



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ LA COPIL

Protocol clinic național

PCN - 215

Chișinău, 2022

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
nă 23.02.2022, proces verbal nr. 2

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
nr. 394 din 26.04.2022 „Cu privire la elaborarea Protocolului clinic național
„Glomerulonefrita cronică la copii”

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A. 2. Codul maladiei (CIM 10)	5
A. 3. Utilizatorii	5
A. 4. Obiectivele protocolului	5
A. 5. Clase de recomandare și nivele de evidență	5
A. 6. Data elaborării protocolului	5
A. 7. Data următoarei revizuirii	5
A. 8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:	6
A. 9. Definițiile folosite în document	6
A. 10. Informația epidemiologică	7
B. PARTEA GENERALĂ	7
B. 1. Nivel de asistență medicală primară	7
B. 2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (pediatru, nefrolog-pediatru)	8
B. 3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată	9
C. 1. ALGORITME DE CONDUIȚĂ	10
C. 1. 1. Algoritm general de conduită al pacientului cu GNC	10
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	11
C. 2. 1. Clasificarea	11
C. 2. 2. Conduita pacientului cu GNC	12
C. 2.2.1. Noțiuni generale	12
C. 2.2.2. Sindromul nefritic cronic	13
C. 2.2.3. Tabloul clinic	13
C. 2.2.4. Investigații paraclinice	14
C. 2.2.5. Diagnostic diferențial	19
C. 2.2.6. Criterii de evaluare	20
C. 2.2.7. Tratamentul	20
C. 2. 3. Supravegherea pacienților	23
C. 2. 4. Complicațiile GNC (subiectul protoalelor separate)	24
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	25
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	27
ANEXE	28
BIBLIOGRAFIE	31

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Glomerulonefritele cronice (GNC) reprezintă un grup de maladii renale cu afectarea glomerulilor cu etiologie, patogenie, manifestări clinice, morfologice, evoluție și prognostic diferit.
- Conform studiului PodoNet Consortium cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic steroid rezistent (SNSR) constituie glomeruloscleroza focal-segmentară (GSFS) –56%.
- Semnele clinice ale sindromului nefritic cronic includ: hipertensiune arterială, edemele lipsesc în sindromul nefritic cronic; tulburări de diureză.
- Tabloul clinic al GSFS primitive – debutul bolii, acut, cu tabloul clinic și biologic al sindromului nefrotic: proteinurie $\geq 3,5$ g/24 ore, edeme, hipoproteinemie, hipoalbuminemie.
- Tabloul clinic în glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP): sindrom nefrotic, sindrom nefritic acut sau hematurie și proteinurie asimptomatică.
- 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.
- Indicații pentru biopsia renală (PBR) la copii cu GNC: SN la vârsta pînă la 1an; SN steroiddependent: apariția steroid-dependenței sau SN frecvent recidivant după administrarea de imunosupresoare; SN steroidrezistent; hipertensiune arterială cu revală persistentă, hematurie, scăderea funcției renale; suspjecție la GN secundară (amiloidoză, vasculite sistemice sau maladii a țesutului conjunctiv).
- Se recomandă ciclosporina A (CyA) sau tacrolimusul (TAC) în calitate de tratament de prima linie în SNSR.
- Se sugerează la copiii cu GNMP idiopatică asociat cu SN și scăderea progresivă a funcției renale administrarea de cyclophosphamidum per os sau micofenolat de mofetil (MMF) în asociere cu doze mici de corticosteroizi, alternativ sau zilnic nu mai puțin de 6 luni.
- Tratamentul imunosupresiv de linia a doua în GNM include: administrarea a două perfuzii de rituximab în doză de $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ per perfuzie (1 - 2 perfuzii în 2 săptămâni).

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	Alanin-aminotransferaza
AMP	Asistența medicală primară
ARA	Antagoniștii receptorilor angiotenzinei II
AgHBs	Antigen HBs
ASG	Antihialuronidaza
ASL-O	Antistreptolizina-O
AST	Aspartat-aminotransferaza
ANA	Anticorpi antinucleari
Ac anti-MBG	Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară
ANCA	<i>anti-neutrofil cytoplasmic antibodies</i> (Ac. anti citoplasma neutrofilelor)
p-ANCA	<i>perinuclear anti-neutrofil cytoplasmic antibodies</i>
BCR	Boală cronică renală
BDD	Boala depozitelor dense
CMF	Centrul medicilor de familie

C3	Complement fracția C3
CIC	Complexe imuno-circulante
CT	Tomografie computerizată
CyA	Ciclosporina A
CNI _s	<i>Calcineurin inhibitors</i> (inhibitorii calciuneriinei)
ECG	Electrocardiograma
FGDS	Fibrogastroduodenoscopia
GNA	Glomerulonefrita acută
GN	Glomerulonefrită
GNC	Glomerulonefrită cronică
GMRP	Glomerulonefrită rapid progresivă
GSFS	Glomeruloscleroză focal-segmentară
GNMP	Glomerulonefrită membrano-proliferativă
GNMzP	Glomerulonefrită mezangio-proliferativă
GNM	Glomerulonefrita membranoasă
HTA	Hipertensiune arterială
HVC	Hepatita Virală C
IECA	Inhibitori ai enzimei de conversie
I/v	Intravenos
LRA	Leziune renală acută
LES	Lupus eritematos sistemic
MMF	Micofenolat de mofetil
MP	Metilprednisolon
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
PBR	Puncția biopsia renală
RFG	Rata filtrației glomerulare
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SN	Sindrom nefrotic
SNSD	Sindrom nefrotic steroid-dependent
SNSR	Sindrom nefrotic steroid-rezistent
SNSS	Sindrom nefrotic steroid-sensibil
TAC	Tacrolimus
USG	Ultrasonografie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

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 colaboratorii secției Nefrologie pediatrică a IMSP IMȘIC.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile științifice actuale privind conduita pacientului în glomerulonefrita cronică (GNC). 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 INTRODUCIVĂ

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 (sindrom nefrotic steroiddependent, glomeruloscleroză focal-segmentară), evoluție recidivantă, acutizare, funcția rinichilor păstrată.

