



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G 61.8 - Другие воспалительные полиневропатии

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения (частота пересмотра): 202__ (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL

Профессиональные ассоциации:

- Всероссийское общество неврологов
- РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»
- ФГБНУ Научный центр неврологии

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

Оглавление	2
Ключевые слова.....	4
Список сокращений	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2.1 Жалобы и анамнез	11
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования	13
2.5. Иные диагностические исследования.....	14
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применения методов лечения	16
3.1 Патогенетическая терапия.....	16
3.1.1 Внутривенная высокодозная иммунотерапия (ВВИТ)	17
3.1.2 Глюкокортикостероиды (ГКС).....	19
3.1.3 Высокообъемный терапевтический плазмаферез (ПФ).....	20
3.1.4 Препараты моноклональных антител (Ритуксимаб).....	21
3.1.5 Цитостатические препараты.....	23
3.2 Симптоматическая терапия	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	25

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	25
6. Организация оказания медицинской помощи.....	26
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	27
Критерии оценки качества медицинской помощи	28
Список литературы.....	29
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	35
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	36
Приложение Б. Алгоритм действий врача	38
Приложение В. Информация для пациента	39
Приложение Г1. Критерии диагностики ХВДП EFNS/PNS	42
Приложение Г2. Дифференциальная диагностика ПДП, ассоциированных с МГНЗ, с полиневропатиями другого генеза	46

Ключевые слова

- Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
- Парапротейнемические демиелинизирующие полиневропатии
- Моноклональная гаммапатия неопределенного значения
- Лимфопролиферативные заболевания
- Электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией
- Парапротейн (М-градиент)
- Электронейромиография
- Внутривенная высокодозная иммунотерапия
- Иммуноглобулин человека нормальный
- Глюкокортикостероиды
- Высокообъемный терапевтический плазмаферез
- Препараты моноклональных антител
- Ритуксимаб

Список сокращений

EFNS	- European Federation of Neurological Societies (Европейская Федерация Неврологических Сообществ)
PNS	- Peripheral Nerve Society (Общество специалистов по заболеваниям периферических нервов)
POEMS	- полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-градиент, кожные изменения
VEGF	- эндотелиальный фактор роста сосудов
АТ к МАГ	- антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину
ВВИГ	- внутривенный иммуноглобулин человека нормальный
ВВИТ	- внутривенная высокодозная иммунотерапия
ГКС	- глюкокортикостероидные препараты
ЛПЗ	- лимфопролиферативные заболевания
МГНЗ	- моноклональная гаммапатия неопределенного значения
ПДП	- парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии
ПФ	- высокообъемный терапевтический плазмаферез
ХВДП	- хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
ЦСЖ	- цереброспинальная жидкость
ЭНМГ	- электронейромиография

Термины и определения

Парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии (ПДП) – гетерогенная группа хронических дизиммунных полиневропатий, ассоциированных с секрецией парапротеина (парапротеинемией).

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) - группа клинически гетерогенных хронических дизиммунных полиневропатий, характеризующихся прогрессирующим более 8 недель или рецидивирующим течением, генерализованным поражением толстых чувствительных и двигательных нервных волокон с электрофизиологическими и патоморфологическими признаками демиелинизации, положительным ответом на иммуносупрессивную или иммуномодулирующую терапию (адаптированное определение EFNS/PNS, 2010).

Парапротеинемия - наличие секреции патологического иммуноглобулина или его фрагментов одним клоном В-лимфоцитов (моноклональная секреция). Выявить моноклональную секрецию можно при помощи электрофореза белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией и определением свободных легких цепей.

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) – состояние, характеризующееся секрецией парапротеина при отсутствии клинико-параклинических признаков лимфопролиферативного заболевания. Учитывая класс секретируемого клетками В-лимфоидного ряда парапротеина, выделяют IgA-, IgG- и IgM-МНГЗ.

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) - гетерогенная группа опухолей, происходящих из В- и реже Т-клеток разной степени зрелости и исходной локализации (костномозговая, нодальная и экстранодальная).

Глюкокортикостероиды (ГКС) - синтетические препараты (аналоги эндогенных гормонов, продуцируемых корой надпочечников), которые оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, иммунодепрессивное, противошоковое и антитоксическое действия. ГКС - это медикаментозный метод патогенетической терапии ХВДП и ПДП, ассоциированных с IgA- и IgG-МГНЗ. Высокодозная терапия ГКС подразумевает пероральный прием препаратов в дозе 1 мг на кг массы тела пациента ежедневно или через день в течение 1-2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей или до полной отмены препарата.

Высокообъемный терапевтический плазмаферез (ПФ) – это экстракорпоральный метод патогенетической терапии ХВДП и ПДП, ассоциированных с IgA-, IgG- и IgM-МГНЗ. Высокообъемный плазмаферез подразумевает удаление плазмы суммарно за курс не менее 140 мл/кг массы тела пациента.

Внутривенная высокодозная иммунотерапия (ВВИТ) – медикаментозный метод патогенетической терапии ХВДП и ПДП, ассоциированных с IgA-, IgG- и IgM-МГНЗ, при котором назначаются препараты внутривенного иммуноглобулина человека нормального (ВВИГ) с содержанием иммуноглобулина класса G не менее 95%. ВВИТ подразумевает введение препарата в суммарной курсовой дозе 2 грамма на килограмм массы тела пациента. Поддерживающая иммунотерапия ВВИГ проводится с введением доз, подобранных индивидуально для каждого пациента (от 0,4 до 2 граммов на килограмм веса пациента), с вариативным режимом введения.

Препараты моноклональных антител - лекарственные средства группы генно-инженерной биологической терапии, представляющие собой антитела, специфичные против определенного антигена или набора антигенов, одинаковых по своей структуре и свойствам, что достигается благодаря тому, что они синтезируются одним клоном клеток.

Ритуксимаб – генно-инженерный биологический препарат, представляющий собой моноклональные антитела к CD20 антигену, расположенному на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Лечение «off-label» данным препаратом является методом выбора при резистентных формах ХВДП и ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии (ПДП) – гетерогенная группа хронических дизиммунных полиневропатий, ассоциированных с секрецией парапротеина [1-5].

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

Этиология и триггерные факторы МГНЗ неизвестны [6-8]. Четкие механизмы, причины развития поражения периферических нервов при МГНЗ также до конца не изучены, однако ряд экспериментальных работ, а также ответ на иммуносупрессивную и иммуномодулирующую терапию указывают на неоспоримое участие в патогенезе болезни как клеточно-опосредованного, так и гуморального иммунитета [7, 9-11].

Роль парапротеинов классов IgG и IgA в развитии ПДП остаётся неясной, при том, что причинно-следственная связь между парапротеинемией IgM и развитием ПДП является доказанной [1, 9-11]. При ПДП, ассоциированной с МГНЗ, при морфологическом исследовании выявлены отложения иммуноглобулинов в эндоневрии и вдоль расслоившихся ламелл миелиновой оболочки в периферических нервных волокнах [1, 9-11]. Предполагается, что отложения иммуноглобулинов вдоль стенок *vasa nervorum* могут приводить к ишемии нервного волокна, а в эндоневрии способны напрямую вызывать разрушение цитоплазмы шванновских клеток [9-11]. Перекрестная аутоиммунная реакция также рассматривается в качестве основного патогенетического механизма развития ПДП [7, 9-11].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МГНЗ является одной из самых распространённых парапротеинемий [12, 13]. По данным эпидемиологических исследований у 3% лиц старше 50 лет в таких странах, как Южная Корея, Германия, Швеция, Франция и США, выявляется бессимптомная парапротеинемия [14-17]. С увеличением возраста частота парапротеинемии растёт. Так, по данным популяционного исследования штата Миннесота бессимптомная моноклональная секреция выявлялась у 5,3% в возрасте ≥ 70 лет и у 7,5% ≥ 85 лет [12].

При исследовании класса бессимптомно секретируемого парапротеина в группе из 787 пациентов клиники Мейо (США), IgG выявлялся у 61% пациентов, IgM - у 18% и IgA

- у 11% [18]. Аналогичные данные были получены в популяционном исследовании округа Олмстед (штат Миннесота, США) [12].

Чаще всего МГНЗ клинически незначима. Однако у 20-25% пациентов с МГНЗ развивается хроническая полиневропатия (ПНП). Австрийские ученые в 2017 году оценили спектр ПНП, ассоциированных с МГНЗ. Среди 223 человек с МГНЗ у 36 пациентов (16%) была диагностирована ПНП: в 20 случаев из них (55%) - дистальная симметричная аксональная ПНП; в 16 случаев (45%) - хроническая демиелинизирующая ПНП [19]. Крупных эпидемиологических исследований по распространенности МГНЗ и ПДП в РФ не проводилось.

Ежегодно 1-2% случаев МГНЗ трансформируются в лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) [20]. Так, среди 1384 пациентов клиники Мейо (США) с МГНЗ, у 115 человек (8%) в последующем были диагностированы ЛПЗ [18, 21].

1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G61.8 – Другие воспалительные полиневропатии

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация гематологических болезней, ассоциированных с патологической секрецией парапротеина и развитием ПДП [1, 22]:

A. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ):

- a) секреция парапротеина IgA, IgG
- b) секреция парапротеина IgM:
 - с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (АТ к МАГ);
 - без антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (АТ к МАГ);

B. CANOMAD синдром (C – chronic, A – ataxic, N – Neuropathy, O – ophthalmoplegia, M – M-protein, A – agglutination, D – disialosyl antibodies) – синдром хронической атактической невропатии и офтальмоплегии с наличием М-протеина, холодовых агглютининов и дисиалозидовых антител;

C. Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ):

- a) множественная миелома (очевидная, асимптомная (тлеющая), несекретирующая или остеосклеротическая);
- b) злокачественные ЛПЗ:
 - макроглобулинемия Вальденстрема,
 - злокачественная лимфома,

- плазмоцитома (солитарная, экстрамедуллярная, множественные единичные),
- хронический лимфоцитарный лейкоз,
- болезнь тяжелых цепей,
- первичный амилоидоз (с или без миеломы),
- POEMS синдром (P-полиневропатия, O-органомегалия, E-эндокринопатия, M - M-протеин, S- кожный синдром).

