

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., проф. Емельянчик Е.Ю.

Реферат

На тему: «ANCA-васкулит. Патофизиология и клинико-диагностические критерии заболевания.»

Выполнила:

врач-ординатор Волкова В.В.

Волкова В.В.

Красноярск, 2019 г.

30.11.19.
Волкова В.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., проф. Емельянчик Е.Ю.

Реферат

На тему: «ANCA-васкулит. Патофизиология и клинико-диагностические
критерии заболевания.»

Выполнила:
врач-ординатор Волкова В.В.

Красноярск, 2019 г.

Содержание

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
1. Эпидемиология и генетика	6
2. Патопфизиология.....	7
3. Диагностика	9
4. Клиника:	
4.1. Особенности клинического течения гранулематоза с полиангиитом (GPA).....	11
4.2. Особенности клинического течения микроскопического полиангиита (MPA).....	12
4.3. Особенности клинического течения эозинофильного гранулематозом с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса) (EGPA).....	13
4.4. Поражение почек.....	14
5. Заключение	14
Список литературы.....	16
Приложение 1.	

Список сокращений

AAV - Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит

EGPA - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса)

GPA - Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)

IgG - иммуноглобулин G

IgA - иммуноглобулин A

IgM - иммуноглобулин M

MPA - микроскопический полиангиит

MPO - миелопероксидаза

PR3 - пероксидаза-3

ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

Введение

Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулит (AAV) представляет собой группу расстройств, характеризующихся воспалением и разрушением кровеносных сосудов мелкого и среднего калибра и наличием циркулирующих антинейтрофильных антител. Клинические фенотипы заболевания включают гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Редкость ANCA-васкулита, мало известного широкому кругу практикующих врачей, сложность диагностики и ведения этих заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и разнообразием клинических проявлений, на всех этапах требуют привлечения экспертов в области ведения больных с системными васкулитами, как ревматологов, так и врачей других специальностей (нефрологов, специалистов отделения гемодиализа, отоларингологов, офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, невропатологов, хирургов).

Серологическая классификация AAV на протеиназа 3 (PR3)– ANCA и миелопероксидаза (MPO)-ANCA ассоциированные васкулиты коррелирует с рядом характеристик заболевания. AAV имеет склонность к поражению почек, отличаясь агрессивным течением: у более чем 75% пациентов диагностируют быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Причина развития AAV имеет многофакторную природу и зависит от генетики, факторов окружающей среды, ответа иммунной системы. Рандомизированные контролируемые испытания в прошлых двух десятилетиях усовершенствовали терапию AAV и превратили AAV из смертельной болезни в хроническую болезнь с рецидивирующим течением.

Наиболее широко используется система классификации для системного васкулита, выделенная в 2012 году Международной консенсусной

конференцией Chapel Hill (CHCC), которая подразделяет васкулит в зависимости от калибра поражаемого сосуда (Таблица 1).

Таблица 1. Классификация системных васкулитов.

Калибр сосуда	Нозологическая форма
Васкулит мелких сосудов	• Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) – ассоциированный васкулит (AAV) - Микроскопический полиангиит (МРА) - Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) (GPA) - Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса) (EGPA)
	• Васкулит, ассоциированный с иммунными комплексами - Заболевание антигломерулярной базальной мембраны - Криоглобулинемический васкулит - Иммуноглобулин А – ассоциированный васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха) - Уртикарный васкулит с гипокомплементемией (анти-C1q васкулит)
Васкулит сосудов среднего калибра	• Узелковый полиартериит
	• Болезнь Кавасаки
Васкулит сосудов крупного калибра	• Аортоартереит Такаясу
	• Гигантоклеточный артериит
Васкулит сосудов различного калибра	• Болезнь Бехчета
	• Синдром Когана

AAV делится на 3 основные клинических формы: гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит и эозинофильный