A. 2. Codul maladiei (CIM 10)

- **Sindromul nefritic cronic – N 03**

A. 3. Utilizatorii

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie, asistente medicale a medicilor de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici 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. Sporirea calității examinărilor clinice și paraclinice a pacienților cu GNC.
2. Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu GNC.
3. Reducerea ratei complicațiilor prin boală cronică renală (BCR) la pacienții cu GNC.

A. 5. Clase de recomandare și nivele de evidență

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau accord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Nivel de evidență A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, Registre

A. 6. Elaborat: 2022

A. 7. Revizuit: 2027

A. 8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
<i>Angela Ciuntu</i>	dr. hab. șt.med., prof.univ., Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Țurea</i>	dr. hab. șt. med., prof.univ., șef clinică Hematologie și Nefrologie pediatrică, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”.
<i>Svetlana Beneș</i>	dr. șt.med., conf.univ., Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Valeriu Gavriliuța</i>	medic pediatru-nefrolog, șef secție Nefrologie IMSP IMșiC

Denumirea structurii/instituției	Persoana responsabilă (nume, prenume, funcție)
Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., Șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt .med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A. 9. Definițiile folosite în document

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

Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) – 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) – 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 patogenetic – prin scăderea persistentă a nivelului complementului seric și clinic prin sindrom nefrotic (SN), hematurie microscopică sau macroscopică, hipertensiune arterială și evoluție progresivă spre BCR.

Glomerulonefrită membranoasă (GNM) – grup de afecțiuni glomerulare manifestate, în majoritatea cazurilor, prin SN 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.

A. 10. Informația epidemiologică

Conform datelor registrului ESPN/ERA-EDTA este demonstrat că BCR terminală cauzată de glomerulonefrită (GN) în Europa constituie 15%, comparativ cu studiile efectuate în Japonia (22%), în Australia și Noua Zeelandă, după datele (ANZDATA) constituie -29 %. Studii recente 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 %.

Conform studiului PodoNet Consortium cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic steroid rezistent (SNSR) constituie glomeruloscleroza focal-segmentară (GSFS) –56%, schimbări minimale în glomerule –21% și glomerulonefrita mezangioproliferativă 1–2%.

GSFS primară însumează 5-35% din toate cazurile de SN ideopatic. Este demonstrat că odată cu avansarea în vârstă frecvența GSFS la copiii cu SN în vârstă 0-6 ani nu depășește 10%, și constituie 20-50% la cei ce prezintă adolescență. Glomerulonefrita membrano-proliferativă – constituie 5% din cazurile de SN la copil. GNM este cea mai frecventă cauză de SN la adulți, în timp la copiii cu vârsta sub 13 ani constituie 3% și 18% la adolescenți. Conform datelor studiului ISKDC este demonstrat că incidența GNM constituie 1,5% la copiii cu SN.

B. PARTEA GENERALĂ

B. 1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsură)	Motivele (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul		
Diagnosticul preliminar al GNC <i>C.2.2.1. – C.2.2.6.</i>	Diagnosticul precoce a GNC permite inițierea tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a procesului de sclerozare a parenchimului renal "smochină uscată", cu instalarea progresivă a BCR.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>casetele 1-5</i>); • Examenul obiectiv (<i>casetele 7-10</i>); • Examenul de laborator (<i>tabelul 2,3, casetele 11,13,14,15</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Hemoleucograma;</i> ✓ <i>sumarul urinei;</i> • Diagnostic diferențial (<i>caseta 16, algoritmul C.1.1</i>); La necesitate: (<i>tabelul 2,3</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>proba Neciporencu;</i>
Deciderea consultației specialiștilor și/sau spitalizării <i>C.2.2.4.-C.2.2.7.</i>		Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Toți copiii suspectați la GNC necesită consultația medicului nefrolog-pediatru (<i>caseta 17</i>); • Evaluarea criteriilor de spitalizare la nivelul raional, republican (<i>casetele 18, algoritmul C.1.1</i>)
2. Tratamentul		
Tratament simptomatic <i>C.2.2.7.</i>	Tratamentul se indică cu scop de reducere a proteinuriei și scăderea riscului de progresie spre BCR.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul se va iniția în secțiile raionale (<i>caseta 20-22, algoritmul C.1.1</i>).

3. Supravegherea		
C.2.3.	Va permite depistarea semnelor de progresare a procesului cronic în rinichi. <i>Tratamentul se va efectua în comun cu medicii specialiști pediatru și nefrolog.</i>	Obligator: Supravegherea se va efectua în comun cu medicul nefrolog-pediatru conform planului întocmit (casetă 28).

