

Идиопатические отеки: современное состояние проблемы

Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

В данной статье мы попробуем осветить последние достижения в исследовании такой загадочной проблемы, как идиопатические отеки (ИО), разоблачая наиболее распространенные мифы этого заболевания.

Идиопатические отеки — это синдром, заключающийся в избыточной прибавке массы тела, не имеющей известной причины. Другими терминами для описания данного состояния являются: «циклические и периодические отеки», «синдром задержки жидкости» и «ортостатические отеки».

Впервые данный диагноз был поставлен R. Mach и соавт. в 1955 г. [1]. Причем их пациент страдал вторичным гиперальдостеронизмом, который является

частым осложнением первичной патологии у пациентов с ИО. По описанию G. Thorn, синдром проявляется «отеком лица, туловища и конечностей при отсутствии какой-либо очевидной причины» [2]. Существуют две шкалы критериев диагностики синдрома идиопатических отеков. Первая разработана G. Thorn (табл. 1) и довольно неспецифична, так как при ее применении большая часть пациентов врача общей практики будет диагностирована как страдающие синдромом ИО. Более избирательна шкала критериев диагностики ИО, разработанная J.V. McKendry (табл. 2). Ее часто используют эндокринологи, но она также имеет тенденцию к гипердиагностике, учитывая трепетное отношение некоторых женщин к своему весу [3].

Термин «идиопатические отеки» чаще всего используется для описания тенденции к избыточной задержке жидкости у женщин в пременопаузе. Выраженность симптомов колеблется от минимальной преме-нопаузальной отечности до тяжелых отеков с выраженным растяжением тканей, приводящих к постановке различных клинических диагнозов. Основной жалобой пациентов является повышенная прибавка массы тела в течение дня по сравнению со здоровыми женщинами. Не выявлено зависимости распространенности ИО от принадлежности к определенной популяции.

Несмотря на то что не достигнуто консенсуса по причинам, ведению и даже существованию ИО, общим наблюдением у большого числа пациентов является наличие психологических нарушений. Психологические проблемы могут

Таблица 1

Критерии Торна для диагностики идиопатических отеков

1. Прибавка массы тела более 1,4 кг между утренним и вечерним взвешиванием
2. Исключение органических заболеваний, предрасполагающих к образованию отеков
3. Свидетельства значимых психологических или эмоциональных нарушений

Таблица 2

Критерии МакКендри для диагностики идиопатических отеков

1	Непроницаемая отечность лица, туловища или верхних конечностей, не связанная с менструальным циклом	5
2	Прибавка массы тела с 8:00 до 20:00 часов более 1 кг в как минимум один из трех дней	5
3	Прибавка массы тела в какой-либо день более 2 кг, не связанная с менструальным циклом	4
4	Ухудшение или возникновение нервного напряжения, раздражимости, головных болей при возникновении отеков	4
5	Нарушения менструального цикла в анамнезе	3
6	Сахарный диабет, рождение крупных детей, глюкозурия, функциональная гипергликемия или повторные аборт в анамнезе	3
7	Семейный анамнез диабета и рождения крупных детей (более 4,5 кг)	2
8	Нервозный темперамент или вегетативно-сосудистая дистония	2
9	Избыточный вес	1
10	Появление симптомов в возрасте 20–60 лет	1
	Всего:	30

Примечание. Для диагностики ИО необходимо набрать 15 из 30 баллов.

быть как первопричиной симптомов у пациентов, так и возникать вторично вследствие недостаточного подтверждения их субъективных жалоб. Частота сопутствующих неврологических, психологических и метаболических симптомов и состояний у пациентов с ИО представлена в табл. 3. Также ИО часто имеют место при бесконтрольном применении мочегонных и слабительных препаратов, вызывании рвоты с целью снижения веса. К сожалению, положительные эмоции и повышение самооценки после применения диуретиков, «очищения» кишечника и желудка кратковременны, и в дальнейшем это приводит к ухудшению течения ИО. Более того, тайное продолжение этих маневров во время клинического обследования затрудняет постановку диагноза и затуманивает диагностику синдрома как независимого заболевания.

Клиническая картина

Характерными клиническими проявлениями синдрома ИО являются периодические отеки ног, рук, лица, в сочетании с вздутием живота [3]. Ранее считалось, что такое состояние встречается исключительно у женщин и девочек. В настоящее время в мировой литературе описано несколько случаев возникновения подобной клиники и у мужчин [4]. Возникновение ИО обычно происходит на третьей и четвертой декадах жизни. ИО не встречаются до наступления менархе и редко манифестируют после менопаузы, но могут продолжаться и после менопаузы.

Отличительной чертой ИО является патологическая задержка жидкости в вертикальном положении. По рекомендации некоторых исследователей, для установления диагноза ИО необходима регистрация прибавки массы тела от утра к вечеру на 1,4 кг. Тем не менее эта цифра не основывается на данных исследования суточного колебания массы тела у нормальных женщин. В действительности невозможно провести четкую границу суточной прибавки массы тела между здоровыми женщинами и женщинами, страдающими ИО. В одном исследовании 99 женщин,

первично обратившихся в гинекологическую клинику, были проанкетированы на предмет имеющихся у них симптомов задержки жидкости, суточное колебание массы тела составило от 0 до 4,5 кг (Мода — 1 кг) вне зависимости от фазы менструального цикла, также часто женщины жаловались на наличие отеков различной локализации. Обхват талии у женщин этой когорты колебался в течение суток от 0 до 15 см (Мода 2,5 см), что происходило в течение всего цикла. Напряжение груди при этом отмечалось наиболее часто перед ожидаемой менструацией, а отеки рук и пальцев в межменструальный период. Необходимо заметить, что не было обнаружено каких-либо корреляций между наличием симптомов задержки жидкости и выраженностью прибавки массы тела. Таким образом, сложно определить наличие ИО только по колебанию массы тела в течение дня [5].

Многие пациенты описывают испытываемый ими дискомфорт как напряжение в руках и пальцах рук, особенно при ношении колец. Не является необычным, что напряжение и другие симптомы избыточного накопления внеклеточной жидкости описываются без клинических признаков отека. В связи с отсутствием отчетливых объективных симптомов, большинство врачей игнорируют дискомфорт, испытываемый пациентами, что приводит к тому, что пациенты агравировать выраженность симптомов для привлечения внимания к их проблемам. Пациенты могут жаловаться на неправдоподобно большую прибавку в весе в течение дня, несмотря на утверждение о минимальном потреблении жидкости.