гранулематоз с полиангиитом. Каждый из них обычно связан с циркулирующими ANCA, с основными антигенами-мишенями, идентифицированными как протеиназа 3 (PR3) и миелопероксидаза (MPO). Из текущих на сегодняшний день вопросов в изучении AAV является определение болезни, основанное на клинических фенотипах (GPA против MPA), потому что существует значительное совпадение клинических признаков между этими двумя формами. Было предложено классифицировать AAV в соответствии со спецификой ANCA (PR3-ANCA или MPO-ANCA). Частота рецидивов (выше при PR3-ANCA) и клинические результаты (смертность выше при MPO-ANCA) более ассоциированы со спецификой ANCA, чем с клиническим фенотипом. СНСС 2012 выступает за добавление префикса к клиническому фенотипу AAV (например, PR3-ANCA GPA или MPO-ANCA GPA). В настоящее время проводится сбор данных для разработки новых диагностических критериев и обновления классификации по системному васкулиту.

1. Эпидемиология и генетика

AAV является редким заболеванием с заболеваемостью около 20 случаев на миллион населения в год (2,4 на миллион детского населения) с небольшим преобладанием поражения мальчиков по сравнению с девочками. Заболеваемость увеличивается с возрастом с пиком в 60-70 лет, чаще у представителей европеоидной и азиатской рас. Есть заметные географические различия, GPA-васкулит встречается чаще в Северной Европе и Австралии, тогда как MPA-васкулит больше распространен в Южной Европе и Азии. К факторам риска относится носительство *Staphylococcus aureus*, факторы окружающей среды, включающие воздействие кремнезема, углеводов, а также пестицидов и лекарств.

Семейные формы AAV были описаны, но встречаются редко. Два исследования геномных ассоциаций в европейских и североамериканских популяциях выявили очаги восприимчивости к заболеванию AAV. GPA-васкулит связан с однонуклеотидным полиморфизмом в HLA-DP, PRTN3

(кодирующий PR3) и SERPINA1 (кодирующий α 1-антитрипсин, протеазу, действующую в качестве основного ингибитора PR3). Напротив, МРА- васкулит связан с полиморфизмом HLA-DQ. Стоит отметить, что сила этих генетических ассоциаций более выражено к специфике ANCA-антител (PR3-ANCA или MPO-ANCA), чем к клиническому фенотипу васкулита (GPA или МРА).

2. Патофизиология

ANCA являются аутоантителами, направленные против цитоплазматического антигена первичных гранул нейтрофилов и лизосом моноцитов. Нейтрофильные гранулы содержат ряд белков, включающих лизоцим, миелопероксидазу (MPO), нейтральные сериновые протеиназы (PR3, эластаза и катепсин G) и кислотные гидролазы (катепсин B и D). Аутоантитела могут продуцироваться против любого из этих белков, но клинически значима выработка антител против MPO и PR3. Во время активной стадии заболевания, как правило, антитела представлены иммуноглобулинами G (IgG), но также описаны случаи продукции других классов иммуноглобулинов (IgM и IgA). Международный консенсус 2017 по диагностике ANCA-антител рекомендует первоначальное тестирование при подозрении на AAV с иммуноанализом именно на PR3-ANCA и MPO-ANCA, так как встречаются чаще остальных вариантов. Эти два варианта возможно обнаружить при таких хронических инфекциях, как эндокардит, туберкулез, ВИЧ, гепатит C и бартонеллез. Наличие как анти-MPO, так и анти-PR3-антител у одного и того же пациента встречается очень редко и наводит на мысль о лекарственно-индуцированном васкулите.

На сегодняшний день остается неясным механизм, почему могут продуцироваться аутоантитела к нейтрофильным антигенам, так как и MPO и PR3 изолированы от иммунной системы в первичных гранулах, и после дегрануляции в местах повреждения тканей быстро устраняются специфическими ингибиторами (α 1-антитрипсин и церулоплазмин). Нарушение клиренса фрагментов апоптотических нейтрофилов может

привести к длительному воздействию этих антигенов на иммунную систему. Инфекционные агенты также могут запускать аутоиммунный процесс путем молекулярной мимикрии, в которой антитела к микробным антигенам перекрестно реагируют с нейтрофильными антигенами, или путем выработки антител к компонентам системы комплемента с последующей аутоиммунизацией на эти антикомплементарные антитела против PR3.

