



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Glomerulonefrita cronică la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN - 215**

*Chișinău 2017*

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
din 29.12.2016, proces verbal nr.4**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 74 din 06.02.2017  
„Cu privire la elaborarea Protocolului clinic național „Glomerulonefrita cronică la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

**Angela Ciuntu** d.ș.m., conferențiar universitar Departament Pediatrie a USMF  
„Nicolae Testemițanu”.

**Valentin Țurea** d.h.ș.m., profesor universitar Departamentul Pediatrie USMF  
„N.Testemițanu”, șef clinică Hematologie și Nefrologie pediatrică

**Svetlana Beniș** d.ș.m., conferențiar universitar, Departament Pediatrie a USMF  
„Nicolae Testemițanu”.

**Valeriu Gavriluța** medic pediatru-nefrolog, șef secție Nefrologie IMSP IMșiC

**Recenzenți oficiali:**

**Victor Ghicavii** Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu"

**Ghenadii Curocichin** Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Valentin Gudumac** Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Vladislav Zara** Agenția Medicamentului și Dispozitivelor medicale

**Maria Cumpănă** Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

**Diana Grosu-Axenti** Compania Națională de Asigurări în Medicină

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b>	<b>5</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b>	<b>5</b>
<b>A. 1. Diagnosticul: Glomerulonefrită</b>	<b>5</b>
<b>A. 2. Codul maladiei (CIM 10)</b>	<b>5</b>
<b>A. 3. Utilizatori</b>	<b>5</b>
<b>A. 4. Obiectivele protocolului</b>	<b>6</b>
<b>A. 5. Data elaborării protocolului: iunie 2016</b>	<b>6</b>
<b>A. 6. Data următoarei revizuirii: iunie 2018</b>	<b>6</b>
<b>A. 7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:</b>	<b>6</b>
<b>A. 8. Definițiile folosite în document</b>	<b>7</b>
<b>A. 9. Informația epidemiologică</b>	<b>8</b>
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>	<b>9</b>
<b>B. 1. Nivel de asistență medicală primară</b>	<b>9</b>
<b>B. 2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (pediatru, nefrolog-pediatru)</b>	<b>9</b>
<b>B. 3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată</b>	<b>10</b>
<b>C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ</b>	<b>12</b>
<b>C. 1. 1. Algoritmul general de conduită al pacientului cu GN</b>	<b>12</b>
<b>C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b>	<b>13</b>
<b>C. 2. 1. Clasificarea</b>	<b>13</b>
<b>C. 2. 2. Conduita pacientului cu GNC</b>	<b>16</b>
<b>C. 2.2.1. Noțiuni generale</b>	<b>16</b>
<b>C. 2.2.2. Sindromul nefritic cronic</b>	<b>16</b>
<b>C. 2.2.3. Sindromul nefrotic</b>	<b>17</b>
<b>C. 2.2.4. Tabloul clinic al diferitor variante morfologice a GNC</b>	<b>19</b>
<b>C. 2.2.5. Investigații paraclinice</b>	<b>22</b>
<b>C. 2.2.6. Diagnostic diferențial</b>	<b>23</b>
<b>C. 2.2.7. Criterii de evaluare a pacienților</b>	<b>25</b>
<b>C. 2.2.8. Tratamentul</b>	<b>25</b>
<b>C. 2. 3. Supravegherea pacienților</b>	<b>31</b>
<b>C. 2. 4. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)</b>	<b>31</b>
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>	<b>31</b>
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>	<b>34</b>
<b>ANEXE</b>	<b>35</b>
<b>Anexa 1. Informație pentru pacient cu glomerulonefrită</b>	<b>35</b>
<b>Anexa 2. Viteza de filtrație glomerulară</b>	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>37</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	Alanin-aminotransferaza
AMP	Asistența medicală primară
ARA	Antagoniștii receptorilor angiotenzinei II
AgHBs	Antigen HBs
ASG	Antihialuronidaza
ASL	Antistreptolizina
AST	Aspartat-aminotransferaza
AȘM	Academia de Științe a Moldovei
BDD	Boala depozitelor dense
CCE	Clearance-ul creatininei endogene
CMF	Centrul medicilor de familie
C3	Complement C3
CIC	Complecxe imunocirculante
CT	Compiuter tomografie
ECG	Electrocardiograma
FGDS	Fibrogastroduodenoscopia
GNA	Glomerulonefrita acută
GC	Glucocorticosteroizi
GN	Glomerulonefrită
GNC	Glomerulonefrită cronică
GNRP	Glomerulonefrită rapid progresivă
GSFS	Glomeruloscleroză focal-segmentară
GNMP	Glomerulonefrită membrano-proliferativă
GNMzP	Glomerulonefrită mezangio-proliferativă
GNM	Glomerulonefrita membranoasă
HTA	Hipertenzie arterială
HVC	Hepatita Virală C
IEC	Inhibitori ai enzimei de conversie
IMșiC	Institutul Mamei și Copilului
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
I/v	Intravenos
LRA	Leziune renală acută
LES	Lupus Eritematos Sistemic
BCR	Boală cronică renală
MP	Metilprednisolon
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
PBR	Puncție biopsie renală
RFG	Rata filtratiei glomerulare
SMSA	Serviciul Medical Specializat Ambulator
SN	Sindrom nefrotic
SNC	Sindrom nefrotic congenital
SNSD	Sindrom nefrotic steroiddependent
SNSR	Sindrom nefrotic steroidrezistent
SNSS	Sindrom nefrotic steroidsensibil
SNSM	Sindrom nefrotic cu schimbări minimale
USG	Ultrasonografie
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din colaboratorii Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și reprezentanții secției Nefrologie pediatrică a IMSP IMȘIC.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu sursele științifice contemporane privind conduita pacientului în glomerulonefrita. Recomandările și algoritmi expuși corespund principiilor medicinei bazate pe dovezi și vor servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A. 1. Diagnosticul: Glomerulonefrită

#### *Exemple de diagnostic clinic:*

1. Glomerulonefrita cronică, forma nefrotică, steroiddependentă în acutizare, funcția rinichilor păstrată. Varianta morfologică: schimbări minimale în glomerule.
2. Glomerulonefrită cronică forma mixtă (SN steroiddependent, glomeruloscleroză focal-segmentară), evoluție recidivantă, acutizare, funcția rinichilor păstrată.

### A. 2. Codul maladiei (CIM 10)

- **Sindromul nefritic cu evoluție rapidă și progresivă – N 01**
- **Sindromul nefritic cronic – N 03**
- **Sindromul nefrotic – N 04**

### A. 3. Utilizatori

- Medici de familie, asistente medicale a medicilor de familie;
- Instituțiile/secțiile consultative (medici nefrologi-pediatri);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, nefrologi-pediatri);
- Secțiile de pediatrie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale (nefrologi-pediatri, pediatri, reanimatologi);
- Secțiile de pediatrie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor republicane (nefrologi-pediatri, reanimatologi).

**Notă:** Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

#### A. 4. Obiectivele protocolului

1. A spori calitatea examinărilor clinice și paraclinice a pacienților cu GNC.
2. A îmbunătăți tratamentul pacienților cu GNC.
3. A reduce rata complicațiilor prin BCR la pacienții cu GNC.

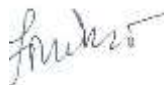



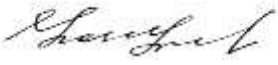
**A. 5. Data elaborării protocolului:** 2017

**A. 6. Data următoarei revizuirii:** 2019

**A. 7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția deținută
Dr. Angela Ciuntu	Medic pediatru-nefrolog, doctor în științe medicale, conferențiar universitar Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Valentin Țurea,	Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef clinică Hematologie și Nefrologie pediatrică Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”.
Dr. Beniș Svetlana	Medic pediatru-nefrolog, doctor în științe medicale, conferențiar universitar Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Valeriu Gavriluța	Medic pediatru-nefrolog, șef secție Nefrologie IMSP IMȘIC

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:**

Denumirea instituției	Semnătura
Comisia științifico-metodică de profil „Pediatrie”	
Agencia Medicamentului	
Consiliul de experți al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

## A. 8. Definițiile folosite în document

**Glomerulonefritele primare (GN)** prezintă o grupă heterogenă de afecțiuni patologice declanșate, în principal, de dereglări imunologice cu semne clinico-morfologice inflamatorii a glomerulilor.

**Glomerulonefritele cronice (GNC)** – grup de maladii renale cu afectarea glomerulilor cu etiologie, patogenie, manifestări clinice, morfologice, evoluție și prognostic diferit.

**Sindrom nefrotic (SN)** este diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive ( $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  sau raportul proteină: creatinină în urină  $> 2,0 \text{ mg/mg}$ ) și hipoalbuminemiei ( $< 25 \text{ mg/l}$ ).

- **Remisiune completă** se constată în cazul rezoluției edemelor, normalizării albuminei serice până la  $35 \text{ g/l}$  și reducerii proteinuriei cu  $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{oră}$  ( $100 \text{ mg/m}^2/24 \text{ ore}$ ) în 3 analize de urină consecutive.
- **Remisiune parțială** – rezoluția edemelor, creșterea concentrației albuminei serice  $>$  cu  $25 \text{ g/l}$  și persistența proteinuriei între  $4$  și  $40 \text{ mg/m}^2/\text{oră}$ .  
Se consideră că în cazul proteinuriei până la  $40 \text{ mg/m}^2/\text{oră}$  efectul lipsește.
- **Recăderea (recidiva)** este definită ca o recurență a proteinuriei masive ( $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  sau raportul proteină: creatinină în urină  $> 2,0 \text{ mg/mg}$  sau albuminurie  $> 2+$  pe parcursul a 3 zile consecutive; de regulă cu recurența edemelor.
- **Recidive frecvente:** 2 sau mai multe recurențe pe parcursul a 6 luni de la răspunsul inițial sau 4 sau mai multe recidive în decurs de 1 an.
- **Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS)** normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete.
- **Sindromul nefrotic steroid-dependent** – apariția recidivei în timpul micșorării dozei sau după 2 săptămâni de anulare a prednisolonului.
- **Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR)** se determină în cazul menținerii proteinuriei până la nivelul  $< 3 \text{ g/l}$  pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de  $2 \text{ mg/kg}/24 \text{ ore}$  (nu mai mult de  $80 \text{ mg}/24 \text{ ore}$ ) și efectuarea ulterioară a pulsterapieii cu prednisoloni –  $20-30 \text{ mg/kg}/24 \text{ ore}$  N 3 (dar nu mai mult de  $1 \text{ g}$  pe parcursul unei cure).

**Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS)** este o boală glomerulară cu un tablou histologic ce se caracterizează printr-un proces de glomeruloscleroză care cuprinde numai o porțiune din glomerul (leziune segmentară) și numai o parte din glomerule (leziune focala).

**Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP)** este o boală glomerulară, ce se caracterizează: din punct de vedere histologic – prin proliferarea celulelor mezangiale, expansiunea celulelor și matricei mezangiale în spațiile subendoteliale și îngroșarea peretelui capilarelor glomerulare, asociind adesea depozite de complexe imune sau nonimune și complement; iar din punct de vedere patogenic – prin scăderea persistentă a nivelului complementului seric și clinic prin sindrom nefrotic, hematurie microscopică sau macroscopică, hipertensiune arterială și evoluție progresivă spre (BCR).

**Nefropatia cu IgA** reprezintă o patologie glomerulară, caracterizată prin prezența depozitelor mezangiale de imunoglobuline, majoritatea fiind din clasa IgA.