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

Пациенты с ПДП, ассоциированными с МГНЗ, соответствуют клиническим критериям ХВДП EFNS/PNS 2010 (Приложение Г1) и дифференцировать их по клинической картине не представляется возможным.

Клиническая картина ПДП, ассоциированных с IgA- и IgG-МГНЗ, в большинстве случаев подобна "классической" форме ХВДП и характеризуется наличием [1, 23-27]:

- симметричного вялого тетрапареза с равномерным вовлечением дистальных и проксимальных отделов конечностей;
- нарушений поверхностной и глубокой чувствительности по полиневритическому типу (по типу "перчаток и гольфов/носков");
- сенситивной атаксии, тремора рук;
- снижением или выпадением сухожильных рефлексов.

Клиническая картина ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ, может иметь особенности [28-30]:

- мышечная слабость преобладает в дистальных отделах, преимущественно в стопах;
- доминируют нарушения глубокой чувствительности с развитием выраженной сенситивной атаксии;
- выявляется постуральный тремор рук.

В отличие от ХВДП, при ПДП чувствительные нарушения обычно более выражены, чем двигательные, могут выявляться вегетативные нарушения и нейропатический болевой синдром. Вовлечение дыхательной мускулатуры, поражение черепных нервов, нарушение функции ЦНС и тазовых органов при ПДП не характерно. На поздних стадиях болезни возможно развитие гипотрофии мышц. Степень неврологического дефицита может варьировать от легкой без существенного ограничения передвижения и самообслуживания до тяжелой, с полной зависимостью от посторонней помощи.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** подозревать ПДП у пациентов с прогрессированием вялого тетрапареза и/или чувствительных нарушений по полиневритическому типу и/или сенситивной атаксии в течение более 8 недель с целью своевременной диагностики заболевания [1, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *пациенты предъявляют жалобы на слабость мышц рук и преимущественно ног, изменение походки; на онемение, снижение чувствительности кистей и стоп, неустойчивость, нарушение координации и тремор рук. В ряде случаев беспокоит нейропатический болевой синдром. Жалобы на нарушение зрения, глотания, дыхания, функции тазовых органов не характерны. При опросе следует обращать внимание на срок прогрессирования симптоматики, наличие сопутствующих соматических заболеваний, преморбидный фон, наследственный анамнез по нервно-мышечным заболеваниям.*

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** подозревать ПДП у пациентов, заболевание которых соответствует диагностическим критериям ХВДП EFNS/PNS от 2010 года (Приложение Г1), с целью своевременной диагностики болезни [1, 23, 31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *у каждого третьего пациента с ХВДП выявляется моноклональная секрция [1, 3, 5, 7].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение электрофореза белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией и определением уровня легких цепей (free-light) иммуноглобулинов пациентам, заболевание которых соответствует диагностическим критериям ХВДП EFNS/PNS от 2010 года (Приложение Г1), с целью диагностики ПДП [1, 23, 31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходимо обращать внимание на наличие патологической моноклональной секреции, в том числе в следовых количествах, класс секретируемых иммуноглобулинов, наличие легких цепей и белка Бенс-Джонса.

- **Рекомендуется** проведение исследования крови на наличие АТ к МАГ всем пациентам с ПДП, ассоциированной с IgM-MГНЗ, с целью уточнения диагноза [1, 33-35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: предпочтительный метод определения АТ к МАГ - ELISA [36, 37]. У каждого второго пациента с IgM-MГНЗ выявляется высокий титр АТ к МАГ. Значимый титр АТ к МАГ > 7000 Ед (Western-blot). Определение уровня АТ к МАГ важно в связи с разными терапевтическими подходами при ПДП, ассоциированной с IgM-MГНЗ, в зависимости от наличия или отсутствия АТ к МАГ [30].

- **Рекомендуется** при отсутствии АТ к МАГ исследование крови на антитела к ганглиозидам периферических нервов пациентам с ПДП, ассоциированной с IgM-MГНЗ, с целью уточнения диагноза [1, 33, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: наличие IgM антител к ганглиозидам GQ1b, GM1, GD1a и GD1b, SGPG при ПДП увеличивает патогенетическую связь между паранпротеинемией и ПНП. Однако их диагностическая значимость не определена [1, 30, 33].

- **Рекомендуется** исследование крови на уровень VEGF пациентам с ПДП при подозрении на РОEMS-синдром с целью уточнения диагноза [1, 22, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: диагностика РОEMS-синдрома проводится онкогематологом. Однако заболевание часто дебютирует с ПНП, в связи с чем невролог должен быть осведомлен и насторожен в отношении данной болезни.

- **Рекомендуется** проведение люмбальной пункции с общим анализом ликвора пациентам с ПДП с дифференциально-диагностической целью [38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при ПДП в 75-86% случаев уровень белка в цереброспинальной жидкости повышен (>0.45 г/л до 50 лет и >0.6 г/л после 50 лет) при нормальном цитозе <10/мм³ [1, 3-5]. Нормальный уровень белка в ликворе не исключает диагноз

"ПДП". При выявлении плеоцитоза $>50/\text{мм}^3$ требуется исключение иных причин неврологических нарушений (нейроинфекций, нейросаркоидоза, злокачественного лимфопролиферативного процесса и др.) [1, 23].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение ЭНМГ-исследования пациентам с подозрением на ПДП с целью уточнения уровня поражения периферического нейро-моторного аппарата и характера повреждения нервных волокон [1, 40].

Комментарии: в большинстве случаев при ПДП, ассоциированной с МГНЗ, результат ЭНМГ соответствует электрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) (Приложение Г1) [23].

При ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ, при ЭНМГ-обследовании могут выявляться особенности [40-44]:

- равномерное симметричное снижение СРВм
- большее вовлечение сенсорных нервных волокон, чем моторных
- непропорциональное увеличение дистальных латентностей моторных ответов, что количественно определяется, как индекс терминальной латентности: $\text{дистальное расстояние}/(\text{СРВм} \times \text{латентность дМ-ответа}) \leq 0.25$
- отсутствует сенсорный потенциал при исследовании икроножного нерва, отсутствует соотношение - низкоамплитудный сенсорный потенциал срединного нерва/нормальные параметры сенсорного потенциала икроножного нерва (последнее характерно для ХВДП)
- блок проведения и дисперсия (полифазия) моторного ответа не характерны.

В ряде случаев при ЭНМГ-исследовании регистрируется первично аксональный характер поражения периферических нервов [40].

- **Рекомендуется** проведение биопсии нерва пациентам с ПДП с дифференциально-диагностической целью [1, 23, 45-47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при морфологическом исследовании исключаются альтернативные диагнозы (амилоидоз, васкулит, злокачественная инфильтрация и др.). При электронной микроскопии, выявляют расширение наружного слоя миелина, наличие депозитов иммуноглобулинов и/или комплемента в миелине, что подтверждает причинно-следственную патологическую связь между ПДП и моноклональной секрецией.

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** консультация и обследование у онкогематолога пациентам с ПДП, у которых выявлена моноклональная секреция, с целью исключения ЛПЗ [1, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: обследование у онкогематолога должно включать [48]:

- *физикальный осмотр: выявление лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, макроглоссии, асцита, трофических нарушений кожи и др.*
- *лабораторное обследование: общеклинический и расширенный биохимический анализы крови, определение свободного и ионизированного кальция в плазме, β -2 – микроглобулина, СРБ, ревматоидного фактора, криоглобулинов, общий анализ мочи;*
- *определение уровня VEGF в сыворотке крови при подозрении на POEMS-синдром;*
- *инструментальное обследование: рентгенографическое или КТ-исследование скелета (включая кости черепа, таза, позвоночника, ребра и длинные кости) или ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой (с целью выявления остеосклеротических или остеолитических очагов), КТ органов грудной клетки и брюшной полости или МРТ всего тела (с целью выявления лимфаденопатии, гепатоспленомегалии или злокачественного образования)*
- *по показаниям - пункция костного мозга или биопсия лимфоузла с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата.*

Критериями МГНЗ будут являться [6, 22, 48]:

- *низкие концентрации моноклонального иммуноглобулина (< 3 г/дл)*
- *уровень белка Бенс-Джонса ≤ 1 г/24 часа*
- *отсутствие литических или склеротических изменений в костях*
- *отсутствие анемии, гиперкальциемии, лабораторных признаков почечной недостаточности*
- *уровень инфильтрации костного мозга клональными плазмацитами <10%*
- *отсутствие лимфоплазмочитарной инфильтрации в костном мозге*
- *отсутствие клинических и параклинических признаков опухолевой инфильтрации (например, синдрома гипервязкости, органоmegалии и др.)*

- **Рекомендуется** оценивать причинно-следственную связь между парапротеинемией и хронической полиневропатией пациентам с ХВДП при выявлении моноклональной секреции с целью уточнения диагноза (Таблица 1) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Таблица 1. Причинно-следственная связь между парапротеинемией и развитием хронической демиелинирующей полиневропатии [1].