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

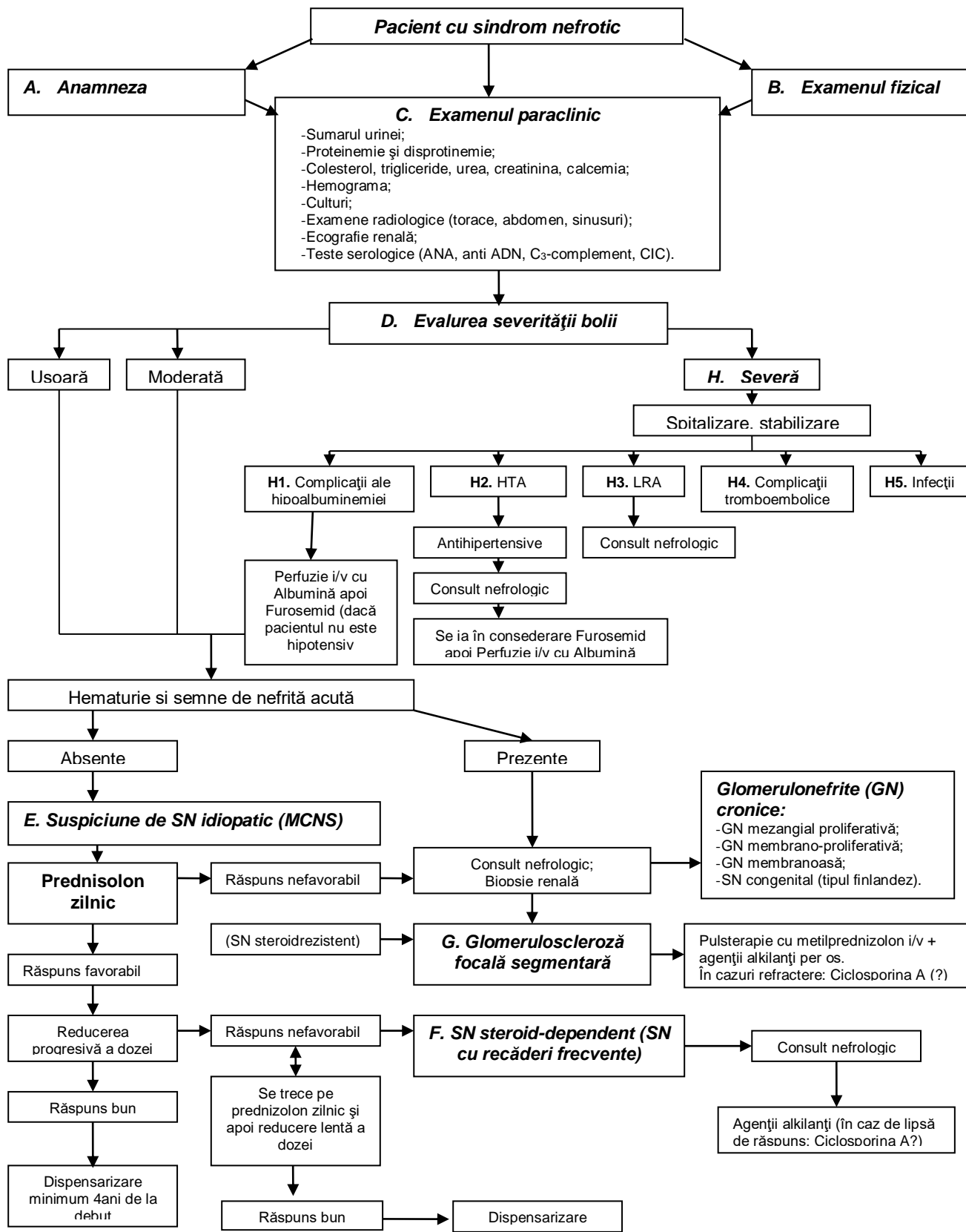
Descriere (măsură)	Motivele (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea patologiei reno-urinare (GNC) C.2.2.1. – C.2.2.7.	Diagnosticul precoce a GNC permite inițierea tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a procesului de sclerozare a parenchimului renal "smochină uscată", cu instalarea progresivă a BCR.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 1-5); • Examenul obiectiv (casetele 7-10); • Examenul de laborator (tabelul 2,3, casetele 11, 13, 14,15): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemoleucograma; ✓ sumarul urinei; ✓ analiza biochimică a sângelui: proteina totală, ureea, creatinina, RFG, β-lipoproteide, colesterol; • USG sistemului urinar (tabelul 3); • Consultația nefrologului (tabelul 3); • Diagnostic diferențial (casetă 16, algoritmul C.1.1). Recomandabil: (tabelul 2,3): <ul style="list-style-type: none"> • Consultația altor specialiști (cardiolog, ORL etc.) (tabelul 3); • Analiza biochimică a sângelui: (tabelul 2): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ionograma; ✓ Bilirubina; ✓ ALT, AST; ✓ Coagulograma; ✓ Urina la proteină în 24 ore.
2. Tratamentul		
2.1. Selectarea metodei de tratament 2.2. Tratament simptomatic, patogenetic C.2.2.7.	Tratamentul se indică cu scopul de prevenire a complicațiilor. Tratamentul patogenetic (steroidi și/sau imunosupresoare), se efectuează în funcție de varianta clinico-morfologică.	Obligator: Evaluarea criteriilor de spitalizare (casetele 17, algoritmul C.1.1).
3. Supravegherea		
C.2.3.	Va permite evaluarea activității a procesului glomerular.	Obligator: Supravegherea se va efectua în comun cu medicul de familie, nefrolog conform planului întocmit (casetele 28).

B. 3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul		
1.1. Confirmarea diagnosticului GNC <i>C.2.2.1. – C.2.2.7.</i> 1.2. Diagnosticul diferențial	Determinarea variantei clinico-morfologice a procesului glomerular.	Obligator: Anamneza (<i>casetele 1-5</i>); Examenul obiectiv (<i>casetele 7-10</i>); Examenul de laborator (<i>tabelul 2,3, casetele 11,13,14,15</i>); USG sistemului urinar și organelor abdominale (<i>tabelul 3</i>); PBR (<i>caseta 12, algoritmul C.1.1</i>). Recomandabil: (<i>tabelul 1</i>): Scintigrafia dinamică a rinichilor, cistografia, urografia i/venoasă în perioada remisiune; Consultația altor specialiști (ORL, urolog, stomatolog, cardiolog, oculist, etc.).
2. Tratamentul		
2.1. Selectarea metodei de tratament 2.2. Tratament în perioada activă a bolii 2.3. Terapie cu nefroprotectoare <i>C.2.2.7.</i>	Tratamentul va fi efectuat diferențiat în funcție de varianta clinică și/sau morfologică a maladei.	Obligator: • Tratament complex simptomatic: (<i>caseta 20-22</i>): ✓ Diuretice; □ ✓ Inhibitori ai enzimei de conversie; ✓ Blocatori ai canalelor de calciu; ✓ Blocanții receptorilor angiotenzinei ✓ Anticoagulante; ✓ Antiagregante; ✓ Sol.Albumini 15-25%; ✓ Antibiotice; Tratament cu steroizi și imunosupresoare: (<i>casetele 23-26</i>): ✓ Prednisolonum; ✓ Imunosupresoare: cyclophosphamidum, cyclosporinum); ✓ Micofenolatul de mofetil, ✓ Rituximabum ✓ Pulsterapia cu metilprednizolonum ✓ Pulsterapia cu cyclophosphamidum
Externarea		
<i>C.2.2.7.</i> <i>C.2.3.</i>	Externarea cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere.	Obligator: Evaluarea criteriilor de externare (<i>caseta 19</i>). Eliberarea extrasului care obligator va conține: Diagnosticul precizat desfășurat; ✓ Rezultatele investigațiilor efectuate; ✓ Tratamentul efectuat; ✓ Recomandări explicate pentru pacient; ✓ Recomandări pentru medicul de familie.