**Glomerulonefrita membranoasă (GNM)** termenul de nefropatie membranoasă definește un grup de afecțiuni glomerulare manifestate, caracterizate morfologic prin îngroșarea difuză și uniformă a membranei bazale glomerulare și prin depozite imune localizate subepitelial, în absența proliferării celulare sau a modificărilor inflamatorii glomerulare.

**Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP)** este o entitate clinico-patologică care se caracterizează printr-o pierdere rapidă a funcțiilor renale – de la câteva săptămâni până la 12 luni – cu afectarea extensivă a glomerulelor cu semiluni (cu implicarea a mai mult de 50% din glomerule).

**Recomandabil:** nu poartă un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

## A. 9. Informația epidemiologică

Conform studiilor NAPRTCS incidența glomerulonefritei la copii este în continuă creștere și constituie 14,0%. Studii au raportat, că prevalența GNC ca cauză a BCR în India, Asia de Sud, America Latină, Aria Caraibilor, Africa de Sud constituie de la 30-60 %.

Datele registrului ESPN/ERA-EDTA demonstrează că BCR terminală cauzată de glomerulonefrită în Europa constituie 15%, comparativ cu cercetările efectuate în Japonia (22%), în Australia și Noua Zeelandă, după datele (ANZDATA) constituit -29 %.

Conform studiului PodoNet Consortium (2014) glomerulonefrita ca factor cauzal al BCR la copii constituie 5-14 % și 15-29 % în cazul BCR terminale. Conform rezultatelor studiului PodoNet Consortium 64 % copii prezintă SNSR în primii 5 ani de viață, 6 % – sindrom nefrotic congenital, 17 % – modificări extrarenale. Conform studiului dat cea mai frecventă cauză de SNSR constituie GSFS (56%), schimbări minimale în glomerule (21%) și GN mezangioproliferativă (12%).

Este demonstrat că aproximativ 80% din toate formele de sindrom nefrotic (SN) la copil au aspect de (schimbări minimale în glomerule, iar 20% reprezintă glomerulonefritele cronice și afecțiunile renale dobândite de etiologie deseori necunoscută.

Conform datelor selectate din literatura de specialitate, în prezent incidența anuală a sindromului nefrotic idiopatic (SNI) la copiii în vârstă de până la 16 ani constituie: în țările europene și SUA – 3 cazuri la 100 000, iar prevalența cumulativă – 16/100 000 copii. În baza unui vast material s-a demonstrat că la copiii asiatici care locuiesc în nordul Marii Britanii frecvența medie a GN pe perioada unui an constituie 7,4 cazuri, pe când la copiii din Asia de Sud – 1,6 cazuri la 100 000 copii. Incidența SN în Noua Zelandă este de aproximativ 20 cazuri la 1 mln. copii sub vârsta de 15 ani.

Glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP) – constituie 5% din cazurile de SN la copil. Glomerulonefrita membranoasa se întâlnește în 1% de cazuri.



## B. PARTEA GENERALĂ

### B. 1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Diagnosticul</b>		
Diagnosticul preliminar al GN <b>C.2.2.1. – C.2.2.6.</b>	Diagnosticarea precoce a GN permite inițierea tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a procesului de sclerozare a parenchimului renal “smochină uscată”, cu instalarea progresivă a BCR.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Anamneza (casetele 9, 10);</li><li>Examenul obiectiv (casetele 11-15, 17- 20, 22);</li><li>Examenul de laborator (tabelul 1, casetele 13, 14, 18, 21, 23):<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Analiza generală a sângelui;</li><li>✓ sumarul urinei;</li></ul></li><li>Diagnostic diferențial (tabelul 2, caseta 24, algoritmul C.1.1);</li></ul> <b>La necesitate:</b> (tabelul 1): <ul style="list-style-type: none"><li>✓ proba Neciporencu;</li></ul>
Deciderea consultației specialiștilor și/sau spitalizării <b>C.2.2.4.-C.2.2.7.</b>		<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Toți copii suspecți la GN necesită consultația medicului nefrolog-pediatru (caseta 25);</li><li>Evaluarea criteriilor de spitalizare la nivelul raional, republican (casetele 25, 26, algoritmul C.1.1)</li></ul>
<b>2. Tratamentul</b>		
Tratament simptomatic <b>C.2.2.8.</b>	Tratamentul se indică cu scop de înlăturare a focarului de infecție și prevenire a complicațiilor.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Tratamentul se va iniția în secțiile raionale (caseta 28, algoritmul C.1.1).</li></ul>
<b>3. Supravegherea</b>		
<b>C.2.3.</b>	Va permite depistarea semnelor de progresare a procesului în rinichi. <i>Tratamentul se va efectua în comun cu medicii specialiști pediatru și nefrolog.</i>	<b>Obligator:</b> Dispensarizarea se va efectua în comun cu medicul nefrolog-pediatru conform planului întocmit (caseta 40).

### B. 2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (pediatru, nefrolog-pediatru)

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea patologiei reno-urinare (GN) <b>C.2.2.1. – C.2.2.7.</b>	Diagnosticarea precoce a GN permite inițierea tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a procesului de sclerozare a parenchimului renal “smochină uscată”, cu instalarea progresivă a BCR.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Anamneza (casetele 9, 10);</li><li>Examenul obiectiv (casetele 11-15, 17- 20, 22 );</li><li>Examenul de laborator (tabelul 1, casetele 13, 14, 18, 21, 23):<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Analiza generală a sângelui;</li><li>✓ sumarul urinei;</li><li>✓ analiza biochimică a sângelui: proteina totală, ureea, creatinina, β-lipoproteide, colesterol;</li></ul></li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• USG sistemului urinar (<i>tabelul 1</i>);</li> <li>• Consultația nefrologului (<i>tabelul 1</i>);</li> <li>• Diagnostic diferențial (<i>tabelul 2, caseta 24, algoritmul C.1.1</i>).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b> (<i>tabelul 1</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația altor specialiști (cardiolog, ORL etc.) (<i>tabelul 1</i>);</li> <li>• Analiza biochimică a sîngelui: (<i>tabelul 1</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Ionograma</i>;</li> <li>✓ <i>Bilirubina</i>;</li> <li>✓ <i>ALT, AST</i>;</li> <li>✓ <i>Coagulograma</i>;</li> <li>✓ <i>Urina la proteină în 24 ore</i>.</li> </ul> </li> </ul>
<b>2. Tratamentul</b>		
2.1. Selectarea metodei de tratament 2.2. Tratament simptomatic, patogenetic <b>C.2.2.8.</b>	Tratamentul se indică cu scop de prevenire a complicațiilor. Tratament patogenetic în GNC formă nefrotică, mixtă necesită terapie hormonală și/sau citostatică, în funcție de varianta clinico-morfologică.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>casetele 25, 26, algoritmul C.1.1</i>).</li> </ul>
<b>3. Supravegherea</b>		
<b>C.2.3.</b>	Va permite evaluarea activității a procesului glomerular.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispensarizarea se va face în comun cu medicul de familie, nefrolog conform planului întocmit (<i>casetele 40</i>).</li> </ul>

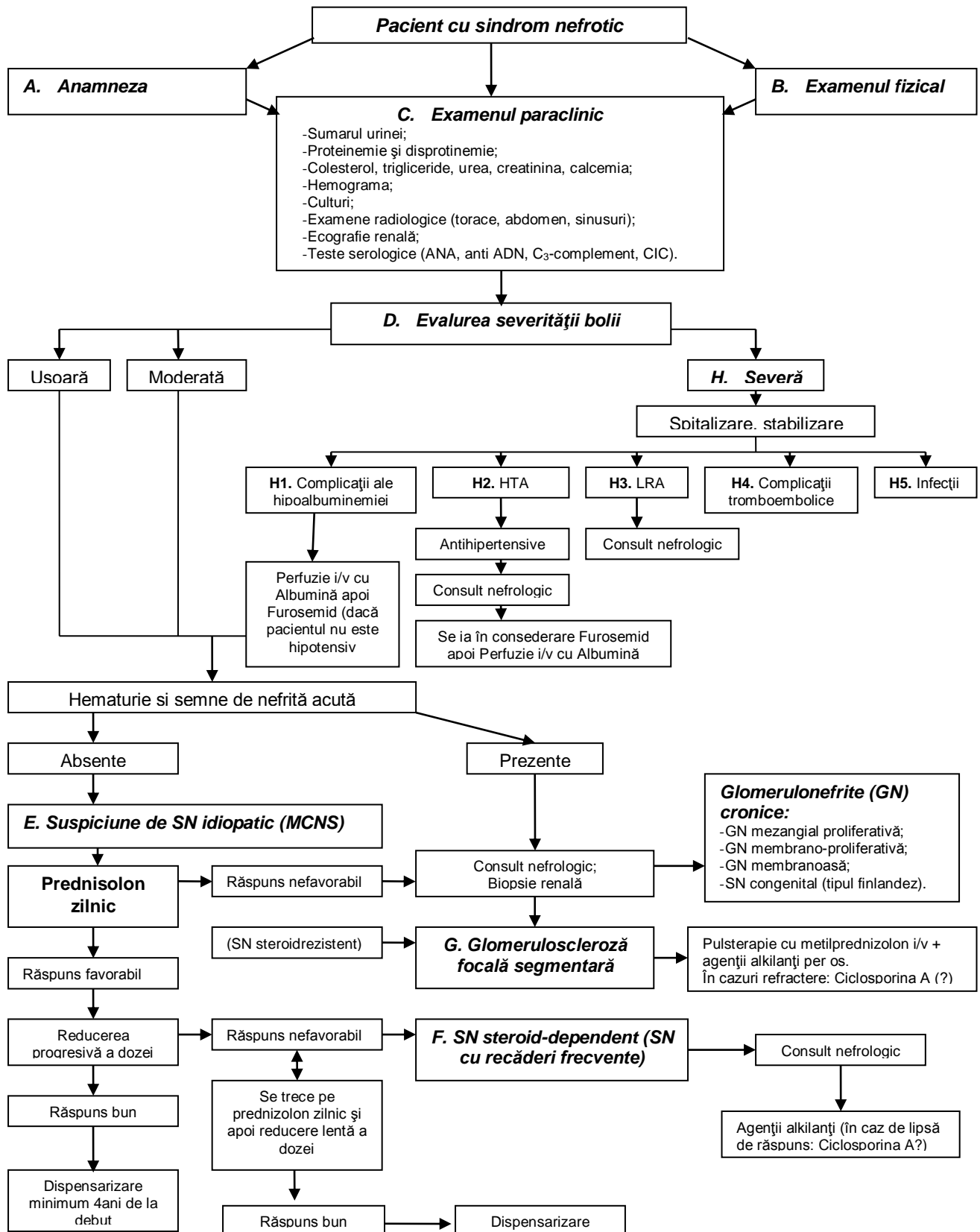
### B. 3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere (măsurile)	Motivale (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului GN <b>C.2.2.1. – C.2.2.7.</b>  1.2. Diagnosticul diferențial	Aprecierea variantei clinico-morfologice a procesului glomerular.	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>casetele 9, 10</i>);</li> <li>• Examenul obiectiv (<i>casetele 11-15, 17- 20, 22</i>);</li> <li>• Examenul de laborator (<i>tabelul 1, casetele 13, 14, 18, 21, 23</i>);</li> <li>• USG sistemului urinar + organele interne (<i>tabelul 1</i>);</li> <li>• PBR (<i>caseta 16, algoritmul C.1.1</i>).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b> (<i>tabelul 1</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scintigrafia dinamică a rinichilor, cistografia, urografia i/venoasă în perioada remisie;</li> <li>• Consultația altor specialiști (ORL, urolog, stomatolog, cardiolog, oculist, neurolog etc.).</li> </ul>
<b>2. Tratamentul</b>		