<p>Высокая связь в случае, если имеется моноклональная секреция IgM (при МГНЗ или макроглобулинемии Вальденстрема) в сочетании</p> <ul style="list-style-type: none"> • с высокими титрами АТ к МАГ или АТ к GQ1b или • с морфологическими изменениями: при электронной микроскопии нерва выявляются депозиты IgM или комплемента в миелине или расширен наружный слой миелина
<p>Умеренная связь в случае, если</p> <ul style="list-style-type: none"> • имеется секреция IgM (при МГНЗ или макроглобулинемии Вальденстрема) в сочетании с высокими титрами IgM антител к ганглиозидам (GM1, GD1a, GD1b, GM2, сульфатиды и т.д.) и медленно прогрессирующая преимущественно дистальная симметричная сенсорная невропатия или • имеется секреция IgG- или IgA- парапротеина и соответствующие морфологические изменения: при электронной микроскопии нерва выявляются депозиты IgA или IgG, или комплемента в миелине, или расширен наружный слой миелина
<p>"Сомнительная" связь, если имеется любое из следующих условий у пациента с МГНЗ без АТ-МАГ (при этом диагноз может быть сформулирован как "ХВДП, ассоциированная с парапротеинемией):</p> <ul style="list-style-type: none"> • время развития ПНП <6 месяцев • рецидивирующее или неуклонно прогрессирующее течение • вовлечены черепные нервы (кроме CANOMAD) • присутствует асимметрия неврологических нарушений • неврологическим нарушениям предшествует инфекция • низкий сенсорный потенциал срединного нерва/нормальные параметры исследования икроножного нерва • имеется секреция IgG- или IgA- парапротеина без проведения морфологического исследования

- **Рекомендуется** проводить дифференциальную диагностику с другими неврологическими заболеваниями пациентам с ПДП с целью уточнения диагноза (Приложение Г2) [1, 49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

3.1 Патогенетическая терапия

- **Рекомендуется** взвешено подходить к началу лечения пациентов с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, учитывая особенности течения заболевания, с целью достижения максимальной эффективности и минимизации побочных эффектов патогенетической терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *при стационарном течении болезни, минимальной выраженности неврологического дефицита не рекомендуется начинать патогенетическую терапию, оставив пациента под динамическим наблюдением с рекомендациями по симптоматической терапии и реабилитации. Патогенетическая терапия показана пациентам с ПДП при прогрессировании болезни или рецидиве, подостром дебюте, при наличии неврологического дефицита, влияющего на передвижение и самообслуживание.*

- **Рекомендуется** назначать высокодозную внутривенную иммунотерапию (ВВИТ) (раздел 3.1.1); высокодозную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) (раздел 3.1.2); высокообъемный терапевтический плазмаферез (ПФ) (раздел 3.1.3) пациентам с ПДП, ассоциированной с IgA- или IgG-МГНЗ, в рамках патогенетической терапии первой линии с целью достижения терапевтического эффекта [1, 51-53]:

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *патогенетическая терапия IgA- и IgG-МГНЗ не отличается от патогенетической терапии ХВДП [1, 23, 53]. Выше указанные методы патогенетического лечения имеют равнозначный терапевтический эффект в краткосрочной перспективе.*

- **Рекомендуется** назначать высокодозную внутривенную иммунотерапию (ВВИТ) (раздел 3.1.1); высокообъемный терапевтический плазмаферез (ПФ) (раздел 3.1.3); препараты моноклональных антител (раздел 3.1.4) пациентам с ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ, при отсутствии АТ к МАГ в рамках

патогенетической терапии первой линии с целью достижения терапевтического эффекта [1, 51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проводить лечение препаратами моноклональных антител (раздел 3.1.4) пациентам с ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ, при наличии АТ к МАГ в рамках патогенетической терапии первой линии с целью достижения терапевтического эффекта [1, 11, 30, 51, 54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** контролировать эффективность патогенетической терапии у пациентов с ПДП с целью оценки необходимости ее коррекции [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: контроль динамики состояния на фоне терапии должен осуществляться с помощью методов объективной оценки: неврологический осмотр с использованием оценочных шкал (например, *Neuropathy Impairment Score/NIS* или *Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment/INCAT*). Оценка проводится через 4, 8 и 12 недель после начала терапии. При отсутствии эффекта или недостаточной эффективности одного метода терапии следует перейти на другой или комбинировать два метода. При неэффективности патогенетической терапии (ГКС, ВВИГ, ПФ, препаратов моноклональных антител) следует пересмотреть диагноз; исключить ЛПЗ и ПДП-подобные полиневропатии, если это не было сделано ранее (см. Приложение Г2), комбинировать методы лечения с включением цитостатических препаратов (раздел 3.1.5).

3.1.1 Внутривенная высокодозная иммунотерапия (ВВИТ)

- **Рекомендуется** перед проведением стартовой ВВИТ исследование уровня IgA в сыворотке крови с целью выявления IgA-иммунодефицита [56-58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: тяжелые анафилактические реакции при ВВИГ чаще развиваются у пациентов с дефицитом IgA. Уровень IgA, при котором состояние определяется как IgA-иммунодефицит, составляет в среднем <7 мг/дл (0,07 г/л; 5–10 мг/дл). При показателях уровня IgA выше 7 мг/дл, но в 2 раза ниже нормальных значений,

состояние может быть расценено как частичный дефицит IgA. Дефицит IgA не должен рассматриваться как абсолютное противопоказание к проведению терапии. В таких случаях рекомендуется проводить премедикацию; вводить препарат ВВИГ, содержащий наименьшее количество IgA; не превышать рекомендуемую в инструкции скорость введения препарата.

- **Рекомендуется** проведение ВВИГ препаратами иммуноглобулина человека нормального**# с содержанием иммуноглобулина класса G не меньше 95% в стартовой курсовой дозе 2 г/кг массы тела пациентам с ПДП с целью патогенетической терапии [1, 51, 59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *стартовое введение ВВИГ проводят в условиях круглосуточного стационара в режиме ежедневных инфузий в дозе 0.4 г/кг/сутки в течение 5 дней (суммарно на курс 2 грамма препарата на кг массы тела пациента).*

- **Рекомендуется** регулярная терапия ВВИГ по персонализированным курсовым дозам и схемам введения пациентам с ПДП, ответившим на стартовую ВВИГ, с целью профилактики рецидива заболевания и поддержания терапевтического эффекта [1, 51, 59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в поддерживающем режиме при ПДП ВВИГ могут вводиться в условиях круглосуточного или дневного стационара по схемам [1]:*

- *суммарная доза 0.4 г/кг, введение за 1 день, кратность введения - 1-2 раза в неделю; или*
- *суммарная доза 1 г/кг, введение за 2-3 дня, кратность введения - каждые 3-4 недели; или*
- *суммарная доза 2 г/кг, введение за 3-5 дней, кратность введения - каждые 4-6 недели.*

При стабильном состоянии пациента в течение 6-12 месяцев, которое было достигнуто и поддерживается на фоне регулярных повторных инфузий ВВИГ, рекомендовано постепенное снижение дозы и/или увеличение интервала между введениями препарата.

- **Рекомендуется** отдавать предпочтение 10% растворам при выборе препарата ВВИГ в лечении пациентов с ПДП с целью уменьшения объема инфузий [60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: применение 10% растворов ВВИГ позволяет уменьшить общий объем вводимой жидкости, что актуально для высокодозной терапии в целом и имеет решающее значение у беременных женщин, пациентов с сердечно-сосудистой, почечной патологией, а также в других случаях, требующих ограничения общего объема инфузий.

3.1.2 Глюкокортикостероиды (ГКС)

- **Рекомендуется** перед высокодозной терапией ГКС проведение исследований: общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, анализов крови на ВИЧ, RW, гепатиты В и С, ЭКГ, ЭГДС, рентгенографии легких, пациентам с ПДП с целью выявления противопоказаний к данному методу лечения [62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** применение пероральных или внутривенных ГКС в высоких дозах пациентам с ПДП с целью патогенетической терапии [1, 23, 51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в терапии ПДП используются следующие ГКС-препараты и схемы их применения:

- *преднизолон**# (или метилпреднизолон**# в преднизолоновом эквиваленте) перорально в дозе 1 мг/кг/сутки ежедневно или по альтернирующей схеме с чередованием «большой» (1 мг/кг) и «малой» (0,5 мг/кг) доз в течение 4-6 недель. При достижении клинического эффекта дозу ГКС медленно снижают (по 1 таблетке в 1-2 недели) в течение нескольких месяцев до минимальной поддерживающей дозы или полной отмены препарата;*
- *внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном**# в дозе 1 г ежедневно в течение 3-5 дней (суммарная курсовая доза 3-5 г) с последующим переходом на внутривенное введение метилпреднизолона в дозе по 1 г 1 раз в неделю в течение 1 месяца, либо на пероральный прием ГКС по вышеуказанной схеме.*
- **Рекомендуется** профилактика и мониторинг побочных эффектов высокодозной терапии ГКС у пациентов с ПДП, с целью предотвращения их развития и ранней коррекции [1, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *необходим контроль общего и биохимического анализов крови, электролитов крови в первый месяц терапии двукратно, далее ежемесячно. Один раз в 6 месяцев (или по показаниям) проводятся исследования: денситометрия поясничного отдела позвоночника и тазобедренного сустава, ЭГДС, осмотр терапевта, окулиста и эндокринолога. На весь срок приема ГКС необходимо назначение препаратов калия; антисекреторных препаратов; комбинированных препаратов кальция и витамина D. При приеме ГКС требуется строгое соблюдение низкоуглеводной диеты, контроль веса и артериального давления.*

- **Не рекомендуется** применение ГКС у пациентов с ПДП, ассоциированной IgM-МГНЗ в связи с неэффективностью [1, 11, 30, 51, 54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *при ПДП, ассоциированной с IgM МГНЗ, предпочтительно введение препаратов моноклональных антител или ВВИТ.*