Эмоциональная лабильность часто сочетается с ИО, наряду с навязчивым желанием снизить вес, несмотря на нормальные показатели массы тела. Длительное голодание, рвоты, мочегонные и слабительные средства применяются женщинами для снижения веса. Часто это сопровождается компенсаторным перееданием и приводит к выраженной задержке соли и воды. При целенаправленном расспросе пациентов о применении ими «очистительных» мероприятий после эпизодов переедания они обычно все отрицают. Порочный круг очень трудно разорвать из-за сильного желания быстрого снижения веса и отсутствия откровенности пациента относительно своего поведения.

Диагностика

Диагноз ИО устанавливается по исключению других причин задержки соли и воды (табл. 4). Необходим тщательный анализ анамнеза, объективного статуса и данных предварительного обследования. В анамнезе необходимо прицельно выяснять прибавку

Таблица 3

Частота сопутствующих симптомов у пациентов с идиопатическими отеками

1	Психологические	86,2 %
	(а) слабость	86,2%
	(б) тревога	79,3%
	(в) депрессия	10,3%
2	Вегетативные	86,2%
	(а) покальвания	72,4%
	(б) постуральная гипотензия	24,1%
	(в) учащение мочеиспускания и недержание мочи	10,3%
3	Желудочно-кишечные	65,5%
	(а) неязвенная диспепсия	55,2%
	(б) синдром раздраженного кишечника	10,3%
4	Сопутствующие состояния	
	(а) ожирение	48,3%
	(б) сахарный диабет	6,9%
	(в) прием мочегонных препаратов	41,4%

Таблица 4

Причины периферических отеков

Системные	Локальные
Повышение абсорбции натрия или повышение давления жидкости	
Вторичный альдостеронизм • Сердечная недостаточность • Рестриктивная болезнь сердца • Констриктивный перикардит • Печеночная недостаточность • Дегидратация: - прием диуретиков - прием слабительных - хроническая диарея Почечная недостаточность Метаболические нарушения - сахарный диабет - внутрипочечный дофамин - прием углеводов	Синдром компрессии подвздошных вен Венозный тромбоз Недостаточность венозных клапанов Наружное сдавливание или травма Киста надколенника Разрыв головки гастрокнемикус Дистрофия симпатических рефлексов
Снижение онкотического давления	
Снижение синтеза альбумина: • Голодание • Мальабсорбция • Цирроз • Бери-бери	Повышение потерь альбумина: • Ожоги • Заболевания почек • Болезнь раздраженного кишечника • Синдромы гипопроотеинемии • Синдром или болезнь Кушинга • Преэклампсия
Дилатация артериол и нарушение проницаемости сосудов	
Выброс гистамина (крапивница) Потеря мышечного тонуса артериол (ангионевротический отек) Васкулит (узелковая эритема) Опухолевые (особенно рак простаты и лимфома) Врожденные или семейные (болезнь Милроя)	Ожоги Лимфатическая обструкция Инфекция (болезнь кошачьих царапин) Ятрогенная (послеоперационная или послерадиационная) Травма Препараты Липидедема Идиопатические отеки Гипертиреоз или гипотиреоз

массы тела в течение дня, количество потребляемой жидкости, время и объем выделяемой мочи, а также частоту и консистенцию стула. В дальнейшем необходимо попросить пациента вести дневник массы тела утром и вечером, параллельно с менструальным циклом и появлением симптомов. В случае расхождения показателей прибавки массы тела и потребления жидкости, рекомендовать пациенту регистрировать также и объем выделяемой мочи. Необходимо исключить прием препаратов, способных вызвать в качестве побочного эффекта периферические отеки. Также необходимо обратить внимание на особенности питания пациента: количество потребляемой соли и углеводов, равноценность и калорийность блюд, наличие разгрузочных дней или более продолжительных периодов голодания. Далее обследование должно быть направлено на активное выявление патологии почек, сердца, легких и печени, если исключение заболеваний этих органов не проводилось на предшествующих визитах. Мальабсорбция, приводящая к гипопроотеинемии, тоже должна быть отвергнута. Исключения требуют: дебют сахарного диабета, гипотиреоз, сосудистые отеки, изолированные премопаузальные отеки, а также обструкция

венозных или лимфатических сосудов. Рекомендуемый алгоритм представлен на рисунке.

Лабораторная диагностика синдрома ИО включает полный электролитный спектр, креатинин плазмы, альбумин, уровни трансаминаз, билирубин, глюкозу, св.Т4, св.Т3, ТТГ, клинические анализы мочи и крови. Редко в диагностике могут помочь определение отношения альдостерон/ренин. Увеличение этого отношения может выявить первичную патологию — гиперальдостеронизм, даже при нормальном уровне калия в крови. Уровень АДГ также вряд ли сможет помочь, учитывая короткий период жизни гормона в крови, сложности методики взятия анализа крови и его лабораторного определения, а также возможные ошибки, которые могут при этом возникнуть. Для исключения синдрома неадекватной секреции АДГ, проявляющегося задержкой жидкости при нормальном или немного повышенном объеме внеклеточной жидкости, сопровождающегося необъяснимым (без наличия печеночной и сердечной недостаточности, опухоли или другого поражения головного мозга) снижением осмоляльности и уровня натрия

в крови и повышением осмоляльности мочи, совершенно необязательно определять уровень АДГ в крови. Достаточно определения вышеуказанных показателей, которые косвенно, но точно отражают биологическое действие АДГ. Скрининг на диуретики, предоставляемый некоторыми лабораториями, может оказаться полезным при подозрении на злоупотребление определенным препаратом. К сожалению, широкий скрининг на применение диуретиков может быть очень дорогим.

По определению электролитов в стуле, при его водянистости, можно определить низкую осмоляльность, что позволит заподозрить диарею и/или свидетельствовать о злоупотреблении слабительными средствами. Фенолфталеин, компонент многих слабительных препаратов, может быть легко определен в стуле при добавлении щелочи, при этом появляется розовый хромоген. Бисакодил, сенна/каскара также могут быть обнаружены лабораторными методами. Концентрация магния более 50 ммоль/л с высокой вероятностью указывает на причину вызываемой им диареи. Микробиологический посев кала, как и при других случаях диареи, также может несколько прояснить общую картину [6].