<p>2.1. Selectarea metodei de tratament</p> <p>2.2. Tratament în perioada activă a maladiei</p> <p>2.3. Terapie nefroprotectorie</p> <p><b>C.2.2.8.</b></p>	<p>Tratamentul va fi efectuat diferențiat în funcție de varianta clinică și/sau morfologică a maladiei.</p>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament complex simptomatic: (<i>caseta 28</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antibiotice;</li> <li>✓ Diuretice;</li> <li>✓ Inhibitori ai enzimei de conversie;</li> <li>✓ Blocatori ai canalelor de calciu;</li> <li>✓ Anticoagulante;</li> <li>✓ Antiagregante;</li> </ul> </li> <li>• Tratament imunosupresor: (casetele 29-37): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prednisolonum;</li> <li>✓ Citostatice (chlorambucilum, ciclofosfamid, ciclosporinum);</li> </ul> </li> </ul>
<b>Externarea</b>		
<p><b>C.2.2.7.</b></p> <p><b>C.2.3.</b></p>	<p>Externarea cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere.</p>	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de externare (<i>caseta 27</i>). <p><b>Eliberarea extrasului care obligator va conține:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ Rezultatele investigațiilor efectuate;</li> <li>✓ Tratamentul efectuat;</li> <li>✓ Recomandări explicate pentru pacient;</li> <li>✓ Recomandări pentru medicul de familie;</li> </ul> </li></ul>

# C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ

## C. 1. 1. Algoritm general de conduită al pacientului cu GN



## C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C. 2. 1. Clasificarea

<b>Caseta 1. Clasificarea clinică a GN după activitate și evoluție</b>	
<b>Activitatea GN</b>	<b>Evoluția GN</b>
<b>III</b> (manifestări extrarenale: edeme, HTA, evidențierea maximă a sindromului urinar și a devierilor metabolice)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Ciclică (fără recidive);</b></li><li>• <b>Recidivantă;</b></li><li>• <b>Neîntreruptrecidivantă;</b></li><li>• <b>Torpidă;</b></li><li>• <b>Rapidprogresivă.</b></li></ul>
<b>II</b> (sindrom urinar și schimbări metabolice moderate, lipsa manifestărilor extrarenale)	
<b>I</b> (sindrom urinar și schimbări metabolice minimale)	
<b>0</b> (normalizarea tuturor parametrilor)	

<b>Caseta 2. Clasificația SN cu schimbări minimale a glomerulonefritei primare în funcție de sensibilitate față de glucocorticoizi [KDIGO 2012].</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SN Steroidsensibil</b> – (normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiei complete).</li><li>• <b>SN Steroiddependent</b> – (apariția recidivei în timpul micșorării sau după 2 săptămâni de anulare a prednizolonului).</li><li>• <b>SN Steroid-rezistent</b> se determină în cazul menținerii proteinuriei până la nivelul &lt; 3 g/l pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de 2 mg/kg/24 ore (nu mai mult de 80 mg/24 ore) și efectuarea ulterioară a pulsterapiei cu prednisoloni – 20-30 mg/kg/24 ore N 3 (dar nu mai mult de 1 g pe parcursul unei cure).</li><li>• <b>Frecvent recidivant</b> – 2 sau mai multe recurențe pe parcursul a 6 luni de la răspunsul inițial sau 4 sau mai multe recidive în decurs de 1 an.</li></ul>

<b>Caseta 3. Clasificarea morfologică a SN în glomerulonefrită primară [Intern study of Kidney Disease in children, 1978, Broyer M. et. al 1998]</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Schimbări minimale în glomerule;</b></li><li>2. <b>Glomeruloscleroză focală și segmentară;</b></li><li>3. <b>GN mezangio – proliferativă;</b></li><li>4. <b>GN endocapilară proliferativă difuză;</b></li><li>5. <b>GN membrano – proliferativă tip I și II;</b></li><li>6. <b>GN membranoasă;</b></li><li>7. <b>GN proliferativă extracapilară difuză;</b></li><li>8. <b>GN neclasificată.</b></li></ol>

#### Caseta 4. Clasificarea etiologică a GSFS

- **GSFS primitive sau idiopatice;**
- **GSFS secundare**, care pot fi clasificate în 6 categorii:
  1. GSFS familială. În prezent, sunt cunoscute mutații genetice care pot corela cu GSFS, cum ar fi mutațiile la nivelul:  $\gamma$ -actininei 4, podocinei, WT-1, proteinei asociate CD2 sau citopatiilor mitocondriale.
  2. GSFS asociată cu infecții virale: virusul imunodeficienței umane, parvovirusul B19, virusul hepatic B.
  3. GSFS secundare medicației de tipul heroinei, interferonului  $\gamma$ , litiului sau pamidronat/alendronat.
  4. GSFS secundară hipertrofiei și/sau hiperfiltrării glomerulare, care poate să apară în următoarele entități: a) reducerea masei renale: oligomeganefronie, agenezie renală unilaterală, displazie renală, necroză corticală, nefropatie de reflux, nefrectomie unilaterală sau heminefrectomie, nefropatii cronice; b) boli cu afectare renală secundară: diabet zaharat, HTA, obezitate, malformații congenitale cronice, siclemie;
  5. GSFS secundare unor boli maligne: limfoame.
  6. GSFS nespecifică sau neprecizată: nefropatia IgA, nefrita lupică, sindromul Alport, microangiopatia trombotică.

#### Caseta 5. Clasificarea glomerulonefritei membrano-proliferative (GNMP)

✓ **GNMP primitive sau idiopatice:**

- *GNMP tip I*
- *GNMP tip II (boala depozitelor dense)*
- *GNMP tip III*

✓ **GNMP secundară în:**

- *Boli autoimune:*
- *Infecții cronice*
- *Neoplazii:*
- *Microangiopatii trombotice*

#### Caseta 6. Clasificarea etiologică a glomerulonefritei membranoase (GNM)

**I. Primară.**

**II. Secundară:**

**1. Infecțiile:**

- hepatita virală B sau C;
- endocardita, sepsisul;
- malaria, chistul hidatic;

**2. Maladiile determinate imunologic:**

- vasculitele sistemice, artritele reumatoide, lupusul eritematos sistemic;
- colita ulceroasă, spondilita anchilozantă;
- dermatomiozita, boala Hashimoto, sindromul Sjogren, scleroza sistemică.

**3. Dereglările metabolismului.**

**4. Medicamentele, toxinele și metalele grele (penicilamine, captopril).**

**5. Tumorile și maladiile sistemului sanguin.**

**6. Dereglările tubulare.**

**7. Neoplaziile.**

**8. Cauze diverse**

### **Caseta 7. Clasificarea etiologică a glomerulonefritei rapid progresive**

- 1. Glomerulonefritele primare:**
  - glomerulonefrita autoimună de tipul I;
  - glomerulonefrita idiopatică extracapilară de tipul II;
  - glomerulonefrita membranoasă proliferativă;
  - glomerulonefrită membranoasă cu trecere în glomerulonefrită subacută.
- 2. Glomerulonefritele subacute postinfecțioase:**
  - glomerulonefrita acută poststreptococică;
  - glomerulonefrita în endocardita infecțioasă;
  - glomerulonefrita în cazul purtătorilor HBsAg;
  - glomerulonefrita indusă de paraziți;
  - glomerulonefrita după infecții virale.
- 3. Glomerulonefritele în bolile de sistem**
  - lupus eritematos sistemic;
  - purpura Henoch-Schönlein;
  - crioglobulinemia;
  - artrita reumatoidă juvenilă.
- 4. Glomerulonefrita subacută pauci-imună.**
- 5. Glomerulonefrita subacută medicamentoasă:**
- 6. Glomerulonefrita subacută după transplant renal.**
- 7. Glomerulonefrita subacută în urma sindromului hemolitic uremic.**
- 8. Nefrita interstițială acută.**
- 9. Glomerulonefrita proliferativă difuză.**
- 10. Glomerulonefrita rapid progresivă fără semiluni.**
- 11. Glomerulonefrita subacută idiopatică.**

### **Caseta 8. Clasificarea patogenică a glomerulonefritei subacute**

[Couser W.G., 1988; Dumas R., 1994]

- **Glomerulonefrita cu anticorpi către membrana bazală a glomerulei:**
  - cu hemoragii pulmonare (sindromul Goodpasture);
  - fără hemoragii pulmonare.
- **Glomerulonefrita imunocomplexă:**
  - postinfecțioasă (GN postinfecțioasă; GN în endocardite);
  - nefropatia IgA;
  - trombocitopenia;
  - lupus eritematos sistemic;
  - crioglobulinemia;
  - GN membranoproliferativă;
  - formele ideopatice.
- **GN fără depozite imune** (dar adesea cu anticorpi către citoplasma neutrofilelor):
  - sindromul Wegener;
  - periarterita microscopică;
  - periarterita nodoasă;
  - GN necrotică segmentară.

## C. 2. 2. Conduita pacientului cu GNC

### C. 2.2.1. Noțiuni generale

#### Caseta 9. Sindroamele de bază folosite în diagnosticul clinic al GNC

Pentru GNC sunt caracteristice 3 sindroame:

1. Sindrom nefrotic
2. Sindrom nefritic cronic
3. Sindrom rapid progresiv

### C. 2.2.2. Sindromul nefritic cronic

#### Caseta 10. Cauzele sindromului nefritic cronic

- GNC poststreptococică sau alte GNC infecțioase;
- GNC primitive, cu depuneri mezangiale de tip membranos sau proliferativ, cu depuneri mezangiale de IgA/IgG,
- hematuria recurentă idiopatică, proteinuria permanentă izolată, bolile renale ereditare etc.

#### Caseta 11. Formele clinice ale sindromului nefritic cronic

În funcție de predominanța HTA sau a edemelor și rapiditatea evoluției spre BCR, sunt descrise 4 forme clinice ale sindromului nefritic cronic:

- **Forma vasculară** – cu HTA (proteinurie < 3,5 g/24 ore);
- **Forma cu sindrom nefrotic** – cu edeme (proteinurie > 3,5 g/24 ore, fără HTA);
- **Forma mixtă** – cu HTA și edeme (ca un sindrom nefrotic impur);
- **Forma rapid progresivă** – BCR terminală în 6 luni – 2 ani;

**N.B.** numai ¼ din sindroamele nefritice cronice au în antecedente un sindrom nefritic acut.

#### Caseta 12. Semne clinice ale sindromului nefritic cronic

##### HTA

- sistolo-diastolică;
- apare precoce și este agravată de apariția BCR.

**Edemele** lipsesc în sindromul nefritic cronic;

- *proteinuria nonnefrotică și edemele la un pacient cu GNC semnifică:*
  - acutizarea leziunilor renale;
  - insuficiența cardiacă;
  - dieta hipoproteică prelungită;
  - aport excesiv de sare;
  - LRA;
  - BCR în stadiul final.

##### Tulburări de diureză

- oligurie în fazele de acutizare;
- poliurie;
- nicturia este prezentă, dar necaracteristică glomerulopatiilor cronice.