3.1.3 Высокообъемный терапевтический плазмаферез (ПФ)

- **Рекомендуется** перед ПФ проведение исследований: общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, анализа крови на ВИЧ, RW, гепатиты В и С, ЭКГ, ЭГДС, пациентам с ПДП с целью выявления противопоказаний к данному методу лечения [1, 64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение ПФ с суммарным объемом удаленной плазмы не меньше 140 мл/кг массы тела пациента за курс лечения пациентам с ПДП с целью патогенетической терапии [1, 23, 64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *используются гравитационный непрерывный или мембранный (фильтрационный) методы. Сеансы ПФ проводятся через 1-2 дня №3-5. Эффект плазмафереза, как правило, проявляется достаточно быстро, однако его продолжительность не велика (2-4 недели). ПФ предпочтителен при быстром прогрессировании болезни.*

- **Рекомендуется** после проведения стартового ПФ продолжить терапию ГКС, ВВИТ или ПФ в поддерживающем режиме пациентам с ПДП с целью достижения ремиссии [1, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ГКС или ВВИТ назначаются по выше указанным схемам по завершении курса стартового ПФ. В качестве поддерживающей терапии сеансы ПФ проводятся с частотой 1 раз в 2–4 недели в суммарном объеме удаленной плазмы не менее 140 мл/кг в течение полугода, с дальнейшим увеличением интервала между сеансами индивидуально (до 1 раза в 3–6 месяцев).

- **Рекомендуется** профилактика и мониторинг побочных эффектов ПФ у пациентов с ПДП с целью раннего их выявления и коррекции [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: среди часто регистрируемых побочных эффектов встречаются тромбоз/тромбофлебит подключичной вены при наличии подключичного катетера, артериальная гипотензия, нарушение электролитного баланса, гипоальбуминемия, тромбоцитопения. Необходим регулярный контроль общего анализа крови, коагулограммы, электролитов, общего белка, альбумина, по показаниям - ЭГДС.

3.1.4 Препараты моноклональных антител (Ритуксимаб)

Лечение препаратом Ритуксимаб***# является методом выбора при ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ [1, 11, 30, 51, 54, 55, 66-72]. При ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ, Ритуксимаб***# назначается «off-label» - в инструкции к препарату в перечне показаний отсутствует диагноз "ПДП". В этой связи назначение препарата в РФ регламентируется следующими правовыми документами:

1. Подписание пациентом информированного согласия на назначение лекарства «off-label»;
2. Оформление рекомендаций по назначению препарата «off-label» через врачебную комиссию (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"; Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 5 мая 2012 г. N 502н г. Москва "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации");

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 09 августа 2005 года N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.09.2005 N 6972).

- **Рекомендуется** перед терапией препаратом Ритуксимаб***# проведение исследований: общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, анализа крови на ВИЧ, RW, гепатиты В и С, диаскин теста (или проба Манту, или Т-SPOT), ЭКГ, ЭХО-КГ (при наличии данных за сердечную недостаточность), рентгенографии легких, консультации терапевта пациентам с ПДП с целью выявления противопоказаний к данному методу лечения [73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *противопоказаниями к проведению терапии Ритуксимабом***# являются непереносимость препарата, острые инфекционные заболевания, первичный или вторичный иммунодефицит, возраст <18 лет, беременность или лактация, тяжелая сердечная недостаточность (IV класс по NYHA).*

- **Рекомендуется** проведение терапии препаратом Ритуксимаб***# пациентам с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, с целью патогенетической терапии [1, 66, 67, 71-73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *препарат вводится по следующим схемам:*

- *по 375 мг/м² площади поверхности тела один раз в неделю в течение 4 недель - суммарно 4 введения; или*
- *в дозе 1 г/м² площади поверхности тела один раз в 2 недели в течение 1 месяца - суммарно 2 введения.*

Введение препарата проводится в условиях дневного или круглосуточного стационара, за 30 минут до инфузии необходима премедикация (указанные препараты даны для примера и могут быть заменены аналогами): в/в метилпреднизолон 125-250 мг, растворенного в 250 мл физиологического раствора, затем в/м антигистаминный препарат (клемастин 2 мг/2 мл или хлорапирамин 20 мг/1 мл); перорально парацетамол 500 мг при цефалгическом синдроме на фоне введения Ритуксимаба.

- **Рекомендуется** при наличии показаний повторять курс лечения препаратом Ритуксимаб***# в том же объеме с интервалом в 4-6 месяцев пациентам с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, с целью достижения ремиссии [1, 66, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** профилактика и мониторинг побочных эффектов лечения препаратом Ритуксимаб**# у пациентов с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, с целью раннего их выявления и коррекции [1, 66, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: среди побочных эффектов, регистрируемых наиболее часто, встречаются инфузионные реакции, цитопения, аллергические реакции, инфекционные заболевания.

3.1.5 Цитостатические препараты

- **Рекомендуется** при неэффективности монотерапии или комбинированной терапии ГКС, ВВИТ, ПФ и препаратов моноклональных антител после повторного уточнения диагноза назначать цитостатические препараты пациентам с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, с целью достижения терапевтической эффективности [1, 23, 51, 74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: клинические исследования при ПДП проводились для препаратов: циклофосфамид в сочетании с ГКС, флударабин, интерферон-альфа и хлорамбуцил. На момент разработки данных рекомендаций не существует исследований с достаточным уровнем доказательности для рекомендации того или иного препарата [1, 51, 74]:

- Циклофосфамид**#: применяется в сочетании с ГКС по схемам:
 - перорально пульс-терапия циклофосфамидом 400 мг ежедневно 4 дня в месяц + одновременно преднизолон 60 мг ежедневно 5 дней в месяц в течение 6 и более месяцев; или
 - внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом в режиме: суммарная доза 1 г/м² площади поверхности тела вводится в течение 4 дней ежемесячно + одновременно преднизолон перорально (как указано выше) или в виде в\в пульс-терапии (1 г №3-5). При пульс-терапии циклофосфамид вводится в условиях стационара, за 30 минут до инфузии необходимо провести премедикацию: хлорапирамин 40 мг внутримышечно, дексаметазон 12 мг внутримышечно, парацетамол 500 мг перорально.

Кумулятивная доза при приеме внутрь больше, чем при в/в введении. При подборе дозы учитываются возраст и скорость клубочковой фильтрации. Среди побочных эффектов наиболее частые: алопеция, инфекции, транзиторная аменорея, транзиторная почечная недостаточность, сердечная недостаточность, диарея, гематурия, миелосупрессия, тошнота, рвота. На время терапии требуется контроль клинического анализа крови, АЛТ, ГГТ, общего анализа мочи каждые 2 недели в течение периода титрования дозы. Во время лечения следует соблюдать режим гидратации; при необходимости использовать урометиксан для профилактики геморрагического цистита; бисептол или плаквенил для профилактики пневмоцистной пневмонии. Перед началом терапии целесообразно обсудить с пациентом криоконсервацию.

- Флударабин**# вводится в/в капельно или струйно (рассчитанную дозу разводят в 10,0 мл физ. р-ра при струйном введении или в 100,0 мл физ. р-р при капельном введении) по схеме: 25мг/м² площади поверхности тела 1 раз в день в течение 5 дней каждые 28 дней (возможно проведение до 6 курсов)
- Хлорамбуцил**#: применяется внутрь, суточная доза 0.1-0.2 мг/кг массы тела в один или 2 приема, длительность терапии и коррекция дозы индивидуальна.

3.2 Симптоматическая терапия

- **Рекомендуется** коррекция болевого синдрома пациентам с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, с целью улучшения качества жизни [1, 75-77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при ноцицептивной боли назначаются НПВС и/или простые анальгетики согласно инструкции к препаратам. В соответствии с рекомендациями EFNS по лечению нейропатической боли назначается препарат из терапии первой линии (монотерапия или комбинация препаратов): трициклический антидепрессант (амитриптилин), противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин).

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

- **Рекомендуется** проведение медицинской реабилитации всем пациентам с ПДП с целью улучшения и поддержания двигательной функции и качества жизни [1, 78-81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *необходим комплексный подход, сочетающий лечебную физкультуру (ЛФК), физиолечение, адаптацию условий среды в соответствии с функциональным дефицитом пациента, применение вспомогательных устройств и технических средств (ортезы, дополнительная опора и т.п.), психологическую поддержку. Процесс реабилитации больных с ПДП должен осуществляться непрерывно в поддерживающем режиме. Противопоказаниями к проведению восстановительного лечения у пациентов с ПДП являются хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; гнойно-некротические заболевания; острые инфекционные и психические расстройства, тромбоз вен нижних конечностей с флотацией и т.д.*

- **Рекомендуется** при наличии показаний консультация и наблюдение психолога пациентам с ПДП с целью коррекции сопутствующих хроническому заболеванию депрессии и тревоги, развитие которых обусловлено инвалидизацией, длительным приемом ГКС [1, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Методы профилактики ПДП, ассоциированной с МГНЗ, не разработаны [1].