Рисунок. Алгоритм дифференциальной диагностики отечного синдрома

Тест с водной нагрузкой (см. табл. 5) является специфичной методикой для выявления возможной задержки жидкости у пациентов с симптомами ИО. Тест проводится как в вертикальном, так и в горизонтальном положении тела. Для пациентов с ИО характерно выделение менее 70% вводимой жидкости при вертикальном положении тела [7].

Этиология

Научные исследования синдрома ИО затруднительны ввиду отсутствия достоверных данных прибавки массы тела в течение дня, которая разделяла бы здоровых людей и пациентов, страдающих от ИО. Нередко пациенты не могут остановиться в своих попытках снизить вес, например отказаться от применения мочегонных средств и вызывания рвоты. D.W. Denning и соавт. продемонстрировали, что прибавка массы тела на 1,4 кг характерна для 1 из 6 женщин, обратившихся в гинекологическую клинику, но при этом жалобы на отечность у них отсутствовали [5]. Таким образом, синдром ИО может представлять собой аггравацию нормальных механизмов задержки жидкости, характерных для большинства женщин, а не отдельное патологическое состояние.

Тем не менее к настоящему времени предложено несколько теорий патогенеза синдрома ИО, которые мы и обсудим далее.

Постуральные нарушения

У здоровых людей в ответ на вертикальное положение тела в пространстве запускается хорошо изученный кардиоренальный рефлекс (см. табл. 6) [8]. У пациентов с ИО проявления данного рефлекса преувеличены. Влияние положения тела на объем выделяемой мочи, функциональное состояние почек, экскрецию электролитов, уровни альдостерона и ренина плазмы изучались Н. Suzuki и соавт. у 8 пациентов с ИО и 5 здоровых людей. По сравнению со здоровыми людьми у пациентов с ИО отмечалось значительное снижение экскреции мочи и электролитов, а также повышение активности альдостерона и ренина в исходном вертикальном положении без изменения функции почек [9]. Подобные данные были получены и другими исследовательскими группами [10, 11]. Необходимо учитывать, что в этих исследованиях не проводилось исключения дефицита объема жидкости всем пациентам, принимавшим участие в исследованиях. При этом дефицит жидкости в организме может приводить к похожим результатам путем вторичного усиления эффектов альдостерона и ренина. Например, прием диуретиков, которые являются наиболее частой причиной снижения объема жидкости в организме в амбулаторных условиях, ограничивался лишь незадолго до начала клинического обследования. Так

как не проводилось исследований, направленных на изучение влияния положения тела на выведение воды и солей у нормально гидратированных пациентов, на стандартизированной диете, которые не принимали бы мочегонные или слабительные препараты, абсолютного подтверждения данной теории в настоящее время не существует.

Ренин-альдостероновая система

Повышение уровней ренина и альдостерона в крови, а также избыточный их синтез в ответ на вертикальное положение тела в пространстве часто связывались с первопричиной ИО у пациентов. Подтверждением этой теории стало наблюдение, когда при назначении каптоприла или спиронолактона происходило повышение объема выделяемой мочи и экскреции натрия в вертикальном положении у пациентов с ИО, что превосходило таковые показатели, характерные для здоровых людей. Как уже указывалось ранее, по мнению некоторых исследователей, повышенная активность ренина плазмы и альдостерона при данном состоянии скорее представляет собой результат сопутствующего снижения объема циркулирующей жидкости после применения диуретиков или слабительных средств, чем первичную патологию. И наоборот, предшествующее продолжительное или эпизодическое снижение циркулирующего объема также способно повышать активность ренина плазмы (АРП) и уровни ренина, нарушая реактивность этой гормональной оси. Длительное применение диуретиков, вероятно, может способствовать гипертрофии юкстагломерулярного аппарата почек, что и будет приводить к усиленному ответу секреции ренина и альдостерона в вертикальном положении, несмотря на отмену мочегонных препаратов.

В то же время уровни альдостерона могут быть абсолютно нормальными у пациентов с ИО, что подтолкнуло к предположению, что в данном случае имеет место повреждение механизмов уклонения от действия альдостерона при его нормальных уровнях в крови. Тем не менее в случае применения больших объемов флудрокортизона у девяти пациентов с ИО, у восьми наблюдались нормальные механизмы уклонения от действия альдостерона. Более того, выраженных отеков у этих пациентов не наблюдалось [10]. Несмотря на то что каптоприл и спиронолактон могут способствовать снижению отеков в короткие сроки, клинический опыт говорит, что при длительном приеме эти препараты не эффективны. Таким образом, в настоящее время доказательств, подтверждающих первичное поражение ренин-альдостероновой оси при ИО, еще недостаточно.

Антидиуретический гормон

Неадекватная секреция АДГ или повышенная чувствительность к его почечным эффектам часто связывается причинно-следственной связью с ИО. По данным, полученным М. Thibonnier и соавт. [12], у пациентов с ИО отсутствует нормальное подавление секреции АДГ при проведении теста с водной нагруз-

кой, по сравнению со здоровыми людьми. Причем это отличие наблюдалось только при вертикальном положении тела. И наоборот, D. Streeten и P. Speller [13] обнаружили, что подавление секреции АДГ под воздействием алкоголя оказывало только незначительный эффект на низкий свободный водный клиренс в вертикальном положении у пациентов с ИО. И даже этот незначительный эффект исчезал через 30 минут. В другом исследовании не было обнаружено соответствующих данной теории взаимосвязей между уровнями АДГ и задержкой соли и воды, что возможно было связано с небольшим количеством пациентов [14]. Даже на уровне теории не вполне ясно, каким образом повышение секреции АДГ при вертикальном положении тела может приводить к отекам. Например, несмотря на то что синдром неадекватной секреции АДГ ассоциирован с умеренным повышением массы тела, при нем не наблюдается задержки натрия, а также диффузных или периферических отеков [15]. Таким образом, маловероятно, что именно нарушение секреции АДГ играет ведущую роль в патогенезе ИО.

