дни
* #Циклофосфамид\*\* 300 мг/м2, в/в , дни 1, 8, 15 -й дни
* #Дексаметазон\*\* 40 мг в/в или внутрь 1, 4, 8, 11-й дни

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

**или** (для пациентов c I-II стадиями AL-A)

* #Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й дни
* #Циклофосфамид\*\* 300 мг/м2 , в/в капельно, дни 1, 8, 15 -й дни
* #Дексаметазон\*\* 40 мг в/в капельно или внутрь 1, 4, 8, 11-й дни
* Лечение возобновляется на 22-й день . (6-8 циклов).

**Vd**

* **1-й курс:**
* #Бортезомиб\*\* 1 мг/м 2  п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
* #Дексаметазон\*\* 20 мг внутрь, дни 1, 4, 8, 11-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

* **2‒6-й курсы:**
* #Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 4, 8, 11-й

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

**или**

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

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

 **Dara VCd**

* **1-2 курсы**
* #Даратумумаб\*\* 16 мг/кг в/в 1 раз в неделю, 1, 8, 15, 22 дни
* #Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м2 п/к 1, 8, 15, 22 дни
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни

 Лечение возобновляется на 29-й день.

* 3-6 курсы
* #Даратумумаб\*\* 16 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели 1, 15 дни
* #Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м2 п/к 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 до прогрессии.

**#Даратумумаб\*\* (монорежим)**

#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.

 **Md**

* #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).

 **или**

* #Мелфалан\*\* 20 мг/м2 в/в в 1-й день
* #Дексаметазон\*\* 40 мг 1-4 дни внутрь или в/в

Лечение возобновляется на 29 день. (9 циклов).

**Rd**

* #Леналидомид\*\* 15 мг внутрь, дни 1‒21-й
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1-4 дни

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

**или**

* #Леналидомид\*\* 15 мг внутрь, дни 1‒21-й
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22 дни

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

**RCd**

* #Леналидомид\*\* 15 мг внутрь, дни 1‒21-й
* #Циклофосфамид\*\* 100 мг внутрь в дни 1-10
* #Дексаметазон\*\* 20 мг в/в или внутрь в дни 1‒4

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

**RMd**

* #Леналидомид\*\* 15 мг 1-21 дни
* #Мелфалан\*\* 5 мг/м2 1-4 дни
* #Дексаметазон\*\* 20-40 мг 1,8,15,23 дни

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

## Приложение А3.2 Схемы лечения IgM AL- амилоидоза

**RitVd**

* #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**

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

 Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов).

**BeD**

* #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.

**RitBeP**

* #Ритуксимаб\*\* 375 мг/м2 в/в 1-й день
* #Бендамустин\*\* 60-100 мг/м2 1-й и 2-й дни
* #Преднизолон\*\* 100 мг 1-4 дни

 Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов).

**RitBeD**

* #Ритуксимаб\*\* 375 мг/м2 в/в 1-й день
* #Бендамустин\*\* 90мг/м2 1-й и 2-й дни
* #Дексаметазон\*\* 20 мг 1 раза в неделю

 Лечение возобновляется на 29 день. (6 циклов).

## Приложение А3.3 Схемы лечения рецидивов AL-A

**#Даратумумаб\*\* (монорежим)**

#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**.**

**Dara- VCd**

* **1-2 курсы**
* #Даратумумаб\*\* 16 мг/кг в/в 1 раз в неделю 1, 8, 15, 22 дни
* #Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м2 п/к 1, 8, 15, 22 дни
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь или в/в 1, 8, 15, 22 дни

 Лечение возобновляется на 29-й день.

* **3-6 курсы**
* #Даратумумаб\*\* 16 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели 1, 15 дни
* #Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м2 п/к 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 до прогрессии.

**IxaD**

* #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.

 **Md**

* #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).