C. 1. ALGORITME DE CONDUIȚĂ

C. 1. 1. Algoritm general de conduită al pacientului cu GNC



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C. 2. 1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea etiologică a GSFS

- **GSFS primitive sau idiopatiche;**
- **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: γ -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 γ , 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, hipertensiune arterială (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.

Tabelul 1. Clasificarea Columbia a variantelor morfologice de GSFS (D'Agati VD)

GSFS nespecificată	Cel puțin o glomerulă cu creștere segmentară a matricei ce obliterează lumenul capilar Pot prezenta colaps segmentar al MBG fără hiperplazie podocitară	Se exclud alte variante definite mai jos
GSFS varianta perihilară	Cel puțin o glomerulă cu hialinoză perihilară, cu / fără hialinoză Scleroza perihilară și hialinoză afectând > 50% din glomerulii cu scleroză segmentară	Se exclud variantele celulară, tip și colaps
GSFS varianta celulară	Cel puțin o glomerulă cu hiper celularitate segmentară endocapilară cu ocluzia lumenului, cu sau fără celule groase și cariorexis	Se exclud variantele tip și colaps
GSFS tip polară	Cel puțin o leziune segmentară afectând (cadranul extern al ghemului în apropiere de originea tubului proximal) Polul tubular trebuie indentificat în leziunea definită Leziunea trebuie să conțină adeziune sau confluență a podocitelor cu celule tubulare și parietale la nivelul lumenului tubular Leziunea tip trebuie să fie sclerozată sau celulară	Se exclude varianta colaps. Se exclude dacă o glomerulă prezintă scleroză
GSFS varianta de tip colaps	Cel puțin o glomerulă cu colaps segmentar sau global și hipertrofie sau hiperplazie podocitară	Fără excluderi

Caseta 2. Clasificarea glomerulonefritei membrano-proliferative (GNMP)

- ✓ GNMP primitive sau idiopatice:
- ✓ GNMP secundară:
 - *Boli autoimune;*
 - *Infecții cronice;*
 - *Neoplazii;*
 - *Microangiopatii trombotice.*

Clasificarea GNMP

1. GNMP asociat cu imunocomplexe și activată de complement;
2. GNMP cu depozite dense intramembranoase;
3. Glomerulonefrita cu depozite de C3 (C3GN).

Clasificarea histologică a GNMP

- **GNMP Ig-mediată**
 - *Infecții cronice;*
 - *Maladii autoimune;*
 - *Gamapatii monoclonale/disproteinemii;*
- **GNMP complement-mediată**
 - *Boala depozitelor dense (BDD);*
 - *GN cu depozite de C3.*

Caseta 3. Clasificarea etiologică a glomerulonefritei membranoase (GNM)

I. Primară

II. Secundară:

1. **Infecțiile:**
 - hepatita virală B sau C;
 - endocardita, sepsisul;
 - chistul hidatic;
2. **Maladiile determinate imunologic:**
 - vasculitele sistemice, artritele reumatoide, lupusul eritematos sistemic;
 - colita ulcerasă, 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**

C. 2. 2. Conduita pacientului cu GNC

C. 2.2.1. Noțiuni generale

Caseta 4. 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 5. 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 6. Formele clinice ale sindromului nefritic cronic

În funcție de predominanța hipertensiune arterială (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 (SN)** – 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.

Caseta 7. Semne clinice ale sindromului nefritic cronic

Hipertensiune arterială

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

Edemele lipsesc în sindromul nefritic cronic;

– *proteinuria nonnefrotică și edemele în GNC semnifică:*

- acutizarea leziunilor renale;
- insuficiența cardiacă;
- dieta hipoproteică prelungită;
- aport excesiv de sare;
- leziune renală acută (LRA);
- BCR în stadiul final.

Tulburări de diureză

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

C. 2.2.3. Tabloul clinic al GNC

Caseta 8. Tabloul clinic al GSFS primitive

Debutul – bolii, 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% cazuri;
- 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 9. Tabloul clinic în GNMP

Tabloul clinic: Prezentarea clinică a GNMP se încadrează în trei categorii: sindrom nefrotic, sindrom nefritic acut sau hematurie și proteinurie asimptomatică.

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, de obicei, prezintă 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 10. Tabloul clinic în 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.

C. 2.2.4. Investigații paraclinice în GNC

Caseta 11. Semnele urinare ale sindromului nefritic cronic

Hematuria

- este spontană, persistentă, microscopică;
- 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 biopsia renală (PBR).

Caseta 12. Indicații pentru biopsia renală (PBR) la copii cu GNC

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

Caseta 13. Investigații paraclinice în GSFS primitive

Modificări sângvine:

- complexe imune circulante (CIC) crescute uneori;
- complement seric, fracția C3 normal, rareori scăzut;
- IgG adesea scăzută;
- în caz de SN : hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hiper- α -2-globulinemie, dislipidemie.

Examenul urinei:

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

Caseta 14. Investigații paraclinice în GNMP

Modificări urinare

- proteinurie, cel mai frecvent de rang nefrotic >3,5g/24h;
- hematurie dismorfă, ce caracterizează originea sa glomerulară

Modificări sângvine

- ureea, creatinina serică crescută;
- RFG scăzută;
- hipoproteinemie;
- dislipidemie;

– anemie hipocromă;

Modificări ale sistemului complementar

– valorile C3 sunt scăzute în toate cele trei tipuri de GNMP;

– scăderea C₁, C₂, C₄ în GNMP tipul I;

– prezența C₄NeF (NFc) în GNMP tipul I;

– prezența C₃NeF(NFa) în GNMP tipul II;

– componentele căii terminale a complementului (C₃NeFt) sunt scăzute în GNMP tipul III.