Нейтрофилы при васкулите имеют ведущую роль в повреждении сосудов. В ответ на инфекцию или воспаление нейтрофилы подвергаются воздействию воспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1), липополисахаридов и комплемента C5a, что вызывает миграцию MPO и PR3 от первичных гранул до поверхности нейтрофилов. В этом состоянии ANCA уже могут связываться с этими аутоантигенами на поверхность клетки, в результате чего происходит клеточная активация. Активированные нейтрофилы вступают в каскад выраженной адгезии и связываются с эндотелием сосудов. Нейтрофильная дегрануляция приводит к выделению реактивного кислорода и протеаз в области сосуда, опосредованно атакуя ткань эндотелия. Активированные нейтрофилы при этом также подвергаются апоптозу, формируя внеклеточные сетки-ловушки, содержащие захваченный MPO, PR3 и компоненты комплемента. Подобные сетки могут стать причиной прямого повреждения эндотелия, передавая MPO и PR3 дендритным клеткам в стенке сосудов для презентации антигена и активации альтернативного пути комплемента. Хемокины, тканевые отложения PR3 и MPO приводят к привлечению аутореактивных Т-клеток и моноцитов, увеличивая повреждение тканей (рис. 1).

Ряд авторов в патогенезе ANCA-ассоциированных васкулитов отводят центральную роль активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, взаимодействию C5a и C5aR, приводящему к дегрануляции нейтрофилов. Как известно, C5a, C3a, C4a компоненты комплемента являются провоспалительными факторами (хематтрактанты, активаторы продукции цитокинов, индукторы окислительного взрыва,

дегрануляции клеток). Анти-MPO и анти-PR3, активация комплемента по альтернативному пути повреждают эндотелий сосудов преимущественно мелкого калибра.