Предсердный натрийуретический фактор

Предсердный натрийуретический фактор (ПНФ) представляет собой белок, синтезируемый в предсердиях в ответ на изменение объема и давления крови в них. При введении ПНФ в кровь наблюдается натрийурез и кальциурез [16]. В сосудистой системе почек он приводит к вазодилатации, особенно в случае сужения сосудов под воздействием прессорных агентов [17]. При вертикальном же положении тела происходит снижение уровней ПНФ в плазме крови [18]. В исследовании G. Anderson и D. Streeten [19] были обследованы 65 пациентов с отеками неясной этиологии, которым давали пить по 150 мл 0,14%-ного хлорида натрия каждые полчаса в течение 6 часов. В дальнейшем проводилось сравнение экскреции натрия и уровней ПНФ в горизонтальном (4 часа) и вертикальном положении тела (2 часа). Считалось, что у пациентов имеются идиопатические отеки, если отношение натрия мочи в вертикальном положении к натрию мочи в горизонтальном менее 33%. Отношение более 33% расценивалось, как нормальный ответ.

Уровни ПНФ плазмы были одинаковыми в обеих группах пациентов. При этом каких-либо корреляций между изменениями уровня ПНФ и экскрецией натрия с мочой в вертикальном положении тела обнаружено не было [19]. Действительно, пациенты, у которых уровень ПНФ повышался в положении стоя, экскретировали меньше натрия с мочой, чем те, у кого уровень ПНФ снижался. Таким образом, эти результаты не подтверждают роль ПНФ в патогенезе ИО.

Гипоталамо-гипофизарные нарушения

Различные патологии гипоталамо-гипофизарной системы, особенно проявляющиеся повышением секреции пролактина, предлагались различными авторами в качестве причины ИО [20]. Было показан-

Таблица 5

Тест с водной нагрузкой

Процедура	
День 1	
1. Пациент инструктируется выпить жидкость (низкоминерализованную столовую воду) из расчета 20 мл/кг массы тела, но не более 1,5 л в течение 15–20 минут в 8:00 часов утра после ночного голодания.	
2. Немедленно опорожнить мочевой пузырь.	
3. Собирать мочу в течение последующих 4 часов.	
4. Пациент находится в течение исследования в горизонтальном положении.	
День 2	
Провести тест так же, как в первый день, но в вертикальном положении пациента.	
Интерпретация результатов теста	
Норма	
Пациент выделил более 70% выпитой жидкости, несмотря на положение тела в течение теста	
ИО	
Пациент выделил менее 70% выпитой жидкости на второй день в вертикальном положении.	
Положительный результат теста вследствие наличия следующих состояний:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ожирение • Надпочечниковая недостаточность • Вегетативная недостаточность • Заболевания щитовидной железы • Синдром неадекватной секреции АДГ • Уменьшение объема жидкости в организме (обезвоживание) 	
Примечание. Диуретики должны быть прекращены по крайней мере за 2 недели до проведения теста.	

Таблица 6

Физиологические эффекты на вертикальное положение тела

Повышаются	Снижаются
Периферическое сопротивление сосудов	Эффективный объем сердечного выброса
Частота пульса	Кардиальный индекс
Активность ренина плазмы	Экскреция натрия, калия, кальция
Норэпинефрин	Уровень клубочковой фильтрации
Вазопрессин	Кровоснабжение почек
Симпатическая активность почек	Предсердный натрийуретический гормон

но, что пролактин может вызывать изотонический ток воды из внутриклеточного во внеклеточное пространство [21]. Несмотря на то что прямой связи между пролактином и периферическими отеками не наблюдается, описано несколько случаев ИО, связанных с повышением базальных уровней пролактина, а также исчезновения отеков на терапии бромкриптином [22, 23]. В наиболее детальном исследовании проверки данной гипотезы принимали участие 14 женщин с распространенными отеками и дневной прибавкой массы тела более чем 1,4 кг и 6 здоровых женщин [20]. Последняя группа была того же возраста, но легче (61,5 против 67 кг). Был обнаружен значительно более высокий выброс пролактина, ЛГ и ФСГ после введения ТРГ и ЛГРГ у женщин с ИО [20]. К сожалению, прибавка массы тела, объем мочи и экскреция натрия в данном исследовании не определялись; и, таким образом, невозможно выявить корреляции уровней пролактина или его секреции с диагностическими параметрами ИО для определения причинно-следственной связи. Более того, общим для такого рода исследова-

тропного гормона (ТТГ) на стимуляцию тиреотропинрелизинг гормоном (ТРГ), могут страдать симптомами, наблюдаемыми при ИО [20]. Возникновение ИО уже давно теоретически связывалось с действием тиреоидных гормонов, так как исследования показали, что гормоны щитовидной железы влияют на проницаемость мелких сосудов [24]. Данные по распространенности гипотиреоза у пациентов с ИО весьма противоречивы. Ранние исследования обнаруживали гипотиреоз у 6 из 11 пациентов с ИО [25]. D. Streeten [26] обнаружил, что 16 из 169 пациентов с ИО были в гипотиреозе. W. Jeffcoate и J. Davis [27] обнаружили низкие или низко-нормальные уровни Т3 у всех 9 обследованных ими пациенток с ИО. Наконец, смена заместительной терапии с Т4 на Т3 у одной пациентки с ИО, которая была клинически в эутиреозе, привела к снижению выраженности отечного синдрома; интересно, что при переводе на начальную терапию, т.е. Т4, наблюдался рецидив [27]. Конечно, это могло иметь место в связи с влиянием Т3 на сосудистую проницаемость, но также не исключено его

ний является широкое применение диуретиков среди пациентов. Например, в данном исследовании применение диуретиков в течение 3 предшествующих месяцев было зарегистрировано у 11 из 14 женщин, входивших в группу ИО.

Некоторые симптомы ИО, такие, как ожирение и олигоменорея, наблюдаются также и при других синдромах, например, синдроме поликистозных яичников, связанных с избыточной секрецией лютеонизирующего гормона вследствие гиперстимуляции лютеонизирующей гормон релизинг гормоном [22].

Также нарушения гипоталамо-гипофизарной оси описаны при больших депрессивных расстройствах, которые объясняются дисрегуляцией функции нейротрансмиттеров в гипоталамусе [23]. Психологические и эмоциональные проблемы, сопровождающие ИО, могут представлять собой аналогичные нарушения гипоталамических функций, не охарактеризованные в настоящее время.

Гормоны щитовидной железы

Пациенты с гипотиреозом, даже его субклинической формой, которая определяется по гиперэргическому ответу тирео-

действие через повышение катаболических процессов и снижение массы тела у описанной пациентки.