### **Caseta 13. Semnele urinare ale sindromului nefritic cronic**

#### **Hematuria**

- este spontană, persistentă, microscopică;
- accentuată de efort, de badionarea faringelui (proba de provocare) sau de afecțiuni intercurrente;
- hematiile sunt dismorfice;
- corelată cu HTA;
- devine macroscopică în acutizări sau maladia Berger;
- indicator al evolutivității afecțiunii;
- indicator al leziunilor proliferative și al steroidrezistenței.

#### **Proteinuria**

- absența ei poate exclude diagnosticul de sindrom nefritic cronic;
- este persistentă, valori de 0,5-2 g/24 ore, crește în acutizări;
- scade cantitativ după apariția BCR;
- scăderea spontană sau după corticoterapie indică o posibilă vindecare;
- scade cantitativ după inhibitorii enzimei de conversie, dar revine la valoarea inițială la întreruperea tratamentului;
- este neselectivă;
- ca regulă este generală, are aceeași semnificație ca hematuria.

#### **Cilindruria**

- însoțește hematuria și proteinuria;
- poate lipsi în afara acutizărilor;

#### **Reducerea capacității funcționale renale**

- clearance-ul creatininei scade la < 75%;
- densitatea urinară se menține la < 50%.

#### **Sindromul nefritic cronic acutizat** se caracterizează prin:

- lipsa intervalului liber (acutizarea se produce intrainfecțios);
- lipsa stigmatelor infecției streptococice (apar după 2-3 săptămâni);
- retenția azotată poate avea valori mari, care nu scad după reluarea diurezei;
- diagnostic de certitudine prin PBR.

### **C. 2.2.3. Sindromul nefrotic**

#### **Caseta 14. Sindromul nefrotic**

##### **Simptome și semne clinice**

- ✓ **Edemul** este simptomul și semnul clinic obligatoriu (de la discrete edeme palpebrale la anasarcă); caracteristicile clasice ale edemului renal de tip nefrotic: alb, moale, pufos, lasă ușor godeu.
- ✓ **Oliguria** apare în perioada de construire a edemului; densitatea urinară crește datorită proteinuriei;
- ✓ **Simptome și semne generale:** paloare, astenie, inapetență, cefalee, tulburări psihice, subfebrilitate, uneori discretă hepatosplenomegalie;
- ✓ **HTA** lipsește în SN pure;
- ✓ **Crizele nefrotice** sunt accese dureroase abdominale; survin cu ocazia puseelor edematoase; se însoțesc de vărsături, tulburări de tranzit intestinal, diaree, meteorism și constipație, febra și leucocitoză; dispar spontan după 24-48 ore;
- ✓ **Infecțiile** – etiologie frecvent bacteriană (pneumonii, peritonite, infecții urinare, septicemii); favorizate de carența de imunoglobuline;
- ✓ **Trombozele venoase** – localizări variabile, condiționate de agravarea bruscă a hipovolemiei și a hiperlipidemiei;

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Semne de carență proteică</b> – apar în SN cu evoluție prelungită și proteinurie masivă; agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei prelungite;</li> <li>✓ <b>Xantoamele și xantelasma</b> sunt corelate cu hiperlipidemia și hipercolesterolemia.</li> </ul>
<p><b>Semne urinare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Proteinuria:</b> minimum 3,5 g/24 ore/1,73 m<sup>2</sup>; obișnuit valori 5-10 g/24 ore; proteinuria cantitativă este un indicator al evoluției bolii; calitativ proteinuria se clasifică în „selectivă” și „neselectivă”.</li> <li>✓ <b>Lipuria:</b> corelată cu hiperlipidemia; nu depășește 1 g/24 ore;</li> <li>✓ <b>Sedimentul urinar:</b> absența hematiilor sau leucocitelor în SN pur; sunt prezenți cilindri hialini, granuloși sau grăsoși;</li> <li>✓ <b>Modificări a electroliților urinari</b></li> </ul>
<p><b>Semne umorale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Hipoproteinemie cu hipoalbuminemie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Proteinemia, scad predominant albuminele;</li> <li>– raportul serine/globuline este subunitar;</li> <li>– α-2-globulinele sunt crescute;</li> <li>– γ-globulinele sunt normale procentual, reduse în valori absolute (mai ales IgG);</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Hiperlipidemie și hipercolesterolemie</b></li> <li>✓ <b>Markeri ai inflamației</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiperinoza;</li> <li>– Anemie hipocromă, VSH crescut;</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Diselectrolitemia în SN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiponatriemie cu creșterea Na total;</li> <li>– Potasiemia are valori normale sau ușor scăzute, datorită pierderilor urinare produse sub acțiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar și a tratamentului diuretic sau corticosteroid;</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Explorarea stării funcționale a rinichilor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Disfuncția glomerulară este evidentă în SN impur.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Biopsia renală</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SN reprezintă mai mult de 90% din cazurile cărora li se efectuează PBR.</li> </ul>

<p><b>Caseta 15. Glomerulonefrita rapid-progresivă (GNRP)</b></p>
<p><b>Sinonime:</b> glomerulonefrita proliferativă extracapilară cu semilunii, glomerulonefrita extracapilară, glomerulonefrita cu semilunii, glomerulonefrita subacută malignă.</p> <p>Debutează și evoluează ca și sindromul nefritic acut, la care se adaugă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– evoluție rapidă spre insuficiență renală terminală;</li> <li>– adesea, are ca substrat morfologic proliferarea extracapilară.</li> </ul> <p><b>Forme de debut al GNRP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Debut brutal: sever, prin hematurie macroscopică, edeme moderate, febră, astenie, cefalee, grețuri, artralгии, anghină febrilă, sindrom gripal, edem pulmonar acut, pleurezie;</li> <li>▪ Debut cu aspect de purpură reumatoidă: erupție purpurică, colici abdominale, artralгии, melenă;</li> <li>▪ Debut insidios: rar, cu descoperirea întâmplătoare a unei proteinurii, hematurii microscopice sau HTA moderate;</li> <li>▪ Debut în doi timpi: inițial, proteinurie, apoi, la scurt timp, se descoperă insuficiență renală, care evoluează rapid.</li> <li>▪ Pacienții cu GN cu semiluni tipică prezintă aceleași sindroame clinice ca și în GNRP.</li> <li>▪ Simptomele, determinate de sindromul nefritic, sunt: hematuria macroscopică, oliguria, HTA și edemele.</li> </ul>

- Boala se poate complica cu crize hipertensive, edeme pulmonar și cardiac.
- Ocazional, GNRP are debut insidios, cu simptomele inițiale (oboseala și edemul).
- Sindromul nefrotic se întâlnește rareori.
- Efectele sistemice implică aparatul respirator, pielea, sistemele osos și muscular și/sau sistemul nervos.

#### **Caseta 16. Indicații pentru biopsia renală la copil cu GNC**

- SN la vârsta pînă la 1an
- SN steroiddependent: apariția steroid-dependenței sau SN frecvent recidivant după administrarea citostaticelor;
- SN steroidrezistent;
- Hipertensiune arteriala cu revală persistentă, hematurie, scăderea funcției renale;
- Suspecție la GN secundară (amiloidoză, vasculite sistemice sau maladii a țesutului conjunctiv).
- GN rapid progresiva

#### **C. 2.2.4. Tabloul clinic al diferitor variante morfologice a GNC**

##### **Caseta 17. Tabloul clinic al GSFS primitive**

**Debutul** – de obicei, acut, cu tabloul clinic și biologic al **sindromului nefrotic**: proteinurie  $\geq 3,5$  g/24ore, edeme, hipoproteinemie, hipoalbuminemie.

- sindromul nefrotic se întâlnește în aproximativ 90% din copii.
- se asociază cu hipertensiunea arterială,
- microhematuria,
- afectarea funcțională renală.

Uneori, se poate realiza aspectul unui **sindrom nefritic cronic**.

Mai rar, GSFS se poate manifesta prin **proteinurie asimptomatică**.

##### **Caseta 18. Tabloul biologic al GSFS primitive**

###### **Tabloul biologic relevă:**

###### **în sânge:**

- CIC crescute uneori;
- C3 normal, rareori scăzut;
- IgG adesea scăzută;
- în caz de sindrom nefrotic: hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hiper- $\alpha$ -2-globulinemie, dislipidemie.

###### **Examenul urinei:**

- proteinurie nefrotică  $\geq 3,5$  g/24 h, de tip neselectiv; uneori, lipidurie asociată; microhematurie; în caz de asociere cu leziuni proliferativ-mezangiale, se pot întâlni hematurii importante.

##### **Caseta 19. Glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)**

**Tabloul clinic:** Prezentarea clinică a GNMP în general se încadrează în trei categorii: sindrom nefrotic, sindrom nefritic acut sau hematurie și proteinurie asimptomatice descoperite întâmplător.

###### **Microhematuria și proteinuria asimptomatică**

Aproximativ 50% dintre copiii cu GNMP sunt aparent sănătoși și prezintă hematurie și proteinurie

izolată. Acest tablou clinic este cel mai frecvent la pacienții cu GNMP de tipul III. Funcția renală și albumina serică au, de obicei, un nivel normal.

**Sindromul nefrotic.** Edemul ca semn clinic dominant este prezent la aproximativ o treime din pacienții cu GNMP de tipul I sau III. Acești pacienți au, de obicei, proteinurie semnificativă însoțită de hematurie microscopică și cilindri granulari. Concentrațiile serice de albumină și IgG sunt scăzute și aproximativ 70-80% vor avea un nivel scăzut al C3.

**Sindromul nefritic acut.** Hematuria masivă asociată cu sindromul nefritic acut, este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienții cu GNMP. În multe cazuri se atestă hipoalbuminemia. Funcția renală este normală, însă uneori, pacienții pot dezvolta glomerulonefrită rapid progresivă. De regulă, acești pacienți au un nivel seric scăzut al C3, făcând dificilă diferențierea cu glomerulonefrita acută poststreptococică.

**Manifestările clinice asociate:** rata de filtrare glomerulară (RFG) este, de obicei, mai mică la pacienții cu GNMP de tipul I decât la cei cu GNMP de tipul III. Hipertensiunea arterială are o frecvență mai mare la pacienții cu GNMP de tipul I comparativ cu cei cu GNMP de tipul III.

### **Caseta 20. Glomerulonefrita mezangio-proliferativă (GNMzP) Boala Berger**

- GN IgA se referă la GN mezangioproliferativă.
- Caracteristic este depozitarea de IgA în mezangiul glomerular.
- IgA nefropatie poate să apară la orice vârstă, dar e mai frecventă în decadele II și III;
- Afectează mai mult băieții decât fetele, raportul băieți: fete variind de la 2:1 la 6:1.
- Se deosebește:
  - ✓ Primară – nefrita IgA sau boala Berger
  - ✓ Secundară – GN IgA în purpura Henoch-Schönlein, celiachie, ciroză hepatică etc.

#### **Tabloul clinic:**

- Uneori, pacienții se adresează cu tabloul unui sindrom nefritic acut sau, mai rar, cu LRA
- Unii pacienți sunt asimptomatici, prezentând hematurie microscopică cu/sau fără proteinurie, iar alții prezintă episoade recurente de macrohematurie.
- Deseori, macrohematuria se asociază cu o infecție a aparatului respirator superior și mult mai rar – cu alte infecții ce afectează mucoasele (boala diareică acută, sinuzita etc.).
- Intervalul de timp dintre infecția precipitantă și apariția hematuriei este de 1-2 zile;
- La pacienții asimptomatici, hematuria microscopică este prezentă practic persistentă.
- Proteinuria este constantă.
- La debut, valorile tensiunii arteriale și funcția renală nu sunt afectate.
- La pacienții cu sindrom nefritic sau nefrotic în debut, afectarea glomerulară este cea mai severă. Simptomele caracteristice acestor pacienți sunt:
  - macrohematuria, HTA moderată, edeme nefrotice, IRA reversibilă asociată cu episoade de macrohematurie;
- tipic pentru IgA nefropatie este apariția macrohematuriei, concomitent infecțiilor respiratorii acute sau infecțiilor intestinale.
- urina de culoare ”spălături de carne” însoțită de proteinurie.