- **Рекомендуется** наблюдение у гематолога пациентам с ПДП с целью раннего выявления трансформации МГНЗ в ЛПЗ [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *пациенты с МГНЗ находятся в группе риска по развитию ЛПЗ. В этой связи с частотой 1 раз в год им необходимо проходить динамическое обследование у онкогематолога (см раздел 2.5).*

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение у невролога пациентам с ПДП с целью оценки динамики заболевания и коррекции поддерживающей терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *пациентам, получающим первичную или поддерживающую патогенетическую терапию с целью её коррекции и мониторинга побочных явлений необходимо посещение невролога с частотой один раз в 1-3 месяца на весь срок проведения терапии. В случае стабильного состояния (ремиссия) возможно посещение невролога один раз в полгода или по необходимости.*

По показаниям на любом этапе заболевания рекомендовано прохождение медико-социальной экспертизы для установления группы инвалидности.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации пациента с ПДП в медицинскую организацию:

- 1) *Экстренная госпитализация* (круглосуточный стационар) показана всем пациентам с ПДП с ранее или вновь установленным диагнозом при быстром прогрессировании неврологических нарушений с целью контроля витальных функций, дифференциальной диагностики с другими полиневропатиями и проведения патогенетической терапии;
- 2) *Плановая госпитализация* (круглосуточный стационар) показана всем пациентам для проведения дифференциальной диагностики с ПДП-подобными невропатиями, проведения люмбальной пункции, начальной или поддерживающей патогенетической терапии с целью предупреждения обострения и прогрессии заболевания, реабилитационных мероприятий и симптоматической терапии.

Комментарии: *поддерживающая патогенетическая терапия, симптоматическая терапия и реабилитация при обострении могут осуществляться в дневном стационаре, если у пациента нет нарушений жизненноважных функций и грубого двигательного дефицита (прикован к инвалидному креслу, проходит с опорой не больше 10 м). Реабилитация и симптоматическая терапия, а также терапия ГКС в поддерживающем режиме могут проводиться в амбулаторных условиях.*

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) Выписка пациента из медицинской организации при экстренной госпитализации возможна при выполнении в полном объеме всех необходимых диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий из пунктов 2-4 данных клинических рекомендаций; стабильном удовлетворительном состоянии пациента, сохранных витальных функций.
- 2) Выписка пациента из медицинской организации при плановой госпитализации возможна при выполнении в полном объеме плановой терапии и реабилитационных мероприятий; стабильном удовлетворительном состоянии пациента, сохранных витальных функций.

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

1. Прогноз при ПДП определяется классом секретируемого парапротеина [1].
2. Отдельные исследования показали, что наиболее значимыми факторами, влияющими на исход ПДП, являются электрофизиологические и морфологические признаки аксональной дегенерации нервных волокон, лежащей в основе инвалидизации [82-84].
3. Ранняя постановка диагноза, своевременная инициация патогенетической терапии по рекомендованным схемам предупреждает развитие аксональной дегенерации и, таким образом, ассоциирована с меньшей инвалидизацией [82-86].
4. Тяжелый неврологический дефицит и прогрессирующее течение, сопутствующие соматические нарушения и сопутствующие болезни ЦНС, пожилой возраст в дебюте ПДП являются неблагоприятными прогностическими факторами [82, 86].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено сопоставление клинической картины и нейрофизиологических данных с диагностическими критериями ХВДП и ПДП EFNS/PNS, 2010	С	5
2.	Выполнен электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией, анализ уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов	С	5
3.	Проведено обследование у онкогематолога, исключено ЛПЗ	С	5
4.	Выполнен общий анализ ликвора	С	5
5.	Выполнено морфологическое исследование нерва	С	5
6.	При ПДП, ассоциированных с IgA- и IgG-МГНЗ, проводится патогенетическая терапия ВВИГ, ГКС, ПФ	В	2
7.	При ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ без АТ к МАГ, проводится патогенетическая терапия ВВИГ, ПФ, Ритуксимаб	В	2
8.	При ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ с АТ к МАГ, проводится патогенетическая терапия препаратом Ритуксимаб	В	2
9.	При ПДП, ассоциированной с МГНЗ, проводится симптоматическая терапия и реабилитация	С	5

Список литературы

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2010. — Vol. 15. — P. 185-195.
2. Steck AJ, Erne B, Gabriel JM, Schaeren-Wiemers N. Paraproteinaemic neuropathies. *Brain Pathol.* 1999;9(2):361-368. doi:10.1111/j.1750-3639.1999.tb00232.x
3. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:443-459. doi:10.1016/B978-0-444-52902-2.00025-4
4. Kelly JJ. Peripheral neuropathies associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Neurol Dis.* 2008;5(1):14-22.
5. Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(1):102-110. doi:10.1007/s11910-011-0237-4
6. Viera S, Ludek P, Zdeněk A, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS). Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). *Klin Onkol.* 2018;31(4):270-276. doi:10.14735/amko2018270
7. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5):838-850. doi:10.1016/j.mayocp.2017.02.003
8. van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. *Cancer Res.* 2018;78(10):2449-2456. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3115
9. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol.* 1995;37 Suppl 1:S32-S42. doi:10.1002/ana.410370705
10. Rinaldi S, Bennett DL. Pathogenic mechanisms in inflammatory and paraproteinaemic peripheral neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(5):541-551. doi:10.1097/WCO.0000000000000137
11. Dalakas M.C. Pathogenesis and treatment of Anti-MAG neuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* — 2010. — Vol. 12. — P. 71-83.
12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362-1369. doi:10.1056/NEJMoa054494
13. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):933-942. doi:10.4065/mcp.2010.0337
14. Ma L, Xu S, Qu J, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in Chinese population: A prospective epidemiological study. *Hematol Oncol.* 2019;37(1):75-79. doi:10.1002/hon.2548
15. Onwah AL, Adeyemo TA, Adediran A, Ajibola SO, Akanmu AS. Prevalence and type of monoclonal gammopathy of undetermined significance in an apparently healthy Nigerian population: a cross sectional study. *BMC Blood Disord.* 2012;12:7. Published 2012 Jun 28. doi:10.1186/1471-2326-12-7

16. Park HK, Lee KR, Kim YJ, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in an elderly urban Korean population. *Am J Hematol.* 2011;86(9):752-755. doi:10.1002/ajh.22095
17. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A, et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol.* 2012;91(2):243-248. doi:10.1007/s00277-011-1293-1
18. Kyle R., Therneau T. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 564-569. - 1384.
19. Steiner N, Schwärzler A, Göbel G, Löscher W, Wanschitz J, Gunsilius E. Are neurological complications of monoclonal gammopathy of undetermined significance underestimated?. *Oncotarget.* 2017;8(3):5081-5091. doi:10.18632/oncotarget.13861
20. Sabatelli M, Laurenti L, Luigetti M. Peripheral Nervous System Involvement in Lymphoproliferative Disorders. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018057. Published 2018 Sep 1. doi:10.4084/MJHID.2018.057
21. Kyle R. Diagnostic criteria of multiple myeloma // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* — 1992. — Vol. 6. — P. 347-358. - 787
22. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-757.
23. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First Revision // *J Peripher Nerv Syst.* - 2010. - №.15. - C. 1–9.
24. Lehmann H. C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2019. – C. jnnp-2019-320314.
25. Bromberg MB, Feldman EL, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. *Neurology.* 1992;42(6):1157-1163. doi:10.1212/wnl.42.6.1157
26. Cocito D, Durelli L, Isoardo G. Different clinical, electrophysiological and immunological features of CIDP associated with paraproteinaemia. *Acta Neurol Scand.* 2003;108(4):274-280. doi:10.1034/j.1600-0404.2003.00127.x
27. Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. *Rev Neurol (Paris).* 2002;158(10 Pt 1):979-987.
28. Gao XM, Jia MN, Qian M, et al. Anti-myelin-associated Glycoprotein Antibody Positive IgM Monoclonal Gammopathy Related Peripheral Neuropathy: 11 Cases and Literature Review. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2019;40(11):901-905. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.003
29. Stork AC, van der Pol WL, Franssen H, Jacobs BC, Notermans NC. Clinical phenotype of patients with neuropathy associated with monoclonal gammopathy: a comparative study and a review of the literature. *J Neurol.* 2014;261(7):1398-1404. doi:10.1007/s00415-014-7354-3
30. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617746640. Published 2018 Jan 15. doi:10.1177/1756285617746640

31. French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Feb;79(2):115-8.
32. Notermans NC, Franssen H, Eurelings M, Van der Graaf Y, Wokke JH. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve*. 2000;23(1):73-79. doi:10.1002/(sici)1097-4598(200001)23:1<73::aid-mus9>3.0.co;2-5
33. Franciotta D, Gastaldi M, Benedetti L, et al. Diagnostics of anti-MAG antibody polyneuropathy. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 2):249-252.
34. Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Lleixà C, et al. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):6155. Published 2019 Apr 16. doi:10.1038/s41598-019-42545-8doi:10.1007/s10072-017-3024-4
35. Matà S, Ambrosini S, Saccomanno D, et al. Anti-MAG IgM: differences in antibody tests and correlation with clinical findings. *Neurol Sci*. 2020;41(2):365-372. doi:10.1007/s10072-019-04089-7
36. Jaskowski TD, Martins TB, Litwin CM, Hill HR. Immunoglobulin (Ig) M antibody against myelin associated glycoprotein (MAG): A comparison of methods. *J Clin Lab Anal*. 2004;18(4):247-250. doi:10.1002/jcla.20031
37. Kuijf ML, Eurelings M, Tio-Gillen AP, et al. Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 2009;73(9):688-695. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b59a80
38. Breiner A., Bourque P.R., Allen J.A. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle Nerve*. 2019 Aug;60(2):180-183
39. Breiner A, Moher D, Brooks J, Cheng W, Hegen H, Deisenhammer F, McCudden CR, Bourque PR. Adult CSF total protein upper reference limits should be age-partitioned and significantly higher than 0.45 g/L: a systematic review. *J Neurol* 2019;266(3):616-624.
40. Wilson JR, Stittsworth JD Jr, Fisher MA. Electrodiagnostic patterns in MGUS neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2001;41(7):409-418.
41. Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, et al. Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle Nerve*. 2001;24(10):1278-1282. doi:10.1002/mus.1145
42. Capasso M, Torrieri F, Di Muzio A, De Angelis MV, Lugaresi A, Uncini A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy?. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(3):346-353. doi:10.1016/s1388-2457(02)00011-1
43. Goedee HS, Notermans NC, Visser LH, et al. Neuropathy associated with immunoglobulin M monoclonal gammopathy: A combined sonographic and nerve conduction study. *Muscle Nerve*. 2019;60(3):263-270. doi:10.1002/mus.26626
44. Rajabally YA, Jacob S, Hbahbih M. Optimizing the use of electrophysiology in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 282–292
45. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, Nalini A, Shankar S K. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Are supportive pathologic criteria useful in diagnosis? *Neurol India* 2010;58:542-8
46. Vital A, Laguëny A, Julien J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. *Acta*