Diagnostic pozitiv se stabilește pe baza datelor clinice, paraclinice și este confirmat prin biopsie renală.

Caseta 15. Investigații paraclinice în GNM

Analiza biochimică a sângelui

- creatinina serică;
- ureea serică;
- RFG;
- proteina totală;
- albumina serică;
- profilul lipidic;
- electroliții serici;

Examinări ale urinei

- microscopia urinei (sedimentul urinar este tipic sindromului nefrotic);
- proteinuria timp de 24h;

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;

Investigații radiologice:

- ultrasonografia renală pentru evaluarea bolii renale radiologice, a dovezilor de obstrucție și a tromboembolismului venelor renale.
- ultrasonografia renală cu Doppler și tomografia computerizată (CT) / angiografie prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) pentru a exclude tromboza venei renale.
- angiografia CT a toracelui pentru a exclude embolia pulmonară.
- ecografia organelor abdominale;

Biopsia renală confirm[varianta histologică

Tabelul 2. Investigații paraclinice la pacienții cu GNC (început)

Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru GNC	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Probele de laborator ale sângelui și urinei				
Sumarul urinei	hematurie, proteinurie, leucociturie	O	O	O

Proba Neciporencu	peste 2000 eritrocite/ml	R	O	O
Urina la proteina timp de 24 h	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
Hemoleucograma	anemie, leucocitoză, VSH sporit, neutrofiloză	O	O	O
Parametrii biochimici ale sângelui				O
Proteina totală	hipoproteinemie în SN		O	O
Fracțiile proteice (α ₁ , α ₂ , γ-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
β-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 A în serul sangvin				O
Parametrii biochimici ale urinei				
Diastaza urinei				R

Tabelul 3. Investigații paraclinice la pacienții cu GNC (continuare)

Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru GNC	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul	Staționar

			consultativ	
Examenul imunologic				O
Imunoglobuline (IgA,M,G,E)	IgG↓↑, IgM↑, IgA-N			O
Complementul seric: 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 (ANA)	în proces cronic ↓			la necesitate
Anticorpi ADN dublu catenar				O
Anticorpi anti-mieloperoxidaza (pANCA)				O
Anicorpi anti-membrana bazală glomerulară (ac. anti-MBG)				O
Celulele LE				la necesitate
Crioglobuline	majorate în debut			la necesitate
Marcherii hepatici	pozitivi în 1/3 cazuri de SN			la necesitate
Examen microbiologic				
Frotiu din nasofaringe	prezența streptococului β-hemolitic			R
Examinări funcționale și radiologice				
Electrocardiograma (ECG)				R
USG sistemului urinar și a organelor abdominale	mărirea în dimensiuni a rinichilor, cu ecogenitate sporită a parenhimului renal, lichid liber în cavitatea abdominală		O	O
Examen radiologic al cutiei toracice				R
Coprograma				R
Fibrogastroduodenoscopia (FGDS)				R
Scintigrafia renală				R

Cistografia micțională				R
Urografia i/venoasă				R
Biopsia renală				După indicații
Consultația oftalmologului				O
Consultația cardiologului			R	R
Consultația nefrologului			O	O
Consultația ORL				R
Consultația surdolog				R
Consultația stomatologului				R

C. 2.2.5. Diagnostic diferențial

Caseta 16. Diagnosticul diferențial a GNC

Glomerulonefrita focală și segmentară:

- GNA poststreptococice;
- GSFS primitivă;
- GSFS secundară:
 - Infecție cu virus HIV, reflux vezico-ureteral în nefropatia de reflux, vasculite, glomerulonefrite proliferative focale, nefroangioscleroză, diabet zaharat etc.
 - Nefropatii glomerulare primitive.

Manifestările clinice în GNA poststreptococică se prezintă după o infecție respiratorie care la un interval scurt de timp e succedată de hematurie microscopică sau chiar macroscopică. Edemele și HTA sunt absente. Examenul bioptic renal evidențiază la nivelul glomerulilor leziuni morfopatologice segmentare și focale. Biopsia renală permite diferențierea acestora și precizarea diagnosticului.

Glomerulonefrita membrano-proliferativă:

- forme secundare a GNMP.

Glomerulonefrita membranoasă:

Nefropatia membranoasă (NM) trebuie diferențiată cu alte sindroame nefrotice, care pot prezenta proteinurie masivă. Unele sindroame nefrotice pot avea etiologie similară indentic cu NM.

Principalele boli glomerulare care necesită diferențiere pentru NM:

- Glomeruloscleroza focală segmentară;
- Boala cu schimbării minime;
- Nefropatia diabetică;
- Nefropatia cu depunere de IgA;
- Glomerulonefrita membrano-proliferativă.

C. 2.2.6. Criterii de evaluare a pacienților

Caseta 17. Criterii de spitalizare a copiilor cu GNC

- Toți copiii cu suspjecție la GNC

Caseta 18. Criterii de gravitate a bolii

1. Hipertensiune arterială;
2. Oligurie sub 25 ml/kg/24h;
3. Macrohematurie;
4. Proteinurie de rang nefrotic;
5. Reducerea ratei de filtrație glomerulară <math><60 \text{ ml/min/1.73 m}^2</math>

Caseta 19. Criterii de externare:

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

C. 2.2.7. Tratamentul GNC

Caseta 20. Tratamentul simptomatic

Regimul și alimentația:

1. Restricția de sodiu

- Se sugerează evitarea consumului excesiv de sodiu la copiii cu SNSR (**grad C, recomandare slabă**).
- Se recomandă restricție dietetică strictă a aportului de sodiu <math><2 \text{ mEq / kg / zi}</math> (<math><35 \text{ mg / kg / zi}</math>) pentru copiii cu SN.
- Restricțiile de sodiu trebuie ajustate în funcție de evoluția edemelor și consumul alimentar al pacientului.

2. Restricții de fluide

- Nu se recomandă de rutina restricții de lichide la pacienții cu SNSR (**grad C, recomandare slabă**).
- Se sugerează un aport echilibrat de lichide, luând în considerare cantitatea de urină, starea volumului și nivelul sodiului seric (**grad C, recomandare slabă**).