D. Streeten [26] в своем исследовании регистрировал не только гипотиреоз, но гипертиреоз, который обнаружился у 8 из 169 пациентов (4,7%) с ИО, тем не менее лечение гипертиреоза никак, по наблюдению автора, не уменьшало выраженность симптомов. В наиболее свежем исследовании базальная функция щитовидной железы оценивалась у 44 пациентов с ИО и у 44 человек из контрольной группы, подобранных по полу и возрасту [28]. После исключения трех пациенток контрольной группы с изменением функциональных тестов щитовидной железы и одной пациентки из группы ИО, которая получала заместительную терапию тиреоидными препаратами, в обеих группах уровни Т3, Т4, св. Т3 и ТТГ были одинаковыми. Среднее значение св. Т4 в группе обследования было значимо больше, чем в контрольной группе. Тем не менее при исключении пациенток, которые принимали эстрогены из группы с ИО и контрольной, это отличие нивелировалось. Среднее значение отношения Т4 к Т3 было одинаково в обеих группах, что исключает дефект дейодирования в генезе ИО. Таким образом, первичная тиреоидная патология не является причиной ИО, но имеющийся гипотиреоз может усиливать задержку соли и воды, характерную для ИО, и заслуживает активного исключения.

Дофамин

Нарушения взаимодействия факторов, помимо ренина, контролирующей секрецию альдостерона, были предложены как первопричина ИО. Правомочность такого предположения поддерживается определяемыми несоответствиями активации РАС и секреции альдостерона в ответ на изменение положения тела [26]. Наиболее вероятным альтернативным фактором является дофамин [47].

Дофамин является сильным натрийуретическим гормоном и обладает более выраженным подавляющим эффектом на синтез альдостерона, чем на секрецию ренина [29, 30]. При этом снижение экскреции дофамина с мочой должно коррелировать с повышением уровней альдостерона и ренина, а также задержкой натрия. Данную теорию подвергли проверке O. Kuchel и соавт. [31]; они сравнили снижение мочевой экскреции натрия в вертикальном положении с экскрецией дофамина и катехоламинов с мочой у 16 пациенток с ИО и 16 человек группы контроля. Было обнаружено снижение экскреции дофамина и натрия с мочой у женщин с ИО, по сравнению с группой контроля и в вертикальном и в горизонтальном положении тела. Не было найдено каких-либо значимых различий в экскреции норадреналина или адреналина между группами в обоих положениях. После инъекции фуросемида пациенты с ИО также экскретировали меньше натрия и дофамина [31]. После статистической обработки данных действительно была обнаружена значимая корреляция между экскрецией дофамина и натрия с мочой у пациентов группы контроля

($r=0,57$) и группы ИО ($r=0,78$) до и после введения диуретика [31].

В 1976 г. D. Evered и соавт. описали успешное применение агониста дофамина бромокриптина у пациента с ИО [32]. Подобные наблюдения описаны также и отечественными авторами [53, 54]. В последующем исследовании было отмечено значимое улучшение самочувствия и симптоматики у 3 из 5 пациентов при приеме бромокриптина, причем снижение дневной прибавки массы тела было небольшим, но статистически значимым. У пациентов обнаружены более низкие уровни альдостерона и АРП, повышение экскреции натрия с мочой [33]. Противоположный эффект на уровни альдостерона и ренина наблюдается при приеме антагониста дофамина, метоклопрамида. По данным D. Norbiato и соавт., метоклопрамид более выраженно повышал уровень альдостерона, чем АРП, и у пациентов с ИО, и у группы контроля. Интересно, что нормосолевая диета (130 мЭкв/сут) предотвращала этот эффект у здоровых женщин. Тем не менее, когда подгруппа из 5 здоровых женщин была переведена на низкосолевою диету (20–40 мЭкв/сут), базальные уровни АРП и альдостерона, а также их уровни после стимуляции метоклопрамидом значимо повышались [34].

Дофаминэргический контроль секреции ренина, альдостерона и пролактина изучался учеными под руководством J. Sowers [39]. В группу исследования вошли 7 пациентов с ИО и 9 здоровых лиц, подобранных по весу. Как и предполагалось, у пациентов с ИО обнаружена более высокая ортостатическая прибавка массы тела и более активный ответ секреции альдостерона и пролактина на вертикальное положение тела и изометрические физические упражнения на верхний плечевой пояс, что также сочеталось со снижением среднего артериального давления. Подобно работе D. Norbiato и соавт. [34], после приема бромокриптина, ортостатический ответ у пациентов с ИО был такой же, как и в контрольной группе, наблюдалось снижение дневной прибавки массы тела. В отличие же от исследования D. Norbiato и соавт. применение агонистов дофамина не влияло на уровни АРП как в горизонтальном, так и в вертикальном положении тела в обеих группах исследования, также как и не менялась суточная экскреция натрия с мочой. Бромокриптин не оказывал влияния на уровни альдостерона и его ответ на введение метоклопрамида в положении лежа, что может свидетельствовать о том, что снижение дофаминэргической активности и гиперэргический ответ секреции альдостерона наблюдается только в вертикальном положении тела [34].

Дефект, приводящий к снижению экскреции натрия с мочой, скорее всего, лежит не в системной или нейрональной секреции дофамина, приводящей к увеличению объема циркулирующей жидкости у пациентов с ИО. Существуют и другие объяснения данного феномена. Недавно была обнаружена секреция и активность дофамина в проксимальном отделе собирательных трубочек. Например, по

данным исследований О. Iimura, снижение внутрипочечной дофаминергической активности и рецепторное связывание с дофамином ассоциированы с дебютом эссенциальной гипертензии, особенно при ее низкорениновой форме или увеличении объема циркулирующей жидкости [35]. Также, по данным другого исследования, агонисты дофамина или дофаминового рецептора 1 типа (ДА-1) снижают экспрессию рецепторов к ангиотензину II типа 1 (АТ-1) в системе клеток проксимальных трубочек [36]. Активация АТ-1 рецепторов повышает абсорбцию натрия, а активация ДА-1 рецепторов вызывает натрийурез. Таким образом, увеличение объема жидкости объясняется снижением продукции или секреции дофамина, нарушением функции дофаминовых рецепторов почечных трубочек, нарушением механизмов передачи сигнала в системе G — белков рецептора к дофамину или дефектом дофаминзависимой модуляции экспрессии АТ-1 рецепторов в проксимальных трубочках [35–38]. Необходимо заметить, что диуретический ответ у некоторых животных моделей требует дофаминергической активности для развития максимального диуреза. Возможно, потеря внутривисочечной дофаминовой эффективности, объясняет трудности мочегонной терапии у некоторых пациентов с ИО. Снижение внутривисочечной дофаминергической активности также может приводить к повышению числа АТ-1 рецепторов и тем самым повышать задержку натрия и сопровождаться более выраженным снижением артериального давления при приеме каптоприла у пациентов с ИО, чем у контрольной группы. Ангиотензин II может модулировать функции центральных нейротрансмиттеров, включая дофамин, и, возможно, влиять на проявления ИО в центральной нервной системе. Для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования для изучения связи ИО с семейной гипертензией, которые прольют свет на физиологию внутривисочечного дофамина. Также изучение повышенной чувствительности к антигипертензивным препаратам, например, повышенной чувствительности к ингибиторам ангиотензин превращающего фермента, наблюдаемой в некоторых семьях, может помочь указать на возможную причину ИО. И наконец, при исследовании агонистов ДА-1 рецепторов, например фенолдопама и блокаторов АТ-1 рецепторов, должен изучаться не только терапевтический эффект, но и их влияние на патофизиологию ИО.