### **Caseta 21. Investigații paraclinice în GNMzP**

1. Modificările complementului seric:
  - C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> cu valori normale sau ușor crescute;
2. Imunoglobulinele: IgA – cu nivel înalt în aproximativ 50-60% din cazuri; IgG și M – cu valori normale, cu excepția sindromului nefrotic; IgA în salivă – cu nivel crescut în 75% din cazuri.
3. CIC – crescute, dar prezente inconstant în 60-70%.
4. Anomalii ale limfocitelor amigdalene, cu Ig de membrană de tipul A.

8. Prezența depozitelor de IgA în pereții capilarelor dermei.
9. Titrul ASLO – normal.
10. Factorii antinucleari, crioglobulinele, factorul reumatoid – negativi.

### **Caseta 22. Tabloul clinic în glomerulonefrita membranoasă (GNM)**

- este similar cu cel al sindromului nefrotic idiopatic, dar copiii cu GNM pot prezenta și anasarca, microhematurie și hipertensiune arterială.
- Particularitățile decurgerii nefropatiei membranoase la copil sunt:
  - mai frecvent este determinată de diferite patologii;
  - se manifestă prin macrohematurie și remisiune spontană;
  - are un caracter recidivant,
  - reacție pozitivă la tratamentul inițial cu glucocorticoizi;
  - rareori se complică cu tromboze și progresează spre BCR.

La copii, spre deosebire de adulți, GNM cel mai frecvent apare secundar, însoțită frecvent de macrohematurie ce evoluează spre BCR

### **Caseta 23. Investigații paraclinice în GNM**

**Diagnosticul GNM se stabilește prin examen biochimic, care include:**

- microscopia urinei (sedimentul urinar este tipic sindromului nefrotic);
- creatinina serică;
- ureea serică;
- albumina serică;
- profilul lipidic;
- proteinuria (timp de 24 ore);
- ecografia organelor abdominale;
- biopsia renală.

**Pentru a determina etiologia bolii, se examinează:**

- anticorpii antinucleari;
- markerii hepatici (AgHbs, HVC);
- nivelul complementului;
- Crioglobulinele;

**Investigațiile imunologice:**

- scăderea ușoară a IgG,
- valori normale ale fracțiunilor complementului seric,
- CIC sunt ocazional prezente la un titru seric discret crescut.
- Proteinuria variază între 1 și 20g/zi, de obicei (80%) fiind neselectivă;
- Hematuria microscopică
- Sedimentul urinar prezintă cilindri hialini și hematici.
- Hipertensiunea arterială și reducerea filtratului glomerular se întâlnesc rar la debutul bolii; ele apar pe măsura progresării maladiei.
- Explorările imagistice renale arată rinichi de dimensiuni normale sau crescute.

### C. 2.2.5. Investigații paraclinice

Tabelul 1. Investigații paraclinice la pacienții cu GN (început)

Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru GN	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
<b>Probele de laborator ale sângelui și urinei</b>				
Sumarul urinei	leucociturie, piurie, hematurie, proteinurie	O	O	O
Proba Neciporenco	peste 2000 eritrocite/ml,	R	O	O
Urina la proteina în 24 ore	proteinurie		R	O
Proba Zimnițchii	raportul diureză diurnă nocturnă ↓			O
Clearance-ul creatininei endogene	creatinina ↑ filtrația glomerulară ↓ diureza min. ↓			O
Urocultură	nu-i creștere în caz de lipsă a infecției			O
Analiza generală a sângelui	anemie, leucocitoză, VSH sporit, neutrofiloză	O	O	O
<b>Parametrii biochimici ale sângelui</b>				O
Proteina totală	hipoproteinemie în SN		O	O
Fracțiile proteice ( $\alpha_1, \alpha_2, \gamma$ -globuline)	disproteinemie			O
Ureea	în normă sau crescută		O	O
Creatinina	în normă sau crescută		O	O
Colesterol	hipercolesterolemie în SN			O
Lipide generale	hiperlipidemie		O	O
$\beta$ -lipoproteide	crescute în SN		O	O
Bilirubina			R	O
ALT			R	O
AST			R	O
Amilaza				O
Fibrinogen	în normă sau crescută		R	O
Protrombin	în normă sau crescută		R	O
Ionograma (K, Na, Ca, P)	dereglării electrolitice		R	O
Concentrația Ciclosporinei în ser				O
<b>Parametrii biochimici ale urinei</b>				
Diastaza urinei				R

Tabelul 1. Investigații paraclinice la pacienții cu GN (continuare)

Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru GN	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
<b>Examenul imunologic</b>				O
Imunoglobuline (IgA, M, G, E)	IgG ↓ ↑, IgM ↑, IgA-N			O

Complementul: fracțiile C3, C4	micșorat			O
CIC	crescute			O
T-, B-limfocite	T-limfocite↓ B- limfocite			R
ASL – O	majorate			O
ASG	majorate			O
Anticorpi antinucleari	în proces cronic ↓			la necesitate
Anticorpi ADN dublu catenar				O
Anticorpi anti-mieloperoxidaza (pANCA)				O
Anicorpi anti-membrana bazală glomerulară				O
Celulele LE				la necesitate
Crioglobuline	majorate în debut			la necesitate
Marcherii hepatici	pozitivă la 1/3 cazuri de SN			la necesitate
<b>Examen microbiologic</b>				
Frotiu din nasofaringe	prezența streptococului β-hemolitic			R
<b>Examinări funcționale și radiologice</b>				
ECG				R
USG organelor interne și sistemului urinar	mărirea dimensiunilor rinichilor cu ecogenitate sporită a parenhimului, lichid liber în cavitatea abdominală		O	O
Examen radiologic				R
Coprograma				R
FGDS				R
Scintigrafia renală				R
Cistografia micțională				R
Urografia i/v				R
Biopsia renală				După indicații
Consultația oftalmologului				O
Consultația stomatologului				R
Consultația cardiologului			R	R
Consultația nefrologului			O	O
Consultația ginecolog				R

### **C. 2.2.6. Diagnostic diferențial**

**Tabelul 2. Diagnostic diferențial**

<b>Criterii</b>	<b>GNA (sindrom nefrotic)</b>	<b>GNC (forma hematurică)</b>
<b>Semne clinice</b>		
vârstă în debut	5-12 ani;	mai frecvent la copii de vârstă școlară mare;
infecții streptococice, virale	în 60% cazuri se atestă;	se atestă în perioada debutului bolii și în perioada acutizării;

dezvoltarea maladiei	după 2-3 săptămâni de la infectări streptococice sau virale;	mai frecvent instalarea procesului cronic latent;
<b>Semne de intoxicație</b>		
cefalee	rar;	se atestă și în perioada remisiei;
slăbiciune	rar;	plângeri lipsesc;
edeme	60-80% bolnavi;	poate să lipsească;
HTA	la 1/3-1/4 pacienți de scurtă durată;	în cazul instalării BCR;
<b>Modificări de laborator</b>		
macrohematurie;	la 30-40%;	lipsesc în timpul remisiei;
filtrația glomerulară;	scăzută pronunțat;	micșorare 25-30% în cazul tratamentului îndelungat;
oliguria;	în debut prezentă;	nu este prezentă;
BCR	posibil dezvoltarea BCR;	posibil dezvoltarea BCR;

<b>Caseta 24. Diagnosticul diferențial a GNC</b>
<p><b>Glomerulonefrita focală și segmentară:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prezintă unele simptome asemănătoare GNA poststreptococice. Este prezentă o infecție respiratorie care la un interval scurt de timp e succedată de o hematurie microscopică sau chiar macroscopică. De obicei, edemele și HTA sunt absente. Examenul bioptic renal evidențiază la nivelul glomerulilor leziuni morfopatologice segmentare și focale.</li> </ul>
<p><b>Glomerulonefrita rapid progresivă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se poate manifesta prin fenomenele clinico-biologice ale unui sindrom nefritic acut. Boala are o evoluție severă, cu afectare renală importantă și progresivă. Și în GNA poate apare IRA, dar este de scurtă durată, retrocedând ulterior. Biopsia renală poate diferenția o GNA de o GNRP, unde se evidențiază leziuni de GN extracapilară cu formare de semilune.</li> </ul>
<p><b>Manifestări izolate ale sindromului nefritic:</b></p> <p>Se impune diagnosticul diferențial și cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Proteinuria din cursul bolilor febrile ce se însoțesc de urini închise la culoare; aceasta dispare după ce sindromul febril a retrocedat;</li> <li>– Cu proteinuria ortostatică, în care de obicei celelalte elemente ale sindromului nefritic acut lipsesc.</li> </ul>



### C. 2.2.7. Criterii de evaluare a pacienților

#### Caseta 25. Citerii de spitalizare a copiilor cu GNC

- Toți copiii cu suspjecție la GNC

#### Caseta 26. Criterii de gravitate a bolii

1. Clearance-ul creatininei sub 60 ml/min;
2. Ureea sângelui peste 50 mg/100ml;
3. Oligurie sub 25 ml/kg/24 ore;
4. Encefalopatie hipertensivă;
5. Edem pulmonar acut.

#### Caseta 27. Criterii de externare:

- ✓ Normalizarea stării generale;
- ✓ Lipsa edemelor și hipertenziei arteriale;
- ✓ Restabilirea diurezei;
- ✓ Lipsa complicațiilor.

### C. 2.2.8. Tratamentul

#### Caseta 28. Tratamentul simptomatic

##### ✓ Regimul și alimentația:

- în primele 1-2 săptămâni se recomandă regim la pat sau în poziție semi-culcat în caz de hipertensiune, edeme, insuficiență cardiacă, oligurie sau azotemie;
- alimentația copilului în perioada acută, când sunt prezente edemele, oliguria, azotemia, va fi efectuată prin reducerea aportului proteic până la 2-3 g/kg/zi, excluderea a sării, și restricția lipidelor.

##### ✓ Terapie antibacterială:

- Peniciline/ Penicilinele semisintetice cu acid clavulonic:
  - Benzylpenicillinum: copii < 1 an 50000-100000 U/kg/24 ore  
copii > 1 an 50000 U/kg/24 ore, 4 prize 10-14 zile
  - Amoxicillinum sau Amoxicillinum+Acidum clavulanicum: 20-40 mg/kg/24 ore, 2-3 prize 10-14 zile (1C)
- Macrolide:
  - Erythromycinum sau altele 20-40 mg/kg/24 ore, 4 prize 7-10 zile (1C)
- Cefalosporine generația II-IV din lista medicamentelor înregistrate în RM în doze respectiv vârstei, regimul și modul de administrare în funcție de forma de prezentare 7-10 zile

**La aprecierea sensibilității germenilor, antibioticul se va indica în funcție de antibioticogramă. Dozele vor fi administrate conform vârstei.**

**Durata tratamentului antibacterian va constitui 4 – 6 săptămâni în funcție de caracterul focarului cronic infecțios sau în cazul tratamentului cu corticosteroizi.**

##### ▪ Diuretice:

- Furosemidum 1-2 mg/kg/24 ore la necesitate 3-5 mg/kg/24 per os, parenteral; sau
- Spironolactonum 1-3 mg/kg/24 (până la 10 mg/kg/ 2-3 ori pe zi per os); sau
- Hydrochlorothiazidum 1mg/kg/24 per os.