 или

o #Мелфалан\*\* 20 мг/м2 в/в в 1-й день

o #Дексаметазон\*\* 40 мг 1-4 дни внутрь или в/в

 Лечение возобновляется на 29 день (9 циклов).

**Rd**

* #Леналидомид\*\* 15 мг внутрь, дни 1‒21-й
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1-4

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

или

* #Леналидомид\*\* 15 мг внутрь, дни 1‒21-й
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22 дни

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

**RCd**

o #Леналидомид\*\* 15 мг внутрь, дни 1‒21-й

o #Циклофосфамид\*\* 100 мг внутрь в дни 1-10

o #Дексаметазон\*\* 20 мг в/в или внутрь в дни 1‒4

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

**RMd**

o #Мелфалан\*\* 5 мг/м2 1-4 дни

o #Леналидомид\*\* 15 мг 1-21 дни

o #Дексаметазон\*\* 20-40 мг 1,8,15,23 дни

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

**PomD**

* #Помалидомид\*\* 2 мг внутрь, дни 1‒21-й
* #Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

 Лечение возобновляется на 29-й день.

**BeD**

* #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.

## Приложение А3.4 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 A3.5 Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител (#даратумумаба\*\*)

Наиболее частыми побочными эффектами терапии #даратумумабом\*\* были: инфузионные реакции, цитопении, инфекционные осложнения (Herpes zoster). Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител рекомендовано проведение премедикации.

Для снижения риска инфузионных реакций при лечении #даратумумабом\*\* пациентам необходимо назначить премедикацию с использованием антигистаминных, жаропонижающих лекарственные средства и кортикостероидов. При развитии инфузионных реакций любой степени тяжести введение #даратумумаба\*\* необходимо приостановить и при необходимости начать соответствующее медикаментозное и поддерживающее лечение. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1, 2 или 3-й степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение #даратумумаба\*\* и оказать необходимую экстренную помощь. Для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций следует назначить пероральные кортикостероиды всем пациентам, получающим инфузию #даратумумаба\*\*. Кроме того, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении дополнительных ЛС после инфузии (например, ингаляционные кортикостероиды, короткодействующие и длительнодействующие бронходилататоры) [инструкция к препарату].

* **Способ применения и дозы**

#Даратумумаб\*\* вводится внутривенно в виде пролонгированной инфузии в дозе 16 мг/кг, в монорежиме введение осуществляется в 1,8,15,22 дни 28 дневного курса - первые 2 курса, затем в 1 и 15 дни 28 дневного курса - с 3 по 6 курс, затем в 1 день 28 дневного курса – начиная с 7 курса до прогрессии.

Рекомендуемый режим введения #даратумумаба\*\* представлен в таблице .

Схема стандартной премедикации включает в себя введение за 1 час ± 15мин до инфузии следующих препаратов: #метилпреднизолон\*\* 100 мг (или эквивалент) в/в для 2 первых инфузий и 60 мг для последующих инфузий, ацетаминофен (#парацетамол\*\*) 650-1000мг, #дифенгидрамин\*\* (димедрол) 25-50мг (или эквивалентный антигистаминный препарат). В последующие два дня после инфузии #даратумумаба\*\* осуществляется прием #метилпреднизолона\*\* 20мг (или эквивалент).

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота - любой степени тяжести, следует немедленно прекратить введение и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикостероидов, кислорода, бронходилататоров, антигистаминных препаратов.