Исследования описывают роль ингибирования дофамина в активации альдостерона и ренина на фоне внутрисосудистого недостатка натрия. Данные также свидетельствуют о том, что бромкриптин и другие дофаминергические агенты могут предотвращать ортостатическую прибавку массы тела, а также секрецию альдостерона и ренина у пациентов с ИО. Но, принимая во внимание то, что у большинства пациентов влияние на экскрецию натрия весьма умеренно, маловероятно, что бромкриптин будет клинически востребо-

ванным в течение длительного времени. Более того, так как бромкриптин взаимодействует также и с α -адренергическими рецепторами, некоторые эффекты, приписываемые к дофаминергическим, могут на самом деле принадлежать к симпатомиметическим эффектам, а терапевтический эффект может быть более выраженным от мидодрина, декстроамфетамина и эфедрина. Необходимо изучение селективных дофаминергических агонистов, таких, как фенолдопам, и блокаторов АТ-1 рецепторов у пациентов с ИО.

Нарушение сосудистой проницаемости

Первичное повышение сосудистой проницаемости предлагалось как одна из причин возникновения ИО. P. Valensi и A. Behar [39] обследовали 51 пациентку с жалобами на «постуральные отеки». Двадцать шесть из них страдали избыточной массой тела (индекс массы тела более 26). Внеклеточный объем, по импедансометрии, был повышен (более 107% от предполагавшегося) у 45 из 51 пациентки. Капиллярная проницаемость для альбумина определялась после внутривенного введения меченного техницием альбумина с определением радиоактивности области предплечья [39]. Повышение капиллярной проницаемости наблюдалось у половины из 22 женщин с ожирением с повышением внеклеточной жидкости. Это также наблюдалось у 18 из 23 (78%) женщин с нормальной массой тела и повышением внеклеточной жидкости. Для сравнения — у 65 из 163 пациентов с диабетом (40%) также обнаружены данные нарушения. Но, в связи с тем что проницаемость к альбумину в группе здоровых не изучалась, также, как и у пациентов с ранними или поздними стадиями заболеваний, для которых характерен отечный синдром (например: цирроз, сердечная недостаточность, нефротический синдром), непонятно, является ли длительная задержка альбумина в тканях, продемонстрированная в данном исследовании, причиной или следствием отеков.

Белковая составляющая отечной жидкости у некоторых пациентов с ИО напоминает отделяемое, наблюдаемое при повреждении сосудов при ожогах или ангионекротическом отеке [40]. Более того, повышение сосудистой проницаемости, определяемое по короткому времени равновесия для вводимого альбумина и увеличенному объему распределения альбумина, ассоциировано с утолщением, разрывом, расслоением базальных мембран сосудов кожи [40]. Такая же микроангиопатия обнаруживается при диабете, болезнях соединительной ткани и васкулитах [41–42]. В работе E. Sims и соавт. [42] подобные изменения отмечены и в капиллярах мышечных тканей пациентов с ИО. Более того, данное исследование также выявило высокую наследственную отягощенность по сахарному диабету, нарушение показателей глюкозотолерантных тестов или и того и другого одновременно у пациентов с ИО.

Другой потенциальной патологией микроциркуляторного русла у пациентов с ИО возможно является дисфункция прекапиллярного сфинктера.

Примером этого может служить снижение рефлекторной постуральной вазоконстрикции прекапиллярного сфинктера у некоторых больных сахарным диабетом и при приеме нифедипина [43]. Эти данные не подтверждены исследованиями капиллярной проницаемости, иннервации, скорости кровотока или гистологии сосудов у пациентов с ИО. Но, несмотря на это, капиллярная дисфункция или структурные аномалии сосудов являются теорией, заслуживающей дальнейшего изучения. Схожесть сосудистых изменений у пациентов с ИО, сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и васкулитами также требует уточнения для исключения данного генеза отеков у части больных с ИО.

Нарушения питания

Некоторые исследователи заявляют, что ИО не являются независимой первичной патологией, а наблюдаются только в сочетании с нарушениями питания [43]. Например, у пациентов с булимией зачастую обнаруживаются критерии Thgn для ИО. Диеты, голодание, вызывание рвоты, прием мочегонных и слабительных препаратов большими дозами часто приводят к дегидратации и ответной задержке жидкости [44, 45]. В поддержку данной теории было проведено анкетирование 177 студентов колледжа (средний возраст составил 20,8 лет), которые добровольно заполнили Тест отношения к еде и вопросник, схожий с критериями McKendry. Оказалось, что 16,4% респондентов набрали количество баллов, сопоставимое с наличием нарушений пищевого поведения, и 12,4% — с ИО [46]. Причем наблюдалась положительная корреляция между этими двумя состояниями. В связи с тем что не проводилось клинического обследования, результаты исследования должны толковаться с осторожностью.