3. Aportul de proteine

- La copii, aportul de proteine se bazează pe necesarul de nutrienți pentru copii sănătoși de aceeași vârstă, luând în considerare atât probabilitatea de progresare până la insuficiență renală, cât și stagnarea în creștere.

4. Aportul energetic (caloric)

La copiii cu SN, fără restricție de proteine, lipsesc datele referitoare la consumul mai mare de calorii. Este necesar un aport de calorii conform vârstei copilului.

Caseta 21. Tratamentul simptomatic (continuare)**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 germeilor, antibioticul se va indica în funcție de antibioticogramă.

Diuretice:

- Furosemidum 1-2 mg/kg/24 h la necesitate 3-5 mg/kg/24 per os, parenteral;
- Spironolactonum 1-3 mg/kg/24 h per os;
- Hydrochlorothiazidum 1mg/kg/24 h per os.

Caseta 22. Tratamentul simptomatic (continuare)**Antihipertensive:**

- **Inhibitori ai enzimei de conversie:**
 1. Enalaprilum 0,15-0,5 mg/kg/24 h 1-2 prize
 2. Captoprilum 0,3-5,0 mg/kg/24 h 1-2 prize
 3. Lisinoprilum 0,08-0,6 mg/kg/24 h 1-2 prize
- **Blocatori ai canalelor de calciu:**
 1. Nifedipinum 0,25-2,0 mg/kg/24 h per os (în urgenți sublingval)
 2. Amlodipinum 2,5-5,0 mg 1 dată/zi
- **Blocanții receptorilor angiotenzinici:**
 1. Losartanum 0,75-1,44 mg/kg/24 h 1 dată/zi
 2. Valsartanum 2 mg/kg/24h 1 dată/zi

Indicații pentru terapia cu anticoagulante:

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

- **Corecția hipoproteinemiei și hipoalbuminemiei:**

- Soluție Albumină 15-20% 0,5-1,0 g/kg, infuzie i/venoasă.

Caseta 23. Tratamentul patogenetic**Tratamentul GSFS**

- **Prednisolonum** – 2 mg / kg /24h per os maxim (60 mg/24h) timp de 4 - 6 săptămâni apoi 1,5 mg/kg/48 h sau 40 mg/m² timp de 4 - 6 săptămâni.
- **Cyclophosphamidum** – 2 mg / kg /24 h per os timp de 12 săptămâni; doză cumulativă maximă - 168 mg / kg.
- **Cyclophosphamidum** – 500 mg / m² în bolus intravenos lunar timp de 6 luni. (**1D**)

Pulsterapia cu metilprednisolonum (MP) (schema Mendoza S., 1990) (1D)				
Săptămâna	Methylprednisolonum (MP) 30mg/kg/i/v	Numărul	Prednisolonum 2 mg/kg/48 ore	Cyclophosphamidum 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	2 mg/kg peste o zi	+
11-18	1 dată în 2 săptămâni	4	2 mg/kg peste o zi	-
19-50	1 dată în lună	8	micșorarea dozei	-
51-82	1 dată în 2 luni	4	micșorarea dozei	-
<i>Methylprednisolonum se introduce i/venos în infuzie sol.Glucosae 5% în decurs de 20-40 minute (doza maximală la o infuzie nu va depăși 1 g/1,73 m²)</i>				

Caseta 24. Tratamentul patogenetic (continuare)

Se recomandă ciclosporina A (CyA) sau tacrolimusul (TAC) în calitate de tratament inițial de prima linie în SNSR (1C).

- **Ciclosporinum A** – 4-6 mg/kg/24h per os sub controlul ciclosporinei A în serul sangvin (nivelul inițial 80-160 ng/ml) 3 luni, apoi 2,5mg/kg/24 h timp de 9-12 luni cu scăderea treptată a dozei câte 0,1 mg/kg/24 h săptămânal până la anulare. **(2B)**
- Se sugerează tacrolimus – 0,1- 0,2 mg / kg / zi (max 5 mg / zi) per os 2 ori pe zi. **(grad B, recomandare slabă).**
- Se sugerează durata minimală de tratament cu CNI – 6 luni pentru determinarea răspunsului la tratament **(grad B, recomandare slabă).**
- Se recomandă sistarea tratamentului cu CNI în cazul lipsei remisiunii parțiale după 6 luni **(grad B, recomandare moderată).**
- **Micofenolatum de mofetil** – 1200 mg / m² /zi, divizat în două doze timp de 1 an.
- **Rituximabum** – 375 mg / m² săptămânal sau bisăptămânal până la 2-4 perfuzii intravenoase.

Caseta 25. Tratamentul patogenetic (continuare):

Tratamentul glomerulonefritei membrano-proliferative

Se sugerează la copiii cu GNMP idiopatică asociat cu SN și scăderea progresivă a funcției renale administrarea de cyclophosphamidum per os sau MMF + doze mici de corticosteroizi, alternativ sau zilnic nu mai puțin de 6 luni. **(2D)**

Ciclophosphamidum – 2 mg / kg / zi, per os timp de 12 săptămâni (doza maxim cumulativă 168 mg/kg)

sau

Micofenolatum de mofetil – 1200 mg / m² / zi (administrată în două prize divizate) timp de 1 an
Prednisolonum – 1 mg/kg/48 h per os, nu mai puțin de 6 luni cu anularea lentă ce contribuie la scăderea proteinuriei și restabilirea funcției rinichilor. **(1A)**

Tratamentul GN membranoase

Prednisolonum:

2 mg/kg/24 ore per os (max 60 mg/24h) **(1D)**, timp de 4-6 săptămâni **(1C)**

apoi

40 mg/m²/48 ore (1,5 mg/kg/24 ore) **(1D)**, timp de 6 săptămâni, apoi scăderea dozei câte 2,5 mg/săptămânal timp de 2-5 luni **(1B)**

Caseta 26. Tratamentul patogenetic (continuare):