 **Скорость введения #даратумумаба\*\***

|  | Объем растворителя | Начальная скорость(первый час) | Увеличение дозы | Макс. скорость | Время введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Первое введение | 1000 мл | 50 мл/час | 50 мл/часкаждый час | 200 мл/час | 7 ч  |
| Второе введение | 500 мл | 50 мл/час | 50 мл/часкаждый час | 200 мл/час | 4 ч 30 мин |
| Последующие введения | 500 мл | 100 мл/час | 50 мл/часкаждый час | 200 мл/час | 3 ч 20 мин |

# Приложение Б. Алгоритмы действий врача

**Алгоритм диагностики AL-A**

 **Клинические признаки AL-A**

* **Сердечная недостаточность с симметричной гипертрофией миокарда и рестриктивным типом ремоделирования , очаги субэпикардиальной, 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**
* **нефротический синдром**
* **моноклональная гаммапия/тлеющая миелома с нарушением отношения СЛЦ и повышенным NT-proBNP или альбуминурией**
* электрофорез, иммунофиксация сыворотки с определением СЛЦ
* суточная протеинурия, NTproBNP, тропонин T/I, эхокардиография
* при поражении сердца: сцинтиграфия с технецием, МРТ сердца
* биопсия «доступных локусов» или почки

амилоида нет

амилоид есть

биопсия пораженного органа

 типирование амилоида

амилоида нет

амилоид есть

AL- амилоидоз

типирование амилоида

цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
цитогенетическое исследование плазматических клеток методом FISH

низкодозовая компьютерная томография костей скелета

Проточная цитофлуориметрия

Уточнение вовлечения других органов и стадирование

**Алгоритм лечения AL-A**

**Прогрессия.**

**Лечение рефрактерно/рецидивирующего AL-A**

**Впервые диагностированный AL-A**

**Пациент не подлежит ВДХТ с ауто-ТГСК**

**Пациент подлежит ВДХТ с ауто-ТГСК**

**ДА**

 **Нет**

 **Dara VCD, VCd**

**#Мелфалан\*\* 200 мг/м2**

**Dara VCD, VMd, VCd, Md, Rd, RCd**

 **Гематологический ответ достигнут**

 **наблюдение**

**альтернативные схемы терапии**

# Приложение В. Информация для пациентов

AL-A – заболевание опухолевой природы и в настоящее время является неизлечимым. Однако современные инновационные лекарственные препараты и трансплантационные методики позволяют достичь значимого противоопухолевого эффекта и длительной ремиссии.

Ремиссия – это состояние, при котором минимизирована опухолевая масса. Современные лечебные мероприятия, включающие препараты биологического механизма действия, традиционные химиотерапевтические препараты могут обеспечивать длительный контроль за опухолевым процессом, сохраняя качество жизни пациентов.

Лечение AL-A длительное. Первичная терапия в большинстве случаев проводится в стационарных условиях. При хорошей переносимости лечения, отсутствии тяжелых осложнений продолжение лечения возможно в условиях дневных стационаров или амбулаторно-поликлинических 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 Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

**Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG**

Клиническая оценка общего состояния пациента с AL-A проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [93]:

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 [93].

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 Г2. Классификация хронической сердечной недостаточности по функциональным классам (NYHA)

Для определения функционального состояния сердца в зарубежных исследовательских центрах используют классификацию, предложенную Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией - New York Heart Association (NYHA). В зависимости от степени ограничения физической активности выделяют 4 функциональных класса.

Оригинальное название: NYHA

Источник: Bredy C., Ministeri M., Kempny A., Alonso-Gonzalez R., Swan L., Uebing A., Diller G.-P., Gatzoulis M.A., Dimopoulos K. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: Relation to objective measures of exercise and outcome. Eur. Hear. J. Qual. Care Clin. Outcomes.2017;4:51–58.

Тип: шкала оценки

Назначение: определение функционального класса хронической сердечной недостаточности

Содержание и интерпретация:

|  |  |
| --- | --- |
|  **Функциональный** **класс** |  **Ограничение физической активности**  |
| **I** | Ограничений в физической активности нет. Обычная физическаянагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышкиили сердцебиения |
| **II** | Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическаянагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышкусимптомы |
| **III** | Выраженное ограничение физической активности. Больнойкомфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшиефизические нагрузки приводят к появлению слабости,сердцебиения, одышки |
| **IV** | Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появлениядискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются впокое и усиливаются при любой физической нагрузке |