- Neuropathol. 2000;100(1):63-68. doi:10.1 Eurlings M, Notermans NC, Wokke JH, Bosboom WM, Van den Berg LH.
47. Sural nerve T cells in demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Acta Neuropathol.* 2002;103(2):107-114. doi:10.1007/s004010100437007/s004010051193
 48. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. Poddubnaya I.V., prof. Savchenko V.G. Moscow: Buki Vedi, 2016 (In Russ.)].
 49. Hend Azhary, Muhammad U., Farooq M.U., Bhanushali M. et al. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management // *Am Fam Physician.* 2010; 81 (7): 887–892.
 50. Imreova H., Pura M. Differential diagnosis of peripheral neuropathy // *Cas Lek Cesk.* 2005; 144 (9): 628–635.
 51. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(12):43. Published 2017 Oct 16. doi:10.1007/s11940-017-0479-9
 52. Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RAC, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD010369.
 53. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Notermans NC. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD005376. Published 2015 Mar 24. doi:10.1002/14651858.CD005376.pub3
 54. Talamo G, Mir MA, Pandey MK, Sivik JK, Raheja D. IgM MGUS associated with anti-MAG neuropathy: a single institution experience. *Ann Hematol.* 2015;94(6):1011-1016. doi:10.1007/s00277-014-2294-7
 55. Vallat JM, Magy L, Ciron J, Corcia P, Le Masson G, Mathis S. Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(9):1111-1119. doi:10.1080/14737175.2016.1198257
 56. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908
 57. Rachid R., Bonilla F. A. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):628–34.
 58. Perez E. E., Orange J. S., Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):S1–S46.
 59. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD002827. Published 2016 Oct 4. doi:10.1002/14651858.CD002827.pub4
 60. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 136–144

61. Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology* 2009; 72:1337–1344
62. Press R, Hiew FL, Rajabally YA. Steroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: evidence base and clinical practice. *Acta Neurol Scand.* 2016 Apr;133(4):228-38.
63. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 29;11:CD002062.
64. Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 25;(8):CD003906
65. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1055–1066
66. Zivković SA. Rituximab in the treatment of peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(9):1267-1274. doi:10.1586/14737175.6.9.1267
67. Renaud S, Fuhr P, Gregor M, et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology.* 2006;66(5):742-744. doi:10.1212/01.wnl.0000201193.00382.b3
68. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long-term effect of rituximab in anti-MAG polyneuropathy. *Neurology.* 2008;71(21):1742-1744. doi:10.1212/01.wnl.0000335268.70325.33
69. Iancu Ferfoglia R, Guimarães-Costa R, Viala K, et al. Long-term efficacy of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: RIMAG follow-up study. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):10-14. doi:10.1111/jns.12156
70. Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Fazio R, Jann S, Matà S, Sabatelli M, Nobile-Orazio E; Italian Network for CIDP Register. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol.* 2011 Dec;18(12):1417-21.
71. Léger JM, Viala K, Nicolas G, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology.* 2013;80(24):2217-2225. doi:10.1212/WNL.0b013e318296e92b
72. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol.* 2009;65(3):286-293. doi:10.1002/ana.21577
73. MacIsaac J, Siddiqui R, Jamula E, Li N, Baker S, Webert KE, Evanovitch D, Heddle NM, Arnold DM. Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin. *Transfusion.* 2018 Nov;58(11):2729-2735.
74. Colchester NTH, Allen D, Katifi HA, et al. Chemoimmunotherapy with rituximab, cyclophosphamide and prednisolone in IgM paraproteinaemic neuropathy: evidence of sustained improvement in electrophysiological, serological and functional outcomes [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Haematologica.* 2020;haematol.2019.243139. doi:10.3324/haematol.2019.243139

75. Rajabally YA, Delmont E, Hiew FL, et al. Prevalence, correlates and impact of pain and cramps in anti-MAG neuropathy: a multicentre European study. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):135-141. doi:10.1111/ene.13459
76. Cruccua G., Sommer C. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1010–1018.
77. Michaelides A, Hadden RDM, Sarrigiannis PG, Hadjivassiliou M, Zis P. Pain in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther*. 2019 Dec;8(2):177-185.
78. Garssen MP, Bussmann JB, Schmitz PI et al. Physical training and fatigue, fitness and quality of life in Guillain-Barre syndrome and CIDP. *Neurology* 63(12), 2393–2395 (2004)
79. Graham RC, Hughes RA, White CM. A prospective study of physiotherapist prescribed community based exercise in inflammatory peripheral neuropathy. *J. Neurol*. 254(2), 228–235 (2007)
80. Markvardsen L. H., Overgaard, K., Heje, K., Sindrup, S. H., Christiansen, I., Vissing, J., & Andersen, H. (2018). Resistance training and aerobic training improve muscle strength and aerobic capacity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, 57(1), 70–76
81. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Length-dependent weakness and electrophysiological signs of secondary axonal loss in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 38(2): 1036-1045
82. Tang MH, Mathis S, Duffau P, et al. Prognostic factor of poor outcome in anti-MAG neuropathy: clinical and electrophysiological analysis of a French Cohort. *J Neurol*. 2020;267(2):561-571. doi:10.1007/s00415-019-09618-0
83. Falzone YM, Campagnolo M, Bianco M, et al. Functioning and quality of life in patients with neuropathy associated with anti-MAG antibodies. *J Neurol*. 2018;265(12):2927-2933. doi:10.1007/s00415-018-9081-7
84. Delmont E, Hiew FL, Cassereau J, et al. Determinants of health-related quality of life in anti-MAG neuropathy: a cross-sectional multicentre European study. *J Peripher Nerv Syst*. 2017;22(1):27-33. doi:10.1111/jns.12197
85. Galassi G, Tondelli M, Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P, Valzania F. Long-term disability and prognostic factors in polyneuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) antibodies. *Int J Neurosci*. 2017;127(5):439-447. doi:10.1080/00207454.2016.1191013
86. Niermeijer JM, Fischer K, Eurelings M, Franssen H, Wokke JH, Notermans NC. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a prospective cohort study. *Neurology*. 2010;74(5):406-412. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ccc6b9

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

1. Пирадов Михаил Александрович - доктор медицинских наук, академик Российской Академии Наук, директор ФГБНУ НЦН (Москва);
2. Супонева Наталья Александровна - врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., член-корреспондент Российской Академии Наук, руководитель отделения реабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН (Москва);
3. Никитин Сергей Сергеевич - врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., профессор, председатель РОО «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва);
4. Девликамова Фарида Ильдусовна - врач-невролог, д.м.н., профессор кафедры неврологии Казанской государственной медицинской академии - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач Республики Татарстан, аккредитованный эксперт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по неврологии (Казань);
5. Зиновьева Ольга Евгеньевна - врач-невролог, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);
6. Куренков Алексей Львович - врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., заведующий лабораторией нервных болезней у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва);
7. Гришина Дарья Александровна - врач-невролог, врач функциональной диагностики, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН (Москва);
8. Гинзберг Марианна Акимовна, врач-невролог, врач функциональной диагностики, к.м.н., сотрудник центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН;
9. Ласков Михаил Савельевич, врач-гематолог, врач-онколог, к.м.н., руководитель "Клиники амбулаторной онкологии и гематологии"

Конфликт интересов: отсутствует у всех членов рабочей группы

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи;
2. Врачи-гематологи;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи общей практики (семейные врачи);
5. Врачи функциональной диагностики;
6. Врачи-физиотерапевты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: рабочей группой рассмотрены все публикации по определению, диагностике и лечению ПДП в период с 1982 по 2020 гг. Отобраны все системные обзоры по рандомизированным контролируемым исследованиям по лечению ПДП, проведена оценка уровней достоверности доказательств (УДД) и убедительности рекомендаций (УУР). Оценка УДД и УУР была проведена в соответствии со шкалами, приведенными в таблицах 1-3 Приложения А2. Литературный поиск производился в базах данных Medline, Кокрановской библиотеке, научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru, Google Scholar, PubMed. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо.