Пищевые привычки оказывают сильное влияние на минеральный обмен в организме. Уже в 1923 г. было подмечено, что голодание приводит к увеличению потери натрия и калия с мочой, тогда как потребление углеводов после этого значительно повышает абсорбцию этих электролитов [47]. Дальнейшие исследования показали, что после 3 дней ограничения калорий при условии постоянного потребления жидкости и электролитов, потребление жиров приводит к повышению экскреции натрия, потребление белков — к снижению экскреции натрия, а потребление углеводов — к резкой задержке натрия [48]. Задержка абсорбции натрия, наблюдаемая при потреблении белковой пищи, предположительно отражает конверсию белков пищи в углеводы. Механизм этих эффектов пока полностью не ясен. Было показано, что введение инсулина снижает экскрецию натрия с мочой у здоровых людей, находящихся на эугликемической помпе [49]. Повышенные уровни катехоламинов крови, которые могут наблюдаться при внезапном повышении углеводов в пище, способны повышать реабсорбцию натрия [50]. Продолжительное ограничение натрия с пищей стимулирует ренин-ангио-

тензиновую систему, эффект, сохраняющийся также и после нормализации потребления натрия [51]. Симптомы, характерные для ИО, появлялись у ранее бессимптомных женщин при быстром повышении массы тела при переходе от низкосолевого (10 мЕкв/сут), низкоуглеводной диеты (80 г/д) к высокосолевого (350 мЕкв/сут) диете [52]. Эти данные обследования здоровых женщин говорят, что колебания в потреблении натрия и углеводов могут приводить к резкой задержке жидкости. При этом задержку жидкости может быть ложно принята прибавка массы тела за счет повышения калорийности пищи. Чувство распирания может приводить к назначению диуретиков, которые создают состояние субклинической дегидратации. Это в свою очередь стимулирует активность ренин-ангиотензиновой системы, которая аггавирует эффекты, возникающие при колебании потребления натрия и углеводов с пищей.

Заключение

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что в современном состоянии проблемы синдрома идиопатических отеков крайне не хватает всех кусочков «головоломки», а именно, убедительных данных о наличии какого-либо определенного физиологического или структурного дефекта у пациентов с ИО. Общим знаменателем могут служить озабоченность собственным весом, состояние дегидратации организма и стимулированная задержка натрия в вертикальном положении тела. Дегидратация с последующим вторичным повышением альдостерона и ренина или повышение чувствительности ренин-ангиотензиновой оси может объясняться хроническим приемом мочегонных и слабительных препаратов, насильственным вызыванием рвоты или патологической транссудацией жидкости из сосудов. Более того, повышение абсорбции натрия после сменяющих друг друга эпизодов голодания и переедания углеводистой пищи может ухудшать клиническую картину задержки жидкости. Научные подтверждения первичной патологии щитовидной железы, секреции предсердного натрийуретического фактора или антидиуретического гормона в настоящее время отсутствуют. Нарушения системной секреции дофамина или других нейрогормонов маловероятны, но все же не могут быть окончательно опровергнуты. А именно, нарушение внутрипочечной продукции дофамина, активность рецепторов к дофамину или влияние дофамина на экспрессию рецепторов к ангиотензину II тщательно не исследовались. Патология функции прекапиллярного сфинктера и дефекты базальных мембран сосудов являются только предположением и требуют более тщательных исследований. Другие активные вещества, такие, как цитокины воспаления, способные повышать сосудистую проницаемость, вообще не исследовались в данном контексте. Наконец, возможные структурные или метаболические изменения центральной нервной системы, которые могли бы повлиять на сосудистую проницаемость и абсорбцию натрия почками путем изме-

нения иннервации сосудистой стенки, не проверялись с использованием томографических методов. Таким образом, загадка генеза ИО и в настоящее время остается загадкой. Хочется надеяться, что

такое положение дел будет исправлено уже в ближайшем будущем, и это избавит множество женщин от тяжелых физических и моральных страданий, связанных с этим заболеванием.