Tratament cu imunosupresoare de prima linie

- Se recomandă CyA sau tacrolimus ca terapie inițială de prima linie la copiii cu SNSR(1C).
- Se sugerează CyA în doză inițială de CsA – 3-5 mg / kg / zi (maxim 250 mg / zi), per os divizat 2 doze. **(grad B, recomandare slabă).**
- Se sugerează TAC în doză inițială – 0,1-0,2 mg / kg / zi (max 5 mg / zi) per os divizat în 2 doze. **(grad B, recomandare slabă).**
- Se sugerează durata de tratament minimă cu CNI – 6 luni pentru a determina răspunsul la tratament. **(grad B, recomandare slabă).**
- Se sugerează sistarea CNI după 12-24 luni pentru a reduce riscul de nefrotoxicitate **(grad C, recomandare slabă).**

Tratament imunosupresiv de linia a doua în GNM

- Se sugerează administrarea a două perfuzii de rituximab în doză de 375 mg / m² per perfuzie (1 - 2 perfuzii în 2 săptămâni) **(grad C, recomandare slabă).**
- Se recomandă terapia anticoagulantă profilactică luând în vedere riscul de evenimente trombotice și complicații hemoragice.

Caseta 27. Evoluție și prognostic

- ✓ Factorii care influențează răspunsul la tratament și / sau prognosticul GSFS includ: gradul de proteinurie, manifestările renale, precum și modificările histologice.
Pacienții cu sindrom nefrotic (proteinurie $\geq 3,5$ g / zi și hipoalbuminemie) au rate de supraviețuire renală de 60-90% la 5 ani și de 30-55% la 10 ani. Proteinuria masivă (> 10 g / zi), care nu răspunde la tratament, se asociază cu prognostic nefavorabil, majoritatea pacienților progresând spre BRC terminală în decurs de cinci ani. În contrast, pacienții fără sindrom nefrotic, cu funcția renală normală prezintă peste 85% supraviețuire la 10 ani.
- ✓ Copiii cu BDD au un prognostic nefavorabil, iar în 50% din cazuri, BDD progresează pe parcursul a 10 ani spre BRC în stadiu terminal, proteinuria și hipertensiunea arterială fiind factori predictorii negativi.
- ✓ Prognosticul GNM la copii este bun, la pacienții ce prezintă proteinurie subnefrotică asimptomatică (aparitia BRC este întâlnită la $<5\%$ dintre cazuri). În majoritatea cazurilor la copii se instalează o remisiune spontană în primii 5 ani de la debutul bolii. La copii cu SN rata remisiunii este de aproximativ 50%, cu dezvoltarea unei disfuncții renale progresive în 1/3 cazuri.

C. 2. 3. Supravegherea pacienților

Caseta 28. Supravegherea pacienților cu GNC

1. Frecvența consultațiilor de medicul familiei

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

2. Atenție deosebită se va atrage la:

Examenul clinic, edeme, tensiunea arterială, focare cronice de infecție, infecții recurente, rezultatele investigațiilor paraclinice: sângei periferic, RFG, creatinina, ureea, sumarul urinei, proba Niciporencu, USG renală.

3. Examinări în ATM a medicilor de familie și spitalul raional

Hemoleucograma, sumarul urinei, Niciporencu, ureea, creatinina, RFG

4. Frecvența consultațiilor la DCSI pentru copii a IMSP IMȘIC

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

5. Examinări la DCSI pentru copii:

Hemoleucograma, analiza biochimică a sângei (proteina totală, fracțiile proteice, ureea, creatinina, RFG, colesterol, trigliceride, β -lipoproteide, ionograma, coagulograma, glucoza, ALAT, ASAT etc) USG renală și abdominală, sumarul urinei.

6. Măsuri de reabilitare.

Tratament de substituție cu steroizi și imunosupresoare administrate în centrul nefrologic.

7. Scoaterea de la evidență

Copiii cu GNC nu se scot de la evidență.

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

Caseta 29. Complicații în GNC

- ✓ BCR;
- ✓ LRA;
- ✓ Infecții urinare asociate;
- ✓ Nefroscleroza;
- ✓ Sindrom nefrotic;
- ✓ Hipertensiune arterială.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • medic de laborator • medic funcționarist la Centrul Medicilor de Familie (CMF) <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USG (AMT) • laborator clinic pentru aprecierea hemogramei și urinei sumare. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> – Cefalosporine generația I-IV: Cefazolinum, Cefalexinum, Cefuroximum, Cefotaximum, Cefepimum etc.; – Peniciline semisintetice + acid clavulanic. • Preparate antipiretice: Paracetamolum; • Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum, Hydrochlorothiazidum; • Inhibitori ai enzimei de conversie: Enalaprilum, Captoprilum; • Blocatori ai canalelor de Ca: Nifedipinum.
<p>D.2. Instituțiile sau secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pediatru • asistente medicale • medic de laborator • Rö – laborant <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USG • cabinet radiologic • instrumente pentru examen radiologic • laborator clinic și bacteriologic standard <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> – Cefalosporine generația I-IV: Cefazolinum, Cefalexinum, Cefuroximum, Cefotaximum, Cefepimum etc. – Peniciline semisintetice + acid clavulanic • Preparate antipiretice: Paracetamolum • Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum, Hydrochlorothiazidum • Inhibitori ai enzimei de conversie: Enalaprilum, Captoprilum • Blocatori ai canalelor de Calciu: Nifedipinum • Anticoagulante: Heparini natrium • Antiagregante: Dipyridamolum
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de nefrologie ale spitalelor municipale și republicane</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nefrolog-pediatru • urolog-pediatru • anesteziolog • patomorfolog • medic imagist • asistente medicale

	<ul style="list-style-type: none"> • medic de laborator • R-laborant <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aparat de USG • cabinet radiologic • cabinet radioizotopic (pentru scintigrafie renală); • instrumente pentru examen radiologic; • laborator clinic și bacteriologic, imunologic, standard • microscop • ace pentru puncție biopsie renală <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi: Prednisolonum, Methylprednisolonum • Imunosupresoare: Cyclophosphamidum, Cyclosporinum A, Mycophenolatam de mofetil, Rituximabum • Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum, Hydrochlorothiazidum • Sol. Albuminum 15-20 % • Inhibitori ai enzimei de conversie: Enalaprilum, Captoprilum • Blocatori ai canalelor de Calciu: Nifedipinum, Amlodipinum • Antagoniști ai receptorilor angiotenzinei II (losartanum) • Anticoagulante: Heparin natrium, Nadroparini calcium • Antiagregante: Dipiridamolul <p>Preparate antibacteriene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporine generația I-IV: Cefazolinum, Cefalexinum, Cefuroximum, Cefotaximum, Cefepimum etc. • Peniciline semisintetice + acid clavulanic • Macrolide • Preparate antipiretice: Paracetamolul
--	--

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. Ponderea 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 suspecți la GNC care se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A îmbunătăți calitatea tratamentului pacienților cu GNC	2.1. Ponderea 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. Ponderea 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 BCR la pacienții cu GNC	3.1. Ponderea 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. Ponderea 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. Ponderea 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.