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

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. 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

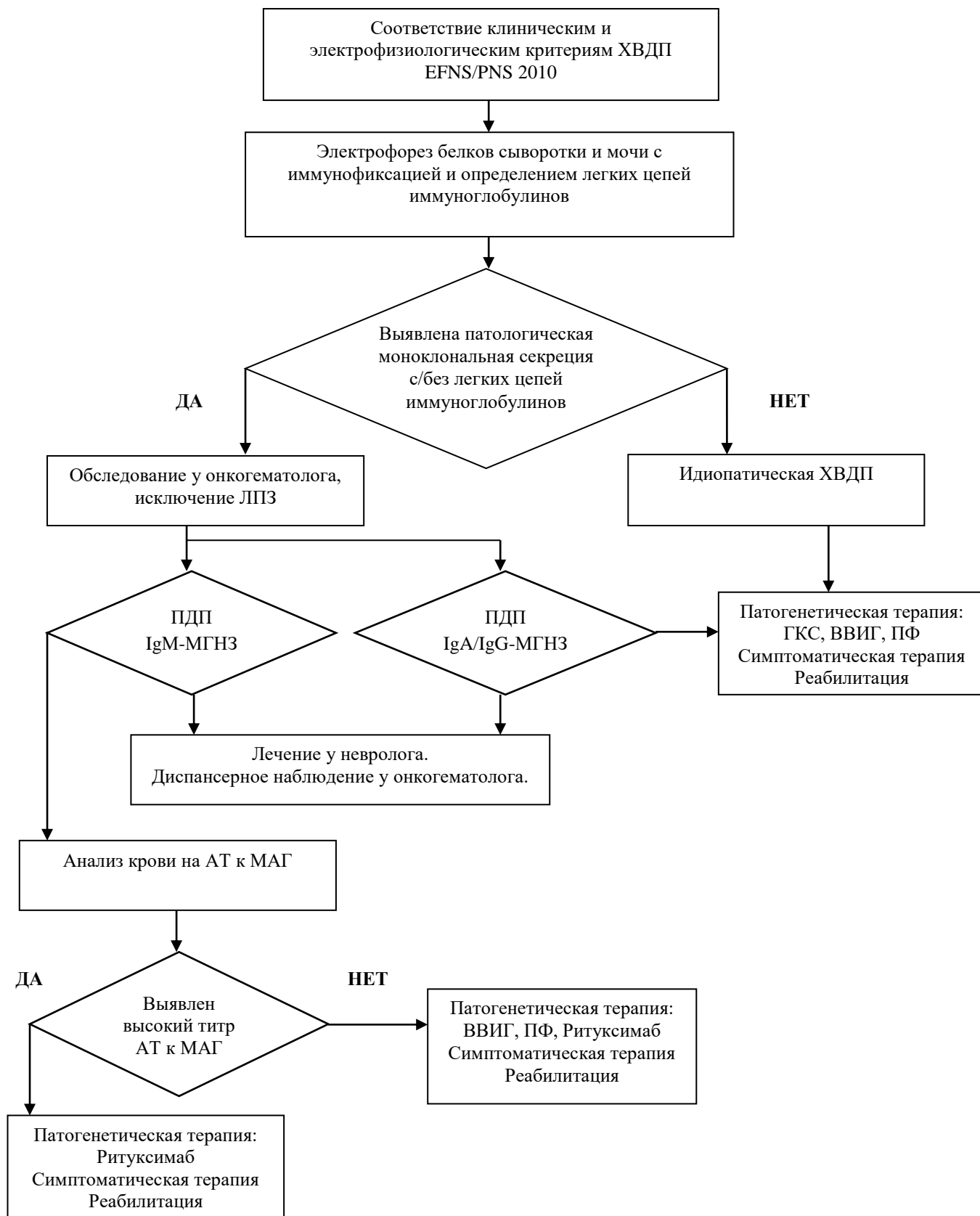
Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение Б. Алгоритм действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Определение и эпидемиология

Парапротеинемическая демиелинизирующая полиневропатия (ПДП) - это приобретенное неврологическое заболевание с диффузным поражением периферических нервов, обусловленное секрецией патологического иммуноглобулина (парапротеина) одним клоном В-лимфоцитов (моноклональная секреция, парапротеинемия, М-градиент).

По данным эпидемиологических исследований, около 3% лиц старше 50 лет в западных странах являются бессимптомными носителями парапротеина. С увеличением возраста частота парапротеинемии возрастает до 7-8%. У большей части пациентов диагностируется моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ). Это состояние, при котором обследование не выявляет признаков текущего лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ). Однако, ежегодно 1-2% случаев МГНЗ трансформируются в ЛПЗ. У 20-25% пациентов с МГНЗ развивается хроническая полиневропатия (ПНП).

Этиология и патогенез

Причины развития МГНЗ неизвестны. Четких провокаторов и факторов риска развития болезни нет. Точные механизмы поражения периферических нервов при МГНЗ также до конца не изучены, однако ряд исследований подтверждает роль иммуноопосредованного повреждения.

Клиническая картина

Симптомы развиваются медленно, в течение более 2 месяцев. Заболевание, как правило, начинается с онемения и слабости в стопах, в дальнейшем возможно распространение по восходящему типу на бедра, туловище и руки. Мышцы лица и жизненно-важные функции (дыхание, глотание) не затрагиваются. Симптомы ПДП обычно представлены относительно симметричным поражением конечностей и включают:

- слабость в конечностях с преобладанием в ногах, снижение тонуса мышц;
- нарушение походки; неустойчивость и нарушение координации движений;
- снижение чувствительности, онемение или покалывание в кистях и стопах.

Возможен болевой синдром, вегетативные нарушения, такие как сухость кожи, отечность, замедленное заживление повреждений кожи.

Диагностика

Диагноз «ПДП, ассоциированная с МГНЗ», устанавливается в случае выявления у пациента с хронической полиневропатией секреции парапротеина. Вторым этапом проводится тщательное обследование у онкогематолога, которое должно исключить ЛПЗ.

Лишь после этого продолжается обследование и лечение у невролога. Для уточнения диагноза и исключения иных причин ПНП могут потребоваться дополнительные обследования: анализы крови, люмбальная пункция, биопсия нерва.

Лечение

Лечение данного заболевания требует комплексного подхода и состоит как из медикаментозной, так и немедикаментозной терапии (физическая и психологическая реабилитация). Для ПДП, ассоциированной с МГНЗ, разработана патогенетическая терапия - лечение, которое направлено на то, чтобы контролировать "патологическую иммунную атаку". Методы патогенетической терапии зависят от класса секретируемого парапротеина:

1. При ПДП, ассоциированных с IgA- или IgG-МГНЗ, используются следующие методы терапии:
 - *Глюкокортикостероидные препараты (ГКС)* назначаются в форме таблеток и/или инфузий. Длительность приема и величина дозы зависят от тяжести симптоматики. Лечение ГКС сопряжено с рядом побочных явлений, частота и выраженность которых индивидуальна – увеличение веса, тошнота, бессонница, раздражительность, обострение язвенной болезни, повышение показателей артериального давления и концентрации глюкозы в крови, снижение плотности костной ткани (остеопения, остеопороз) и др. Требуется регулярный мониторинг и своевременная профилактика развития побочных эффектов терапии.
 - *Препараты внутривенного человеческого иммуноглобулина (ВВИГ)* - высокоэффективны и безопасны. Лечение заключается в ежемесячном курсовом внутривенном введении препарата. В дальнейшем частота введения ВВИГ может варьировать в зависимости от его эффективности. Важно правильно выбрать препарат - для лечения ПДП используются только ВВИГ, содержащие иммуноглобулин IgG 95%. Перед началом лечения необходимо обследование на содержание IgA в крови, что позволит снизить риск развития побочных эффектов ВВИГ.
 - *Высокообъемный плазмаферез* представляет собой процедуру удаления из плазмы крови патогенных антител и восполнение ее стерильными белковыми растворами или донорской плазмой. Процедура включает от 3 до 5 сеансов. Эффект от лечения сохраняется не больше 2 - 4 недель. Такой способ терапии не используется для длительного лечения, а полезен в случае стремительного или тяжелого обострения, либо в качестве дополнительного метода лечения к основному (глюкокортикостероиды).

2. При ПДП, ассоциированной с IgM-МГНЗ, предпочтение отдается ВВИГ и препаратам моноклональных антител (Ритуксимаб).
- *Ритуксимаб* используется при ПДП, ассоциированной с МГНЗ, «off-label», т.е. в инструкции к препарату нет данного заболевания. Тем не менее, его эффективность доказана в крупных сравнительных исследованиях. Ритуксимаб вводится внутривенно по определенной схеме (обычно раз в неделю в течение 1 месяца), при необходимости через полгода курс лечения повторяется.

У некоторых больных, несмотря на своевременно назначенное адекватное лечение, заболевание может прогрессировать и не поддаваться контролю. В таких случаях к лечению добавляют иммунодепрессанты (циклофосфамид, флударабин и др.).

Ни один из известных на сегодняшний день препаратов не излечивает ПДП, ассоциированную с МГНЗ, но позволяет снизить активность болезни, предупредить дальнейшее ухудшение или обострение. Каждый способ лечения имеет свои плюсы и минусы, которые обговариваются с пациентом, учитывая все особенности случая.

Общие рекомендации

- избегать чрезмерных эмоциональных и физических нагрузок,
- соблюдать режим труда и отдыха;
- дозировать инсоляции и тепловые процедуры;
- ограничить прием алкоголя и любых других нейротоксических препаратов;
- соблюдать назначения невролога;
- придерживаться принципов непрерывной реабилитации.

Продолжительность жизни пациентов с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, не отличается от таковой у людей, не имеющих данное заболевание. Крайне важным для прогноза является своевременное назначение лечения, тщательное наблюдение за пациентом и эффектом проводимой терапии.

Приложение Г1. Критерии диагностики ХВДП EFNS/PNS

Название на русском языке: "Рекомендации по диагностике хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии Европейской Федерации Неврологических сообществ/ Общества заболеваний периферических нервов. Первый пересмотр, 2010".

Оригинальное название (если есть): "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. First Revision, 2010".