##### ▪ Antihipertensive:

###### – Inhibitori ai enzimei de conversie:

1. Enalaprilum 0,15-0,5 mg/kg/24 ore 1-2 prize
2. Captoprilum 0,3-5,0 mg/kg/24 ore 1-2 prize

3. Lisinoprilum 0,08-0,6 mg/kg/24 ore 1-2 prize
- **Blocatori ai canalelor de calciu:**
  1. Nifedipinum 0,25-2,0 mg/kg/24 ore per os (în urgenți subligval)
  2. Amlodipinum 2,5-5,0 mg 1 dată/zi
- **Blocanții receptorilor angiotenzinici:**
  1. Losartanum 0,75-1,44 mg/kg/24 ore 1 dată/zi
  2. Valsartanum 2 mg/kg/24 ore 1 dată/zi

**Indicații pentru terapia cu anticoagulante:**

- hipoalbuminemia < 20-15 g/l;
- hiperfibrinogenemia > 5,0 g/l;
  1. Heparini natrium 25000U/5 ml (sub controlul coagulogramei) 200-250 U/kg/24 ore i/v, 4-6 prize
  2. Nadroparini calcium 171 mg/kg sau 0,1ml/10 kg 1 dată/zi
  3. Comp. Dipiridamolium 25 mg 3-5 mg/kg/24 ore 3 prize, 1-3 luni **(1C)**

▪ **Corecția hipoproteinemiei și hipoalbuminemiei:**

- Soluție Albumină 10–20% 0,5-1,0 ml/kg, infuzie i/venoasă 30-40 pic/min 1 dată/zi;

**Caseta 29. Tratamentul patogenetic**

**Tratamentul SNSM în debut**

**Prednisolonum:**

- 60 mg/m<sup>2</sup>/24 ore per os (2 mg/kg/24 ore) per os (max 60 mg/24ore) 4- 6 săptămâni **(1D)** apoi
- 40 mg/m<sup>2</sup>/48 ore sau (1,5 mg/kg/48 ore), într-o priză**(1D)** timp 2-5 luni, cu scăderea treptată a dozei **(1B)**. *Cura generală de tratament nu mai puțin de 12 săptămâni (1B).*

**Tratamentul recidivei (recidive rare) SNSM**

**Prednisolonum:**

- 2 mg/kg/24 ore (max 60 mg/24 ore) per os zilnic în 3 prize până la 3 analize negative a urinei la proteină **(2D)**,
- apoi 1,5 mg/kg/48 ore (max 40 mg) – 4 săptămâni, **(2C)**
- micșorarea treptată a dozei cîte 2,5-5 mg/săptămână până la anulare.

**Caseta 30. Tratamentul patogenetic**

**Tratamentul SNSM frecvent recidivant**

*(mai mult de 2 recidive pe parcurs de 6 luni și SN steroid dependent)*

**Tratamentul SN frecvent recidivant, steroidsensibil a SNSM cu schimbări minimale se efectuează numai cu glucocorticoizi cu o durată de 2-3 luni ca în cazul recidivei:**

- 2 mg/kg/24 ore (max 60 mg/24ore) până la 3 analize negative a urinei la proteină, apoi
- 1,5 mg/kg/48 ore 3 luni, apoi
- scăderea dozei cu 0,1-0,5-0,7 mg/kg/48 ore **(2C)**

**Indicații pentru terapia cu citostatice**

- recidive frecvente fără semne de dependență steroidă și complicații;
- recidive frecvente fără semne de dependență steroidă, dar cu semne de toxicitate steroidă;

+

- Ciclofosamid\* 2,0 mg/kg/24 ore (doza max cumulativă 168 mg/kg) 8-12 săptămâni **(2C)**
- Chlorambucilum 0,1-0,2 mg/kg/24 ore per os (doza max cumulativă 11,2 mg/kg) 8-12 săptămâni **(2C)**

+

- Levamisolum 2,5 mg/kg/48ore per os **(2B)** pe parcurs de cel puțin 12 luni **(2C)**

**Caseta 31. Conduita pacienților aflați la puls-terapie cu Ciclofosamid\***

La efectuarea puls-terapiei cu Ciclofosamid este necesar respectarea următoarelor condiții:

- ✓ pentru a evita supresia gravă a măduvei osoase doza preparatului se apreciază în funcție de RFG:
  - 15 mg/kg în caz de RFG normală (0,6-0,75 gr/1,73m<sup>2</sup> suprafață corp);
  - 10 mg/kg la RFG < 30 ml/min (0,5 gr/1,73m<sup>2</sup> suprafață corp);
- ✓ preparatul se introduce i/v în 150-200 ml de soluție fiziologică timp de 30-60 min;
- ✓ după efectuarea puls-terapiei la a 10-14 zi se efectuează controlul strict a nivelului de leucocite: în caz de leucopenie < 2000 mkl e necesar de micșorat doza ulterioară cu 25%, dacă nivelul leucocitelor se menține > 4000 mkl, doza ulterioară a preparatului se va ridica cu 25% (până la 1,73gr/ m<sup>2</sup>);
- ✓ în caz de leucopenie < 1000 mkl preparatul se abandonează temporar (până la restabilirea nivelului de leucocite > 2000 mkl);

\* nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de stat al RM

**Caseta 32. Conduita pacienților aflați la terapie cu Ciclosporină**

1. **Complicațiile care nu necesită suspendarea tratamentului:** hipertrihoza, hiperplazia gingivală, dispepsia, cefalee, parestezii, tremor, ginecomastie, diminuarea imunității antivirale;
2. **Complicațiile care necesită ajustarea dozei sau anularea preparatului:** HTA tranzitorie/rezistentă, efectele hepatotoxice, efectele nefrotoxice (creșterea nivelului seric a creatininei), hiperpotasiemie, dezvoltarea proceselor limfoproliferative;
  - a. în cazul creșterii nivelului de creatinină serică mai sus de norma de vârstă, sau cu 30% mai sus de nivelul inițial doza Ciclosporinei se micșorează cu 50%;
  - b. pentru pacienții cu dereglarea inițială a funcției renale, doza va constitui 2,5 mg/kg/24 ore;
3. **Tactica terapeutică (recomendații pentru siguranța administrării a Ciclosporinei):**
  - a. doza inițială nu va depăși 3-6 mg/kg/24 ore;
  - b. primul control a concentrației preparatului în ser se va efectua peste 4-5 zile;
  - c. concentrația terapeutică a preparatului 80-160 ng/ml;
4. **Monitorizarea în timpul terapiei cu Ciclosporină:**
  - a. Monitorizarea tensiunii arteriale zilnic;
  - b. parametrii biochimici ale sângelui: creatinina, urea, bilirubina, ALT, AST, potasiu săptămânal până la dispariția edemelor, apoi 1-2 ori pe lună;
  - c. controlul concentrației preparatului în ser o dată în 2 săptămâni până la dispariția edemelor sau la administrarea concomitentă a preparatelor ce cresc concentrația sau nefrotoxicitatea Ciclosporinei;
5. **Indicații pentru suspendarea tratamentului cu Ciclosporină:**
  - a. sindromul hemolitic-uremic;
  - b. toxicitate necorijabilă (nefrotoxicitate);
  - c. lipsa efectului de la tratament peste 6 luni;

**Caseta 33. Doza de start și terapeutică de micofenolat mofetil pentru tratamentul GN la copii**

Greutatea, (kg)	Doza de start		Doza totală		Doza totală (mg/kg/24 ore)
	<i>dimineața</i>	<i>seara</i>	<i>dimineața</i>	<i>seara</i>	
25-30	250	250	500	250	25-30
30-40	250	250	500	500	25-33
40-45	500	250	750	500	28-31
45-50	500	500	750	750	30-33
50-55	500	500	1000	750	32-35
55	500	500	1000	1000	36

**Caseta 34. Tratamentul patogenetic (continuare)****Variantele terapiei GSFS****Schema I.**

**Ciclofosamid**\*: intravenos sau infuzie 10-12 mg/kg o dată în 2 săptămâni (de repetat de două ori) apoi 15 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni timp de 6-12 luni (doza sumară a curei până la 200 mg/kg) **(1D)**

+

**Prednisolonum** 1 mg/kg/48 ore per os 6-12 luni cu scădere lentă a dozei până la anularea deplină.

**Schema II.****Pulsterapia cu metilprednisolonă (MP) a GSFS (schema Mendoza S., 1990) (1D)**

Săptămâna	Methylprednisolonum (MP) 30mg/kg/i/v	Numărul	Prednisolonum 2mg/kg/48 ore	Ciclofosamid* 2-2,5 mg/kg/24 ore per os
1-2	Peste o zi (3 ori pe săptămână)	6	-	-
3-10	1 dată în săptămână	8	2mg/kg peste o zi	+
11-18	1 dată în 2 săptămâni	4	2mg/kg peste o zi	-
19-50	1 dată în lună	8	micșorarea dozei	-
51-82	1 dată în 2 luni	4	micșorarea dozei	-

*Methylprednisolonum se introduce i/venos în infuzie sol. Glucosă 5% în decurs de 20-40 minute (doza maximală la o infuzie nu va depăși 1 g/1,73 m<sup>2</sup>)*

**Schema III.****Pulsterapia cu methylprednisolonum (MP) (schema Valdo, 1998) (1D)**

Săptămâna	MP 30mg/kg/i/v	Prednisolonum	Ciclosporin A
1-2	3 ori pe săptămână	-	-
3-8	1 dată în săptămână	2mg/kg /48 ore	6 mg/kg /24 ore
9-29	-	1mg/kg /48 ore	3 mg/kg /24□ore
30-54	-	0,5mg/kg /48 ore	3 mg/kg /24 ore

**Schema IV.**

**Ciclosporină** 5mg/kg/24h per os sub controlul ciclosporinei A în serul sanguin(nivelul inițial 80-160 ng/ml) 3 luni, apoi 2,5mg/kg/24 ore 9-12 luni cu scăderea treptată a dozei câte 0,1 mg/kg/24 ore pe săptămână până la anulare. **(2B)**

+

**Prednisolonum** 1mg/kg/48ore per os în 3 prize sau 30 mg/m<sup>2</sup>(nu mai mult de 80 de mg in 24 ore) până la 12 luni, cu scăderea totală a dozei. **(1A)**

\* nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de stat al RM

**Caseta 35. Tratamentul patogenetic (continuare):**

### **Tratamentul glomerulonefritei membrano-proliferative**

#### **în GNMP tip I și III**

**Prednisolonum** 1 mg/kg/48 ore per os ( nu mai mult de 80 mg/24 ore) cură alternativă până la 12 luni cu anularea lentă a preparatului ce contribuie la scăderea proteinuriei și stabilizează funcției rinichilor. **(1A)**

**In GNMP de toate tipurile:**

#### **Schema I**

**Ciclofosfamid** \*: intravenos sau infuzie 10-12 mg/kg o dată în 2 săptămâni (de repetat de două ori) apoi 15 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni timp de 6-12 luni (doza sumară a curei până la 168 mg/kg). **(1D)**

+

**Prednisolonum** 1 mg/kg/48 ore per os în 3-4 prize (2/3 doze în orele de dimineață) 6-12 luni cu scădere lentă a dozei până la anularea deplină a preparatului. **(2D)**

#### **Schema II**

**Mycophenolatium** 500-1000 mg/24 ore per os în 2 prize timp de 3-6 luni, în caz de eficacitate a tratamentului până la 12-24 luni

+

**Prednisolonum** 1 mg/kg/48 ore per os ( nu mai mult de 80 mg/24 ore) până la 12 luni cu anularea treptată a preparatului. **(2D)**

### **Tratamentul nefropatiei membranoase**

- În cazul proteinuriei izolate fără dereglarea funcției renale se administrează inhibitori ai enzimei de conversie; **(1B)**
- În cazul proteinuriei izolate cu dereglarea funcției renale se utilizează următoarele scheme de tratament:

#### **Schema I**

**Ciclofosfamid** \*: intravenos sau infuzie 10-12 mg/kg o dată în 2 săptămâni (de repetat de două ori) apoi 15 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni timp de 6-12 luni (doza sumară a curei până la 168 mg/kg).