Литература

- Mach R., Fabre J., Muller A., Neher R., Borth R. Oedeme idiopathique par retention solique avec hyperaldosteronurie. *Bull Mem Soc Med Hop. Paris* 106:726-732, 1955.
- Thorn G. Approach to the patient with «idiopathic oedema» or «periodic swelling». *JAMA* 206:333-338, 1968.
- McKendry J.B. Idiopathic oedema. *Can Nurse* 69:41-43, 1973.
- Anand L.C.A., Narula M.A., Anand M.M.M., Mishra L.C.A., Singh C.W. Idiopathic oedema: A missed entity. *JAPI* 39:258-259, 1991.
- Denning D.W., Dunnigan M.G., Tillman J., Davis J.A., Forrest C.A. The relationship between «normal» fluid retention in women and idiopathic oedema. *Postgrad Med J* 66:363-366, 1990.
- Kay A., Davis C.L. Idiopathic edema. *AJKD* 34:405-423, 1999.
- Ramanathan M. Idiopathic oedema: a lesson in differential diagnosis. *Med J Malaysia* 49:285-288, 1994.
- Powell A.A., Armstrong M.A. Periferal edema. *Am Family Physician* 55:1721-1726, 1997.
- Suzuki H., Fujimaki M., Nakane H., Saito I., Takeshita E., Saruta T. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, on orthostatic sodium and water retention in patients with idiopathic edema. *Nephron* 39:244-249, 1985.
- Edwards O.M., Bayliss R.I.S. Idiopathic oedema of women. *Q J Med* 45:125-144, 1976.
- Streeten D., Dalakos T., Souma M., Fellerman H., Clift G.V., Schletter F.E., Stevenson C.T., Speller P.J. Studies of the pathogenesis of idiopathic oedema: The roles of postural changes in plasma volume, plasma renin activity, aldosterone secretion rate and glomerular filtration rate in the retention of sodium and water. *Clin Sci Mol Med* 45:347-373, 1973.
- Thibonnier M., Marchetti J., Corvol P., Menard J., Sire O., Milliez P. Influence of previous diuretic intake on the humoral and hormonal profile of idiopathic oedema. *Eur J Clin Invest* 11:19-24, 1981.
- Streeten D., Speller P. The role of aldosterone and vasopressin in the postural changes in renal excretion in normal subjects and patients with idiopathic edema. *Metabolism* 15:53-64, 1966.
- Ishimura E., Nishigaya Y., Morita A., Yoshida H.I., Nishio M., Morii H. Water loading tests both in supine and upright positions in three cases of idiopathic oedema. *Osaka City Med J* 37: 141-148, 1991.
- Verbalis J. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone excretion and other hyperosmolar disorders. Boston, MA, Little, Brown, 1997.
- De Bold A. Atrial natriuretic factor: An overview. *Fed Proc* 45:2081-2085, 1986.
- Loutzenhiser R., Hayashi K., Epstein M. Atrial natriuretic peptide reverses afferent arteriolar vasoconstriction and potentiates efferent arteriolar vasoconstriction in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 246:522-528, 1988.
- Solomon L., Atherton J., Bobinski H., Green R. Effect of posture on plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide concentrations in man. *Clin Sci* 71:299-305, 1986.
- Anderson G. Jr., Streeten D. The role of posture on plasma atrial natriuretic hormone and renal function during salt loading in patients with and without postural (idiopathic) edema. *J Clin Endocrinol Metab* 71:243-246, 1990.
- Young J.B., Brownjohn A.M., Chapman C., Lee M.R. Evidence for a hypothalamic disturbance in cyclical oedema. *Br Med J* 286:1691-1693, 1983.
- Mills D., Buckman M., Peake G. Effects of prolactin administration and suppression on blood pressure and body fluid compartments in the rat. *Endocrinology* 109:1590-1596, 1982.
- Wortsmann J., Singh K., Murphy J. Evidence for the hypothalamic origin of the polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 58:137-141, 1981.
- Ettigi P., Brown G. Psychoneuroendocrinology of affective disorder: An overview. *Am J Psychiatry* 134:493-501, 1977.
- Lewallen C., Rall J., Berman M. Studies of the iodoalbumin metabolism. II. The effects of thyroid hormone. *J Clin Invest* 38:88-101, 1979.
- Al-Khader A., Aber G. The relationship between the «idiopathic edema syndrome» and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 10:271-279, 1979.
- Streeten D. Orthostatic disorders of the circulation: mechanisms, manifestations and treatment (chapt 3). New York, NY, Plenum, 1987, p. 73.
- Jeffcoate W.J., Davis J.R.E. Cyclical oedema. *Br Med J* 287:211-213, 1983.
- Czapla K., Farish E., Hayenes E.C.M., Henderson J.B., Pelosi A.J., Dunnigan M.G. Thyroid function in idiopathic oedema. *Clin Endocrinol* 45:467-470, 1996.
- McDonald R., Goldber L., McNay J., Tuttle E. Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J Clin Invest* 43:1116-1124, 1964.
- Sowers J., Sollars E., Tuck M., Asp N. Dopaminergic modulation of renin activity and aldosterone and prolactin secretion in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 164:598-603, 1980.
- Kuchel O., Cucho J.L., Buu N.T., Guuthrie G.P., Unger T. et al. Catecholamine excretion in «idiopathic» edema: Decreased dopamine excretion, a pathogenic factor? *J Clin Endocrinol Metab* 44:639-646, 1977.
- Everred D., Horrobin O.M., Vice P., Cole E., Nassar B. Idiopathic oedema and prolactin. *Proc R Soc Med* 69:427-428, 1976.
- Dent R.G., Edwards O.M. Idiopathic oedema: A study of the effects of bromocriptine. *Clin Endocrinol* 11:75-80, 1979.
- Norbiato G., Bevilacqua M., Raggi U., Micossi P., Nitti F., Lanfredini M., Barbieri S. Effect of metoclopramide, a dopaminergic inhibitor, on renin and aldosterone in idiopathic edema: Possible therapeutic approach with levodopa and carbidopa. *J Clin Endocrinol Metab* 48:37-42, 1979.
- Imura O. The role of renal dopaminergic activity in the pathophysiology of essential hypertension. *Jpn Heart J* 37:815-828, 1996.
- Cheng H.F., Becker B.N., Harris R.C. Dopamine decreases expression of type-1 angiotensinII receptors in renal proximal tubule. *J Clin Invest* 97:2745-2752, 1996.
- Wang Z.Q., Siragy H.M., Felder R.A., Carey R.M. Intrarenal dopamine production and distribution in the rat: Physiological control of sodium excretion. *Hypertension* 29:228-234, 1997.
- Chatziantoniou C., Ruan X., Arendshorst W.T. Defective G protein activation of the cAMP pathway in the rat kidney during genetic hypertention. *Proc atl Acad Sci USA* 92:2924-2928, 1995.
- Valensi P., Behar A. Clinical implications of impaired microcirculation. *Int Angiol* 14:26-31, 1995.
- Coleman M., Horwith M., Brown J. Idiopathic edema, studies demonstrating protein-leaking angiopathy. *Am J Med* 49:106-113, 1970.
- Gonzales-Arguola A., Frazer A., Mintz G. Submicroscopic alterations in capillaries of skeletal muscles by polymyositis. *Am J Med* 45:873-879, 1968.
- Sims E., MacKay B., Shirai T. The relation of capillary angiopathy and diabetes mellitus to idiopathic edema. *Ann Intern Med* 63:972-987, 1965.
- Williams S., Rayman G., Took J. Dependent oedema and attenuation of postural vasoconstriction associated with nifedipine therapy for hypertension in diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 37:333-335, 1989.
- De Wardener H.E. Idiopathic edema: role of diuretic abuse. *Kidney Int* 19:881-892, 1981.
- Fairburn C. Binge-Eating and bulimia revised. London, England, Smith, Kline, and French, 1982.
- Bihum J.A.P., McSherry J., Marciano D. Idiopathic edema and eating disorders: Evidence for an association. *Int J Eat Disord* 14: 197-201, 1993.
- Gamble J., Ross G., Tisdall F. The metabolism of fixed base during fasting. *J Biol Chem* 57:633-695, 1923.
- Veverbrants E., Arky R.A. Effects of fasting and refeeding. I. Studies on sodium, potassium and water excretion on a constant electrolyte and fluid intake. *J Clin Endocrinol* 29:55-62, 1969.
- DeFronzo R., Cooke C., Andres R., Faloona G., Davis P. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55:845-855, 1975.
- Landsberg L., Young J. Fasting, refeeding, and regulation of the sympathetic nervous system. *N Eng J Med* 298:1295-1301, 1978.
- Dalakos T., Streeten D. The role of the plasma volume in the increase of aldosterone secretion rate during sodium deprivation. *Clin Sci Med* 48:161-165, 1975.
- McGregor G.A., Markandu N.D., Roolston J.E., Jones J.C., de Wardener H.E. Is «idiopathic» oedema idiopathic? *Lancet* 1: 397-400, 1979.
- Эгарт Ф.М., Атаманова Т.М. Синдром идиопатических отеков у женщин. *Советская медицина* 6:31-35, 1983.
- Старкова Н.Т., Эгарт Ф.М., Атаманова Т.М. Фармакотерапия синдрома идиопатических отеков. *Внутренние болезни* 21(6):78-816 1982.