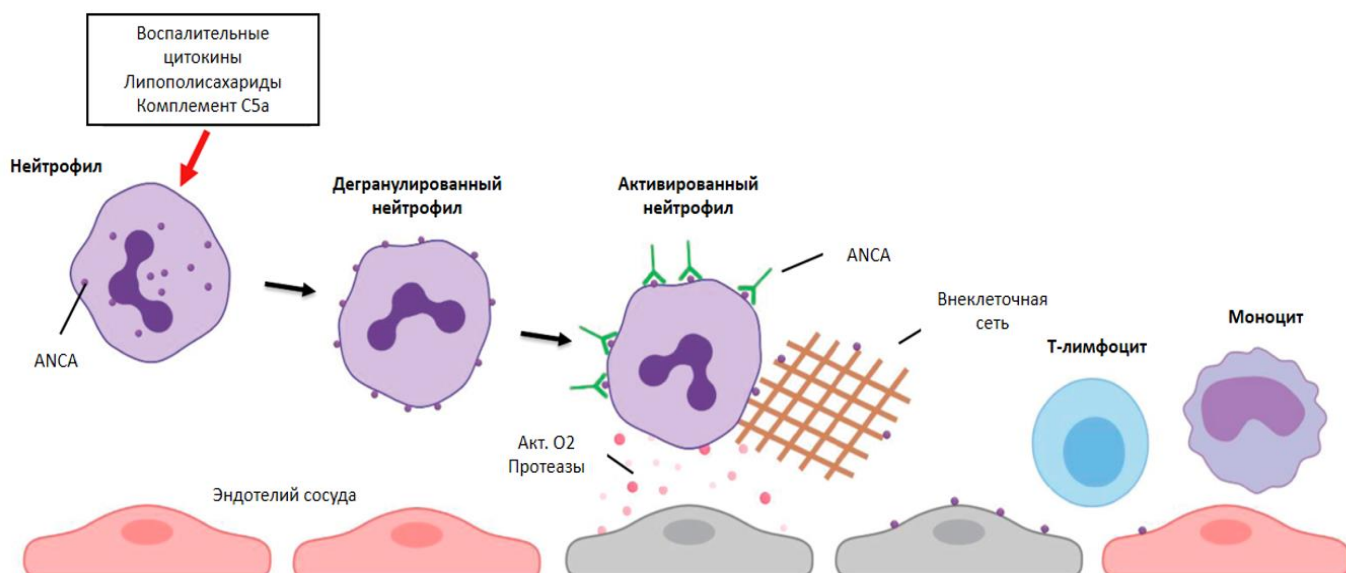


Рисунок 1. Патофизиологический механизм ангиита при ANCA-ассоциированном васкулите.

3. Диагностика

Решающее значение в диагностике ANCA-васкулита принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов (Таблица 2). Требуется целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах при КТ и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.

Таблица 2. Классификационные критерии ANCA-ассоциированного васкулита.

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз с	1. Воспаление носа и	Язвы в полости рта; гнойные или

полиангиитом (Вегенера)	полости рта	кровянистые выделения из носа.
	2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	3. Изменения мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.
	Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.	
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа- Строс)	1. Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе.
	2. Эозинофилия	Эозинофилия > 10% от общего количества лейкоцитов.
	3. Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
	4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.
	5. Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения.
	6. Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве.
	Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.	
Микроскопический полиангиит	Классификационные критерии не разработаны.	

Основное значение в диагностике имеет определение в сыворотке крови ANCA методом непрямой иммунофлуоресценции (с использованием

нейтрофилов здоровых доноров, фиксированных этанолом) или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к PR3 или МРО. Характерно увеличение СОЭ, концентрации СРБ, нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз. ANCA с цитоплазматическим типом иммунофлуоресцентного свечения или антитела к PR3 высокочувствительны и специфичны для гранулематоза Вегенера. ANCA с перинуклеарным типом свечения обнаруживают у 70 % больных с эозинофильным гранулематозным полиангиитом, но не всегда со специфичностью к МРО. При микроскопическом полиангиите и идиопатическом быстро прогрессирующем гломерулонефрите примерно с одинаковой частотой обнаруживают антитела к PR3 и к МРО. ANCA, являясь важным диагностическим маркером, имеют невысокую ценность для мониторингирования активности заболевания, поскольку могут присутствовать в сыворотке крови даже во время полной клинической ремиссии заболевания.

Подчеркивается, что значение ANCA как предиктора рецидива спорно и окончательно не определено, отрицательные результаты тестов на ANCA не исключают наличие активной фазы заболевания. Определение ANCA должны выполнять аккредитованные лаборатории. Необходима регулярная комплексная клиническая оценка состояния пациента, для которой предложено использовать такие высокоинформативные клинические инструменты, как Бирмингемский индекс клинической активности СВ (BVAS – Приложение 1.), индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index), степени заболевания (Disease Extent Index) и 5 факторов прогноза (Five Factor Score).

4. Клиника

4.1. Особенности клинического течения гранулематоза с полиангиитом (GPA).

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера – системный васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением и некротизирующим

васкулитом с поражением мелких и средних сосудов, протекает в 50–70% с гломерулонефритом, повышением анти-PR3 или анти-MPO. При васкулите Вегенера поражаются сосуды мелкого и среднего калибра. Этот васкулит чаще встречается в подростковом возрасте.

Клинические проявления васкулита Вегенера включают: признаки гранулематозного поражения слизистых оболочек носо- и ротоглотки, пансинусит, кровянисто-гнойные выделения из носа, перфорацию перегородки носа, язвенный стоматит, гематурию, протеинурию или быстро прогрессирующий гломерулонефрит с почечной недостаточностью, поражение трахеи, бронхов и легких (кашель, кровохарканье, пневмонии, плевриты), конъюнктивит, кератит, увеит, симптом «красных глаз», лихорадку, редко нейропатии и мононевриты.