+

**Prednisolonum** 1 mg/kg/48 ore per os în 3-4 prize (2/3 doze în orele de dimineață) 6-12 luni cu scădere lentă a dozei până la anularea deplină a preparatului. **(2C)**

#### **Schema II (schema Ponticelli, 1992)**

**Methylprednisolonum** i/v 30 mg/kg o dată în 24 ore 3 zile, apoi

**Prednisolonum** 0,4 mg/kg/24 ore per os timp de 27 zile, apoi

**Chlorambucilum** 0,2 mg/kg/24 ore per os timp de o lună.

Cura terapiei – 6 luni cu administrarea (metilprednisolon și prednisolon per os) 1 lună și clorambucil 1 lună, în total 3 cicluri. **(1B)**

\* nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de stat al RM

### **Caseta 36. Tratamentul patogenetic (continuare):**

#### **Tratamentul Ig A nefropatiei**

**În cazul proteinuriei până 0,5 – 1,0 g/24 ore (2D)** la pacienții cu funcția rinichilor păstrată se administrează inhibitori ai enzimei de conversie (IECA).

**În cazul proteinuriei > 1,0 g/24 ore** se administrează IECA, antagoniștii receptorilor angiotenzinei II (ARA), ulei de pește **(2D)**

**Captoprilum** 0,5-1,0 mg/kg/24 ore per os în 2-3 prize sau

**Enalaprilum** 5-10 mg/24 ore per os în 1-2 prize timp îndelungat;

În lipsa de efect în plan de scădere a HTA se administrează antagoniștii receptorilor angiotenzinei II în monoterapie sau în combinație cu inhibitorii enzimei de conversie. **(2C)**

**Valsartanum** 40-80 mg/24 ore în o priză sau

**Lozartanum** 25-50 mg/24 ore per os într-o priză timp îndelungat. Aceste preparate contribuie la micșorarea

hipertensiunii arteriale și proteinuriei, reducând timpul progresării maladii.

**Utilizarea dezagregantelor nu este rațională (2C).**

**Tonzilectomia nu este recomandată (2C).**

**Caseta 37. Tratamentul patogenic (continuare):**

**Tratamentul GN extracapilare cu semilunii**

**3 cure de plasmafereză**

+  
**Ciclofosfamid**\*: intravenos sau infuzie 12 mg/kg o dată în 24 ore (prima administrare peste 6 ore după finisarea ultimei cure a plasmaferezei) 3 ori zilnic, apoi se efectuează terapia cu 4 componente:

1. **Ciclofosfamid**\*: intravenos 10-12 mg/kg o dată în 2 săptămâni (de repetat de două ori) apoi 15 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni timp de 6-12 luni (doza sumară până la 200 mg/kg).

+  
2. **Prednisolonum** 1 mg/kg/24 ore în 1-2 prize per os timp de 4-6 săptămâni, apoi 1 mg/kg/48 ore 6-12 luni cu scădere lentă a dozei până la anularea deplină a preparatului.

+  
3. **Heparini natrium** 200-250 UI/kg/24 ore 4 ori în zi subcutan în jurul ombelicului, timp de 4-6 săptămâni.

+  
4. **Dipyridamolum** 5-7 mg/kg/24 ore per os timp de 3 luni, cure repetate de 2 ori în an. **(1D)**

**Tratamentul GN mediate de anticorpi anti-membrană bazală glomerulară**

**Methylprednisolonum** intravenos 7-15 mg/kg/24 ore (maximal 1,0 gr la o administrare) în decurs de 3 zile, apoi **Prednisolonă** 1-2 mg/kg/24 ore per os în 3-4 prize (2/3 de doză în orele matinale) (maximal 60 mg/kg/24 ore) 7 zile, cu scăderea ulterioară a dozei;

+  
**Ciclofosfamid**\*: intravenos sau infuzie 10-12 mg/kg o dată în 2 săptămâni (de repetat de două ori), apoi 15 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni timp de 6-12 luni (doza sumară de curs până la 200 mg/kg). **(1C)**

±  
**Plasmafereză** – zilnic timp de 14 zile sau până la dispariția anticorpilor antimembrană bazală în serul sanguin.

**Hemodializă** – în cazul dezvoltării IRC terminale

\* nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de stat al RM

**Caseta 38. Evoluție**

- Decesul precoce (1-5% cazuri) se produce prin leziune renală acută, insuficiență cardiacă sau edem pulmonar acut.
- La copii cu GNC prognosticul depinde de varianta clinico-morfologică și efectuarea tratamentului adecvat.
- În cazul GNC ce decurge cu hematurie izolată sau cu SN steroid-sensibil fără dereglarea funcției renale și fără hipertensiune arterială prognosticul este de obicei satisfăcător.
- Formele rezistente a GNC au tendință spre progresarea maladii și instalarea BCR.
- În dependență de varianta morfologică a GNC aproape 1/3 copii cu SN steroid-rezistent se constată formarea BCR în primii 10 ani de evidență.

**Caseta 39. Imunizarea copiilor cu SNSS**

Pentru a reduce riscul de infecții grave la copiii cu SNSS (fără grad)

- efectuarea vaccinării anti-pneumococice copiilor;
- efectuarea anuală a vaccinării contra gripei pentru copii și pentru toți cei care locuiesc împreună cu ei.

- se amână vaccinarea cu vaccinuri vii atâta timp cât doza de prednisolon nu a fost redusă la 1 mg/kg/24 ore (< 20 mg/24 ore) sau a 2mg/kg/48 ore (< 40 mg/48 ore).
- Vaccinurile vii sunt contraindicate copiilor care administrează medicamente imunomodulatoare și imunosupresive.
- Pentru a reduce riscul de infecții la copii cu imunitate deprimată se recomandă imunizarea indivizilor sanatoși care locuiesc împreună cu copiii, dar este necesar de asigurat evitarea contactului cu secreții urinare, digestive și respiratorii a persoanelor vaccinate cu vaccinuri vii timp de 3-6 săptămâni de la vaccinare.
- copiilor nevaccinați contactați cu varicelă ce urmează preparate imunosupresoare, la posibilitate de a administra anti-zoster imunoglobulină.

### C. 2. 3. Supravegherea pacienților

#### Caseta 40. Dispensarizarea pacienților cu GNC

##### 1. Frecvența consultațiilor de medicul familiei

În perioada remisiei – o dată în 2 luni, mai frecvent după indicații.

##### 2. Atenție deosebită se va atrage la:

Starea generală, curba ponderală, edeme, tensiunea arterială, focare cronice de infecție, infecții recurente, rezultatele investigărilor sângelui periferic și urinii, rezultatele probelor Adis, Niciporenco, USG, efectuarea tratamentului de reabilitare.

##### 3. Examunări în ATM a medicilor de familie și spitalul raional

Analiza sângelui periferic, analiza urinei, proba Adis, Niciporenco, proba concentrațională, ureea, creatinina.

##### 4. Frecvența consultațiilor specialiștilor la locul de trai:

- ✓ Pediaterul – o dată în trei luni, apoi o dată în șase luni până la scoaterea de la evidență.
- ✓ Cardiolog – o dată în șase luni.
- ✓ Urolog – o dată în șase luni.
- ✓ Oftalmolog - o dată în șase luni.
- ✓ Nefrolog - o dată în trei luni.

##### 5. Frecvența consultațiilor la DCSI pentru copii a IMSP IMșiC

O dată în șase luni, la pediatru, nefrolog, urolog, cardiolog, oftalmolog.

##### 6. Examinări la DCSI pentru copii:

La necesitate sunt repetate investigările suplimentare. Adăugător puncția biopsie renală, USG abdominală.

##### 7. Măsuri de reabilitare.

Tratament de substituie cu steroizi sau alte remedii administrate în centrul nefrologic.

##### 8. Scoaterea de la evidență

Nu se scot de la evidență.

### C. 2. 4. Complicațiile (subiectul protoalelor separate)

#### Caseta 41. Complicații în GNC

- ✓ LRA;
- ✓ Infecții urinare asociate;
- ✓ Nefroscleroza;
- ✓ Hipertensiune arterială;
- ✓ BCR;
- ✓ Infecții respiratorii (traheobronșite, pneumonii).

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA

## PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<i>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</i>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie</li> <li>• asistenta medicală de familie</li> <li>• medic de laborator</li> <li>• medic funcționarist la Centrul Medicilor de Familie (CMF)</li> </ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USG (CMF)</li> <li>• laborator clinic pentru aprecierea hemogramei și urinei sumare.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cefalosporine generația I-IV: Cefazolinum, Cefalexinum, Cefuroximum, Cefotaximum, Cefepimum etc.;</li> <li>– Peniciline semisintetice + acid clavulanic.</li> </ul> </li> <li>• Preparate antipiretice: Paracetamolum;</li> <li>• Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum, Hydrochlorothiazidum;</li> <li>• Inhibitori ai enzimei de conversie: Enalaprilum, Captoprilum;</li> <li>• Blocatori ai canalelor de Ca: Nifedipinum.</li> </ul>
<i>D.2. Instituțiile sau secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</i>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatru</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• medic de laborator</li> <li>• Rö – laborant</li> </ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USG</li> <li>• cabinet radiologic</li> <li>• instrumente pentru examen radiologic</li> <li>• laborator clinic și bacteriologic standard</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cefalosporine generația I-IV: Cefazolinum, Cefalexinum, Cefuroximum, Cefotaximum, Cefepimum etc.</li> <li>– Peniciline semisintetice + acid clavulanic</li> </ul> </li> <li>• Preparate antipiretice: Paracetamolum</li> <li>• Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum, Hydrochlorothiazidum</li> <li>• Inhibitori ai enzimei de conversie: Enalaprilum, Captoprilum</li> <li>• Blocatori ai canalelor de Calciu: Nifedipinum</li> <li>• Anticoagulante: Heparini natrium</li> <li>• Antiagregante: Dipyridamolum</li> </ul>