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society: First Revision // J.Peripher. Nerv. Syst. 2010. Vol. 15. P. 1-9.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): критерии диагностики

Клинические критерии ХВДП	
А. Типичная	Симметричные проксимальная и дистальная мышечная слабость и чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2 месяцев
	Возможно поражение черепных нервов
	Хроническое прогрессирующее, ступенчатое или рецидивирующее течение заболевания
	Отсутствуют или снижены сухожильные рефлексы на руках и ногах
В. Атипичная	Наличие всех признаков типичной ХВДП, но при этом сухожильные рефлексы могут быть живыми на непораженной руке или ноге
	<p>Выделяют 1 из перечисленных вариантов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дистальная форма (приобретенная дистальная демиелинизирующая симметричная полиневропатия, DADS); • асимметричная форма (мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсо-моторная полиневропатия, синдром Льюиса–Самнера, MADSAM); • фокальная форма (вовлечение плечевого или пояснично-крестцового сплетения, либо одного или более периферических нервов на одной руке или ноге); • моторная форма; • сенсорная форма (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию)
Клинические критерии исключения ХВДП	
<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Лайма • Дифтерия • Лекарственно-индуцированные полиневропатии • Наследственная моторно-сенсорная невропатия 1 типа • Выраженные нарушения работы сфинктеров • Мультифокальная моторная невропатия • IgM-моноклональная гаммапатия с высоким титром аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину (анти-МАГ-аутоантител) • Другие причины демиелинизирующей полиневропатии, включая РОEMS-синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию, лимфому с поражением периферической нервной системы, системный амилоидоз 	

Поддерживающие критерии ХВДП	
Исследование	Характеристика
Анализ ликвора	Повышение уровня белка при цитозе меньше 10 лейкоцитов на 1 мм ³ (степень рекомендации А)
МРТ	Повышение МР-сигнала, накопление контраста и/или гипертрофия в области конского хвоста, шейных или пояснично-крестцовых корешков либо плечевого или пояснично-крестцового сплетений (степень рекомендации С)
ЭНМГ-исследование (сенсорное тестирование)	Наличие, по крайней мере, в 1 нерве: <ul style="list-style-type: none"> • нормальной амплитуды S-ответа икроножного нерва при снижении амплитуды S-ответа срединного нерва (исключить карпальный туннельный синдром) или сенсорной порции лучевого нерва; • CPB \leq 80 % нижней границы нормы (или \leq 70 % при амплитуде S-ответа \leq 80 % нижней границы нормы); • нарушения соматосенсорных вызванных потенциалов при отсутствии заболеваний центральной нервной системы
Ответ на специфическую терапию	Объективное клиническое улучшение состояния в ответ на специфическую терапию (степень рекомендации А)
Биопсия нерва	Доказательства демиелинизации и/или ремиелинизации по данным электронной микроскопии или анализа расщепленных нервных волокон
<p><i>Примечание: IgM – иммуноглобулин класса М; POEMS – полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный протеин, кожные изменения; CPB – скорость распространения возбуждения; S-ответ – сенсорный ответ.</i></p>	

Электрофизиологические критерии ХВДП

Тип	Характеристика
<p>I. Достоверный (необходимо наличие одного и более из перечисленных признаков)</p>	<p>a) увеличение дистальной латентности М-ответа при исследовании 2 и более двигательных нервов на $\geq 50\%$ от верхней границы нормы (исключить карпальный туннельный синдром);</p> <p>b) снижение СРВм по двум и более нервам на $\geq 30\%$ от нижней границы нормы;</p> <p>c) увеличение латентности F-волн в 2 и более нервах на $\geq 30\%$ от верхней границы нормы (на $\geq 50\%$, если амплитуда дистального М-ответа $\leq 80\%$ от нижней границы нормы);</p> <p>d) отсутствие F-волн в 2 и более нервах при амплитуде дистального М-ответа, равной $\geq 20\%$ от нижней границы нормы, а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации хотя бы еще в одном нерве;</p> <p>e) частичный моторный блок проведения: снижение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с дистальным на 50% (при амплитуде дистального М-ответа, равной как минимум 20% от нижней границы нормы) в 2 и более нервах, или в 1 нерве при наличии как минимум еще 1-ого признака демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве;</p> <p>f) увеличенная темпоральная дисперсия в 2 и более нервах (увеличение длительности проксимального М-ответа по отношению к дистальному на $\geq 30\%$);</p> <p>g) увеличение длительности дистального М-ответа (интервал между началом 1-го негативного пика и возвращением его к изолинии) при исследовании как минимум 1 нерва (срединный нерв $\geq 6,6$ мс, локтевой $\geq 6,7$ мс, малоберцовый $\geq 7,6$ мс, большеберцовый $\geq 8,8$ мс), а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве.</p>
<p>II. Вероятный</p>	<p>Снижение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с дистальным на $\geq 30\%$, если амплитуда дистального М-ответа $\geq 20\%$ от нижней границы нормы (в 2 нервах), или в 1 нерве при наличии как минимум еще 1-ого признака демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве</p>
<p>III. Возможный</p>	<p>Любой из признаков, перечисленный в критерии I, но выявленный только в 1 нерве</p>

**Приложение Г2. Дифференциальная диагностика ПДП,
ассоциированных с МГНЗ, с полиневропатиями другого генеза**

Заболевание	ЭНМГ	Комментарий
1) Дизиммунные невропатии		
ХВДП	<p>Нет достоверных различий нейрофизиологической картины при ПДП и ХВДП. При ПДП могут регистрироваться особенности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • значительное увеличение латентностей дМ-ответов • редко выявляются БП и дисперсия М-ответов • признаки более грубого вторичного поражения аксонов 	<p>Пациенты с ПДП, ассоциированной с МГНЗ, соответствуют диагностическим критериям ХВДП EFNS/PNS 2010 и не могут быть дифференцированы без проведения электрофореза белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией.</p>
Паранеопластические полиневропатии	<ul style="list-style-type: none"> • нет соответствия нейрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) 	<p>Выявление секреции парапротеина, отсутствие антинейрональных антител (антиHu, Ri, Ma2), общесоматическое обследование, включающее онкопоиск, помогают уточнить диагноз.</p>
2) Хронические полиневропатии при системных заболеваниях		
Саркоидоз	<ul style="list-style-type: none"> • чаще асимметричное поражение аксонов • нет соответствия нейрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) 	<p>При саркоидозе имеется сопутствующая патология легких, кожи, глаз; выявляется не типичное для ПДП вовлечение черепных нервов и ЦНС; парапротеинемия отсутствует.</p>
Поражение периферической нервной системы при лимфоме	<ul style="list-style-type: none"> • чаще асимметричное поражение аксонов • нет соответствия нейрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) 	<p>Выявляются не характерные для ПДП, ассоциированной с МГНЗ, асимметричность симптоматики, сопутствующее поражение ЦНС, вовлечение ЧН, лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе.</p>
ЛПЗ	<ul style="list-style-type: none"> • регистрируется как аксональный, так и демиелинизирующий первичный характер симметричного поражения нервов 	<p>ЛПЗ должно быть исключено у всех пациентов с ПДП при всестороннем обследовании у онкогематолога.</p>
AL-амилоидоз	<ul style="list-style-type: none"> • чаще первично аксональный характер поражения периферических нервов 	<p>Возможна ассоциация с ЛПЗ. Характерна сопутствующая патология почек и дыхательной системы, ЖКТ, сердца, кожи и др. Макроглоссия и периорбитальная пурпура - яркие признаки этого заболевания.</p>

3) Полиневропатии при нарушении метаболизма		
<p>Диабетическая, дефицитарная, диализная ПНП; ПНП при почечной или печеночной недостаточности и т.д.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • первично аксональный тип поражения периферических нервов, • нет соответствия нейрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010). 	<p>Отмечаются не характерные для ПДП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отягощенный анамнез по соматическим болезням • изменения в биохимическом анализе крови, уровнях витаминов, гомоцистеина и т.п. • отсутствие парапротеинемии
4) Токсические полиневропатии		
<p>Алкогольная, лекарственная, химиотерапия-индуцированные ПНП и др.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • первично аксональный тип поражения периферических нервов, • нет соответствия нейрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) 	<p>Отмечаются не характерные для ПДП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отягощенный токсикологический анамнез • применение нейротоксических препаратов в анамнезе • изменение параметров биохимического анализа крови и др. • отсутствие парапротеинемии
5) Наследственные невропатии		
<p>Наследственная моторно-сенсорная невропатия 1 типа (НМСН 1 типа)</p>	<p>Нет достоверных нейрофизиологических различий при НМСН 1 и ПДП, ассоциированной с МГНЗ.</p>	<p>Отмечаются не характерные для ПДП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • замедленное "доброкачественное" течение • отягощенный семейный анамнез • костно-суставные деформации • нормальное содержание белка в ликворе • отсутствие парапротеинемии • отсутствие ответа на патогенетическую терапию
<p>Транстиретиновая семейная амилоидная полиневропатия (ТТР-САП)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • чаще первично аксональный характер поражения периферических нервов • возможно неполное соответствие нейрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) 	<p>Отмечаются не характерные для ПДП симптомы автономной дисфункции, поражения сердца, ЖКТ, почек, глаз, резкое снижение массы тела. Парапротеинемия при ТТР-САП отсутствует.</p>

Болезнь Фабри	<ul style="list-style-type: none"> • первично аксональный характер поражения • преимущественное вовлечение чувствительных волокон 	Выявляются не характерные для ПДП, более ранний дебют, наличие выраженного нейропатического болевого синдрома, сопутствующее поражение ЦНС, сердца, ЖКТ, почек и др. систем, отсутствие парапротеинемии.
---------------	---	--

Примечание: оХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом; ОВДП - острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; ЛПЗ - лимфопролиферативные заболевания; ММН - мультифокальная моторная невропатия; БП - блок проведения; дМ-ответ - дистальный моторный ответ; СРВм - скорость распространения возбуждения по моторным волокнам.