Диагноз возможно заподозрить при поражении почек с гистопатологией сосудов, сопутствующего морфологического исследования биоптатов почки и вовлечение в процесс респираторного тракта.

4.2. Особенности клинического течения микроскопического полиангиита (МРА).

У более чем половины больных с полиангиитом заболевание проявляется в виде тяжёлого лёгочно-почечного синдрома. Как правило, при МРА наблюдают острое начало и более агрессивное течение по сравнению с другими формами. Так как для данного фенотипа не характерно образование гранулем, для МРА не свойственны подскладочный ларингит, седловидная деформация носа, периорбитальные гранулёмы.

Патология легких при МРА представлена некротизирующим альвеолитом. При рентгенологическом обследовании выявляют инфильтраты без распада, часто с реакцией плевры. Поражение легких протекает тяжело (особенно при наличии анти-PR3), у половины больных осложняется легочным кровотечением, что в каждом втором случае становится

фатальным. При МРА с гиперпродукцией антител к МРО описаны случаи фиброзирующего альвеолита.

Поражение кожи характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже сетчатым ливедо, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей.

Для поражения глаз свойственно развитие склерита и эписклерита. Поражение периферической нервной системы проявляется асимметричными множественными мононевритами.

Поражение ЖКТ характеризуется болями в животе, диареей, иногда кровотечением вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника.

4.3. Особенности клинического течения эозинофильного гранулематозом с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса) (EGPA).

Клиническое развитие EGPA подразделяют на 3 стадии, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет. Для первого этапа свойственно постепенное развитие симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена.

На второй стадии присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что часто сочетается с периферической эозинофилией более 10%.

Третья стадия EGPA характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита. Поражение легких характеризуется мигрирующими инфильтратами (эозинофильная пневмония) или узлами без полостей распада. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

Поражение сердца при EGPA проявляется разнообразной патологией (перикардит, эндомиокардит, коронарит, сердечная недостаточность,

нарушения ритма и проводимости) и становится причиной летального исхода у 50% пациентов.

Поражение кожи характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями.

Поражение периферической нервной системы наблюдается чаще и характеризуется асимметричным сенсорномоторным множественным мононевритом. Васкулит других органов и систем встречается реже.

4.4. Поражение почек.

Для данной группы васкулитов общим характерно поражение почек со схожим патогенезом и тяжестью течения. К отличительным особенностям клинического течения ANCA-ассоциированного поражения почек относят:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита;
- склонность к быстро прогрессирующему течению со снижением СКФ более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев;
- умеренная артериальная гипертензия;
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки.

ANCA-ассоциированное поражение почек может проявляться бессимптомной протеинурией и микрогематурией (редко макрогематурией) и быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Не свойственно развитие нефротического синдрома или злокачественной артериальной гипертензии. Наиболее часто гломерулонефрит развивается при наличии анти-MPA, но особенно тяжело протекает нефрит при наличии антител к PR3.

5. Заключение

В настоящее время ANCA-васкулит является контролируемым, но неизлечимым заболеванием и часто имеет отдаленные последствия, требующие продолжительного комплексного лечения цитостатиками.

Общеизвестно, что хорошо информированные пациенты имеют лучшие результаты лечения. Для ANCA-васкулита свойственны рецидивы, важное значение имеет их ранняя диагностика. Осведомленный об особенностях своего заболевания пациент способен лучше распознать первые признаки рецидива.

Прогноз ANCA-ассоциированного системного васкулита у детей во многом определяется степенью активности, тяжестью гломерулонефрита и острого повреждения почек, рефрактерностью к терапии. Многие пациенты впоследствии нуждаются в заместительной почечной терапии диализом и методом трансплантации почки. Летальные исходы у пациентов с ANCA-васкулитом возможны по причине легочных и кишечных кровотечений, почечной недостаточности, инфекционных осложнений.