	<b>Personal:</b>
--	------------------



<p><b><i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de nefrologie ale spitalelor municipale și republicane</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nefrolog-pediatru</li> <li>• urolog-pediatru</li> <li>• anesteziolog</li> <li>• patomorfolog</li> <li>• medic imagist</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• medic de laborator</li> <li>• R-laborant</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aparat de USG</li> <li>• cabinet radiologic</li> <li>• cabinet radioizotopic (pentru scintigrafie renală);</li> <li>• instrumente pentru examen radiologic;</li> <li>• laborator clinic și bacteriologic, imunologic, standard</li> <li>• microscop</li> <li>• ace pentru puncție biopsierenală</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cefalosporine generația I-IV: Cefazolinum, Cefalexinum, Cefuroximum, Cefotaximum, Cefepimum etc.</li> <li>– Peniciline semisintetice + acid clavulanic</li> </ul> </li> <li>• Preparate antipiretice: Paracetamolum</li> <li>• Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum, Hydrochlorothiazidum</li> <li>• Inhibitori ai enzimei de conversie: Enalaprilum, Captoprilum</li> <li>• Blocatori ai canalelor de Calciu: Nifedipinum</li> <li>• Antagoniști ai receptorilor angiotenzinei II (losartanum)</li> <li>• Anticoagulante: Heparin natrium</li> <li>• Antiagregante: Dipyridamolum</li> <li>• Corticosteroizi: Prednisolonum, Methylprednisolonum</li> <li>• Citostatice: Chlorambucilum (Leukeran), Ciclofosfamid, Ciclosporinum, Mycophenolatum</li> </ul>

## E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

N o	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu GNC	1.1. Proporția pacienților diagnosticați cu GNC pe parcursul unui an	1.1. Numărul pacienților diagnosticați cu GNC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii suspecti la GNC care se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A îmbunătăți calitatea tratamentului pacienților cu GNC	2.1. Proporția pacienților cu GNC supuși tratamentului conform recomandării PCN „GNC la copii” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu GNC supuși tratamentului conform recomandării PCN „GNC la copii” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu GNC care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an
		2.2. Proporția pacienților cu GNC supuși tratamentului pe parcursul unui an, care au dezvoltat complicații în primele 10 zile după tratament	Numărul pacienților cu GNC supuși tratamentului, care au dezvoltat complicații în primele 10 zile pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu GNC supuși tratamentului pe parcursul ultimului an
3.	A reduce rata complicațiilor prin IRC la pacienții cu GNC	3.1. Proporția pacienților cu GNC care au dezvoltat BCR pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu GNC care au dezvoltat BCR pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu GNC care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an
		3.2. Proporția pacienților cu GNC, la care a survenit complicații pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu GNC, la care a survenit complicații	Numărul total de pacienți cu GNC pe parcursul ultimului an
		3.3. Proporția pacienților cu GNC care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „GNC la copii” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu GNC care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „GNC la copii” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu GNC care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an

## ANEXE

### ***Anexa 1. Informație pentru pacient cu glomerulonefrită***

#### ***(Ghid pentru pacienți, părinți)***

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul copiilor cu GNC în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. În ghid se explică indicațiile adresate pacienților cu GNC, dar și familiilor acestora, părinților și tuturor celor care doresc să cunoască cât mai mult despre această maladie. Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament al copiilor cu GNC. Nu sunt descrise în detalii maladia, analizele și tratamentul necesar. Despre acestea veți afla de la medicul de familie.

1. În GN are loc afectarea rinichilor preponderent a glomerulelor;
2. Care sunt cauzele:
  - ✓ Infecții streptococice, bacteriene, parazitare
  - ✓ Factori predispozanți
  - ✓ Focare cronice de infecție (angina, tonsilita, streptodermie)
  - ✓ Infecție virală acută
  - ✓ Alergeni alimentari
3. Simptomele clinice: - ca regulă sunt: edeme, febră, modificări de digestie (grețuri, vomă), disurie (micțiuni rare în cantitate redusă), paliditate, dureri în abdomen, tensiunea arterială crescută.
4. Investigațiile efectuate vor determina prezența eritrocitelor și proteinelor în analiza generală a urinei.
5. La ce duce GNC la copil? La dezvoltarea sclerozei renale, a insuficienței renale și hipertensiunii arteriale
6. Tratamentul glomerulonefritei se indică de medicul nefrolog pe un termen de 6-12 luni și include tratamentul antibacterian (în dependență de sensibilitatea agentului microbial la antibiotice), diuretice, în unele cazuri steroizi sau citostatice.
7. Supravegherea copiilor ce suferă, se efectuează de către nefrolog, periodic 1 dată în lună cu efectuarea analizelor generale a urinei, sângelui, analiza biochimică a sângelui, examenul ecografic renal.
8. Respectați regimul tratamentului prescris, recomandările medicului și prezentați-vă la control la timp. Toate aceste măsuri sunt direcționate către însănătoșirea copilului D-voastră și previn dezvoltarea complicațiilor grave.

## **Anexa 2. Viteza de filtrație glomerulară**

**Caseta 46. Evaluarea clearance-ului creatininei (după Schwatz și colab. 1987)**

***Viteza filtrației glomerulare (VFG) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = KX lungimea (sm) / Creatinina serică (mg/gr)***

Vârsta	K (valoarea medie)	K (diapazonul mediu)
<1 an (prematuri)	0,33	0,20-0,50
<1 an	0,45	0,30-0,70
2-12 ani	0,55	0,40-0,70
fete 13-20 ani	0,55	0,40-0,70
băieți 13-20 ani	0,70	0,50-0,90

**Caseta 47. Indicii vitezei de filtrație glomerulară după vârstă**

***Pentru a transforma creatinina serică din mmol/l în mg/gr coeficientul mmol/l se înmulțește cu 0,0113.***

Vârsta	VFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1 an	90-110
2-12 ani	89-165
fete > 13 ani	84-156
băieți > 13 ani	72-176

**Anexa 3. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Glomerulonefrita cronică la copil**

**FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU  
Glomerulonefrita cronică la copil**

<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul F/M a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Forma GN	
<b>INTERNAREA</b>	
Data debutului simptomelor (în caz de recidivă)	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea GN	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>	
Monitorizarea TA	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Monitorizarea lichidului consumat și eliminat	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Analiza generală a sângelui	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Analiza generală a urinei	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examenul biochimic al sângelui (proteina totală + fracțiunile, ureea, creatinina, colesterol, β-lipoproteide, colesterol, lipide generale, K, Na,Ca)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut (pentru fiecare indicator în parte): negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Coagulograma (protrombin, fibrinogen)	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Urina după Neciporencu (în cazul hematurției)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Urina la proteine în 24 ore (în cazul sindromului nefrotic)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Ecografia renală	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Ecografia organelor interne	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Ecografia cavității abdominale (prezența lichidului liber)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Ecografia cavității pleurale (prezența lichidului liber)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Cistoscopia (în cazul hematuriei)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Frotiu din nasofaringe	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
ASL-O, CIC, PCR	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

Ig A, M, G	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Complementul C3, C4	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Au fost estimate indicațiile / contraindicațiile pentru Biopsia renală	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: nu s-a efectuat = 0; s-a efectuat = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>	
Pacient depistat primar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați de urgență în staționar pentru mai mult de 7 zile în ultimele 30 de zile	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții cu antibioticoterapie intravenoasă recentă	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții cu tratament corticosteroid anterior	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Pacienții cu tratament Citostatic anterior	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>	
Tratament antibacterian până la stabilirea diagnosticului	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament corticosteroid (în cazul sindromului nefrotic)	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Puls-terapia cu Metilprednisolon	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Tratament citostatic (în cazul SNSR, SNSD cu recidive frecvente)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Tratament antiagregant	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Corecția intravenoasă a hipoproteinemiei (perfuzii cu Albumină 10-20%)	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de GN = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9

## BIBLIOGRAFIE

1. Ali el-TM, Abdelraheem MB, Mohamed RM, Hassan EG, Watson AR. Chronic renal failure in Sudanese children: aetiology and outcomes. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:349–353. doi: 10.1007/s00467-008-1022-8.
2. Andrea Pasini, Gabriella Aceto, Anita Ammenti, et al. Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(1): 91–101.
3. Annual report. Rockville, MD: The EMMES Corporation; 2008.
4. Anochie I, Eke F. Chronic renal failure in children: a report from Port Harcourt, Nigeria (1985–2000) *Pediatr Nephrol*. 2003;18:692–695.
5. Aparecida da Silva C, MolinarMauadCintra M, de Castro Côbo E, et.al. Renal biopsy: use of biomarkers as a tool for the diagnosis of focal segmental glomerulosclerosis. *Dis Markers*. 2014;2014:192836.
6. Azib S, Macher MA, Kwon T, et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:927.
7. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:403-441.
8. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2–5) in KwaZulu-Natal, South Africa. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1841–1846. doi: 10.1007/s00467-008-0871-5.
9. Brodehl J, Krohn HP, Ehrich JH. The treatment of minimal change nephrotic syndrome (lipoid nephrosis): cooperative studies of the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) *Klin Padiatr*. 1982;194:162–165.
10. Cadnapaphornchai MA1, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1159-67.
11. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534–545.
12. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987; 62:1102.
13. D’Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 117–134.
14. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:453.
15. Deschênes G, Leclerc A. Epidemiology of the idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Pediatr*. 2010;17(6):622-3.
16. Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, et.al. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *KidneyInt* 2014;85:1039-1048.
17. Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet et al. *Pediatric Nephrology* 2009, 667-815.
18. ESPN/ERA-EDTA Registry (2010) ESPN/ERA-EDTA registry annual report 2008. <http://www.espn-reg.org/>
19. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et.al. Renal Biopsy in 2015 - From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol*. 2016 Feb 5;43(1):1-19.

20. Ghafari A, Mehdizadeh A, Alavi-Darazam I, et.al. Co-administration of albumin-furosemide in patients with the nephritic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2011,22:471–475.
21. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; 80:868–878.
22. Glassock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, p. 375–398.
23. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et.al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 18;3:CD001533.
24. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H, Japanese Society for Pediatric Nephrology The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:456–461.
25. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS: The native kidney biopsy: update and evidence for best practice. *Clin J AmSocNephrol* 2015;pii:CJN.05750515.
26. Huong NT, Long TD, Bouissou F, Liem NT, Truong DM, Nga do K, Chien TT, Bascands JL. Chronic kidney disease in children: the National Paediatric Hospital experience in Hanoi, Vietnam. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:722–727.
27. Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, et.al. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *ClinExpNephrol*. 2015 Feb;19(1):6-33. doi: 10.1007/s10157-014-1030-x.
28. Jiang L, Dasgupta I, Hurcombe JA,et.al. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome: usefulness in adult patients and laboratory insights into mechanisms of action via direct action on the kidney podocyte. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Jun;128(12):883-93.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337-414.
30. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:415.
31. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1383–1402.
32. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidencebased therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 235–242.
33. McTaggart S, McDonald S, Henning P, Dent H. Paediatric report. ANZDATA Registry report 2009, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. South Australia: Adelaide; 2009.
34. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:303.
35. Miller ME, Williams JA. Chronic renal failure in Jamaican children—an update (2001–2006) *West Indian Med J*. 2009;58:231–234.
36. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13:159.
37. Niaudet P. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. In: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), ian.2015.
38. Pasini A, Aceto G, Ammenti A, et.al. Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(1):91-101.



39. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glassock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, p. 261–312.
40. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:354.
41. Shatha Hussain Ali1, Abdulkareem Mohammed Ali1, Abbas Hindi Najim. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Saudi J of Kidney diseases and Transpl*, 2016, v, 27, p. 67-72.
42. Sinha A1, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr*. 2012 Aug;79(8):1045-55. PMID: 2264454
43. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al., Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):592-600.
44. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Childhood chronic kidney disease in a developing country. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1143–1147.
45. Ziółkowska H, Adamczuk D, Leszczyńska B, et.al. Glomerulopathies as causes of end-stage renal disease in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2009 Apr; 26(154):301-5.