În glomerulonefrita cronică are loc afectarea rinichilor preponderent a glomerulelor;

Glomerulonefrita cronică poate fi prezentă fără simptome sau pot apărea semne precum:

Hematurie sau proteine în urină; urină spumoasă; urinări frecvente pe timpul nopții; dureri abdominale; hipertensiune arterială; edeme ale gleznelor, feței, mâinilor; hemoragii nazale frecvente. Deasemenea poate fi prezentă lipsa poftei de mâncare, starea de greață, oboseala, problemele de somn și mâncărime ale pielii, dacă există insuficiență renală.

Diagnosticul. În cele mai multe cazuri, glomerulonefrita cronică este detectată în rezultatul testelor de sânge. Acestea includ:

Teste de urină - dacă există globule roșii (eritrocite) în urină, este posibilă o infecție a glomerulilor. Prezența globulelor albe în urină indică existența unei inflamații în organism, iar un nivel crescut al proteinelor indică degradarea nefronilor (unitatea structurală și funcțională a rinichilor).

Testele de sânge - un nivel crescut al creatininei și al ureei serice indică o funcționare deficitară a rinichilor;

Biopsia rinichilor - se realizează pentru a determina varianta histopatologică a glomerulonefritei, inițierea tratamentului, cât permite evaluarea prognosticului bolii.

Complicații. Netratată, glomerulonefrita cronică poate afecta rinichii, care își vor pierde din capacitatea de filtrare. Printre complicațiile asociate glomerulonefritei cronice: Insuficiența renală, hipertensiunea arterială, sindromul nefrotic.

Tratamentul GNC se indică de medicul nefrolog și include: tratamentul cu steroizi, imunosupresoare, diuretice, anticoagulante, tratamentul complicațiilor.

Supravegherea copiilor ce suferă, de GNC se efectuează de către nefrolog, periodic lunar cu efectuarea sumarului urinei, hemoleucogramei, analiza biochimică a sângelui, examenul ecografic renal, monitorizarea tensiunii arteriale, diurezei. 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 (BCR).

Anexa 2. Rata de filtrație glomerulară

Caseta 30. Evaluarea clearance-ului creatininei (după Schwatz și colab. 1987)		
Rata filtrației glomerulare (VFG) (ml/min/1,73m²) = KX lungimea (cm)/Creatinina serică (m²/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 31. Indicii ratei 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 ²)
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 MEDICAL

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, parafa
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale 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 = nespecificat
CONSULTAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD-LL-AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD-LL-AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
SCREENING	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
CRITERII DE SPITALIZARE	
Gravitatea starii generale	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.

Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Vârsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea GN	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Aprecierea manifestarilor clinice si a dereglarilor comcomitente	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Aprecierea parametrilor esențiali	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Evaluarea parametrilor specifici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Efectuarea diagnosticului diferentiat	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Comorbiditati	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
TRATAMENTUL	
Alimentația și particularitățile alimentației	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratament cu corticosteroizi	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratament cu imunosupresoare (SNSR, SNSD cu recidive frecvente)	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Corecția intravenoasă a hipoproteinemiei (perfuzii cu Albumină 15-20%)	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratamentul adjuvant si a comorbiditatilor	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Precizarea programului terapeutic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Stabilirea parametrilor de eficiență a tratamentului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE	
Data externării	Include si data transferului la alt spital. (DD-LL-AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data externării (DD-LL-AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea și durata tratamentului de susținere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

BIBLIOGRAFIE

1. Antonio Mastrangelo, Jessica Serafinelli, Marisa Giani, Giovanni Montini. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. *Front Pediatr.* 2020; 8: 205. doi: 10.3389/fped.2020.00205
2. Bomback AS, Fervenza FC. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *Am J Nephrol.* 2018;47 Suppl 1:30-42.
3. Buscher A. K., B. B. Beck, A. Melk et al., "Rapid response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2016; vol. 11, no. 2, pp. 245-253.
4. 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.
5. Conxita Jacobs-Cachá, et al. Challenges in primary focal segmental glomerulosclerosis diagnosis: from the diagnostic algorithm to novel biomarkers. *Clinical Kidney Journal*, 2021; vol.14, issue 2; 482-491, doi.org/10.1093/ckj/sfaa110
6. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 07;12(6):983-997.
7. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 117-134.
8. Hommos MS , De Vriese AS , Alexander MP et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92: 1772-1781
9. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON GLOMERULAR DISEASES.2020;1-404
10. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkraitatanakul T. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. *Postgrad Med J.* 2019 Jan;95(1119):23-31.
11. Kyoung Hee Han; Seong Heon Kim. Recent Advances in Treatments of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children.2016 ;doi.org/10.1155/2016/3053706
12. Lutz T Weber , Burkhard Tönshoff , Ryszard Grenda et al. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant.* 2021 May;25(3):e13955. doi: 10.1111/ptr.13955.
13. Maurizio Salvadori, Giuseppina Rosso. Reclassification of membranoproliferative glomerulonephritis: Identification of a new GN: C3GN. *World J Nephrol.* 2016 Jul 6; 5(4): 308-320.
14. [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.](#)
15. Menon S, Valentini RP Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol.* 2010 Aug; 25(8):1419-28.
16. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:502.
17. Sethi S, Fervenza FC Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011 Jul; 31(4):341-8.