Список литературы

1. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Geetha D., Jefferson A. American Journal of Kidney Diseases. 2019. ISSN: 0272-6386.
2. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, models, and preclinical testing. Hutton H.L., Holdsworth S.R., Kitching A.R. Seminars in Nephrology. 2017; 37(5). P. 418-435.
3. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016.
4. ANCA-ассоциированный васкулита у детей. Савенкова Н.Д. Нефрология. 2014. Том 18. №3. с. 16-23.
5. Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых. Румянцев А.Г. Гематология. 2016. № 5 (122). с. 6–14.
6. Клинические рекомендации по диагностике лечению системных васкулитов. Ассоциация ревматологов России. 2013. 28 с.

Бирмингемский индекс клинической активности СВ.

1. Системные проявления: Балл ☐ 1. Миалгии/ артралгии/ артрит 1 ☐ 2. Лихорадка (<38.5°C) 1 ☐ 3. Лихорадка (>38.5°C) 2 ☐ 4. Потеря массы тела (<2 кг) 2 ☐ 5. Потеря массы тела (>2 кг) 3 максимально: 3	2. Кожные покровы: Балл ☐ 1. Пурпура/ другой васкулит кожи 2 ☐ 2. Язвы 4 ☐ 3. Гангрена 6 ☐ 4. Множественные гангрены пальцев 6 максимально: 6
3. Слизистые оболочки/ глаза: Балл ☐ 1. Язвы полости рта 1 ☐ 2. Язвы половых органов 1 ☐ 3. Конъюнктивит 1 ☐ 4. Эписклерит/ склерит 2 ☐ 5. Увеит 6 ☐ 6. Отек/ геморрагии сетчатки 6 ☐ 7. Ретро- орбитальная гранулема 6 максимально: 6	4. ЛОР- органы: Балл ☐ 1. Выделения/затруд. нос. дыхания 2 ☐ 2. Синусит 2 ☐ 3. Носовое кровотечение 4 ☐ 4. Кровяные корочки в носу 4 ☐ 5. Выделения из ушей 4 ☐ 6. Средний отит 4 ☐ 7. Глухота 6 ☐ 8. Охриплость/ ларингит 2 ☐ 9. Стеноз гортани 6 максимально: 6
5. Легкие: Балл ☐ 1. Одышка/ астма 2 ☐ 2. Узелки или фиброз 2 ☐ 3. Инфильтрат 4 ☐ 4. Кровохаркание 4 ☐ 5. Плевральный выпот/ плеврит 4 ☐ 6. Легочное кровотечение 6 максимально: 6	6. Сердечно- сосудистая система: Балл ☐ 1. Шумы 2 ☐ 2. Отсутствие пульса 4 ☐ 3. Аортальная недостаточность 4 ☐ 4. Перикардит 4 ☐ 5. ОИМ 6 ☐ 6. НК/ кардиомиопатия 6 максимально: 6
7. Желудочно- кишечный тракт Балл ☐ 1. Боль в животе 3 ☐ 2. Кровавая диарея 6 ☐ 3. Инфаркт кишечника 9 ☐ 4. Панкреатит/перфорация ж.п. 9 максимально: 9	8. Почки Балл ☐ 1. Диастолическое АД> 90 мм.рт.ст. 4 ☐ 2. Протеинурия (>1г или > 0.2 г/с) 4 ☐ 3. Гематурия (>1эп.или>0.2эп./мл) 8 ☐ 4. Креатинин 125-249 мкмоль/л 8 ☐ 5. Креатинин 250-499 мкмоль/л 10 ☐ 6. Креатинин > 500 мкмоль/л 12 ☐ 7. Быстропрогрессирующий ГН* 12 максимально: 12
9. Нервная система Балл ☐ 1. Органич.нарушения, деменция 3 ☐ 2. Периферическая нейропатия 6 ☐ 3. Множеств. двигат. мононеврит 9 ☐ 4. Судороги 9 ☐ 5. Инсульт 9 ☐ 6. Поражение спинного мозга 9 максимально: 9	Общая максимально возможная сумма баллов: 63

* Быстропрогрессирующий гломерулонефрит- характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев.