

А.М. Ривкин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

Нефротические отеки: почему терапия не всегда бывает эффективной?

Контактная информация:

Ривкин Арнольд Маркович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФПК и ПП СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-86-82, e-mail: arnrvkin@yandex.ru

Статья поступила: 22.05.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

Статья посвящена нефротическому синдрому у детей. Диагностика не представляет сложности, однако, учитывая разные варианты течения болезни, разную выраженность проявлений у разных пациентов, возникают трудности при выборе терапии как инициирующей ремиссию, так и симптоматической. Особую сложность, как показывает практика, вызывает правильная коррекция отечного синдрома. В статье приведены основные данные литературы о различных механизмах возникновения нефротических отеков и подходы к проведению лечебных мероприятий. Подробно обсуждается методика проведения инфузионной терапии и назначения диуретика в зависимости от особенностей механизма возникновения отека и состояния тубулоинтерстиция почки.

Ключевые слова: нефротические отеки, нефротический синдром, стероидрезистентный нефротический синдром, гиповолемия, гиперволемия, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 86–89)

86

Нефротический синдром (НС) занимает особое место в структуре почечной патологии в связи с тяжестью и многообразием клинических проявлений, одним из которых является отечный синдром. Несмотря на имеющиеся достижения в лечении нефротических отеков, не всегда удается добиться быстрой положительной динамики. Длительное сохранение отечного синдрома способствует снижению эффективности патогенетической терапии НС, что может приводить к затягиванию патологического процесса и возникновению серьезных осложнений, вызванных в том числе и применяемыми лекарственными средствами.

Нефротический синдром представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, в основе которого лежит массивная протеинурия (более 50 мг/кг в сут, или более 40 мг/м² в ч). Остальные признаки, такие как гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия, а также отеки, являются вторичными, вызванными потерями белка с мочой. В связи с тем, что теряются в основном альбумины, развивается диспротеинемия с гипопроteinемией и гипер- α_2 -глобулинемией. Выраженная гипоальбуминемия приводит к снижению коллоидно-осмотического (онкотического) давления плазмы крови и вследствие этого к транссудации жидкости в ткани, вызывая гиповолемию и отеки. В свою очередь, уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) приводит к активации симпатической нервной системы с последующей стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и возник-

новению вторичного гиперальдостеронизма. Это приводит к усилению реабсорбции натрия в дистальном отделе канальцев, что способствует задержке натрия в организме и тем самым усиливает отеки. Отеку способствует также и повышенная секреция антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на раздражение осморорецепторов накапливающимися ионами натрия, вызывающая реабсорбцию воды в собирательных канальцах. Это так называемая классическая схема образования нефротических отеков, в основе которых лежат как бы «внепочечные» механизмы. Вместе с тем эта точка зрения носит условный характер, ибо в основе всегда имеет место повреждение почки, прежде всего гломерулярного фильтра, независимо от того, является ли нефротический синдром первичным или вторичным. Однако, когда говорится о внепочечном механизме, имеются в виду те механизмы, которые приводят к возникновению и нарастанию отека, тем самым позволяя врачу направить действия на преодоление возникающих расстройств.

В последние годы при почечной патологии, проявляющейся НС, все большее значение придается внутривисочечным механизмам, ведущим звеном которых является повышенная канальцевая реабсорбция натрия [1, 2]. Это прежде всего относится к той почечной патологии, сопровождающейся НС, когда не удается выявить связь между содержанием плазменного белка и выраженностью отечного синдрома [3–6]. Нередко нефротические отеки могут

A.M. Rivkin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Nephrotic Edemata: Why Therapy Is Not Always Effective?

The article is dedicated to nephrotic syndromes in children. It is not difficult to diagnose; however, numerous variants of the clinical course and different intensity of manifestations in patients pose problems when selecting either a remission-inducing or symptomatic therapy. As practice shows, proper correction of edema syndromes is especially complicated. The article reviews the main literature data on various development mechanisms of nephrotic edemata and approaches to therapeutic measures. It gives careful consideration to the method of performing infusion therapy and diuretic prescription in relation to peculiarities of the edema development mechanism and condition of renal tubulointerstitium.

Key words: nephrotic edemata, nephrotic syndrome, steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), hypovolemia, treatment, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 86–89)

наблюдаться при отсутствии гиповолемии, и, наоборот, при достаточно выраженной гипоальбуминемии отеки могут быть незначительными или даже отсутствовать. Это так называемый неполный НС, когда имеются все его признаки, но отеки отсутствуют. При этом у ряда больных остается нормальным ОЦК, а у некоторых из них констатируют гиперволемию [4–6]. Отсутствие отеков на фоне гиперволемии связывают с растяжением левого предсердия, что приводит к усиленной секреции предсердного натрийуретического фактора (ПНФ), вызывающего снижение реабсорбции натрия в дистальном отделе канальца [7, 8]. Таким образом, отсутствие четкой связи между выраженным нефротическим отеком и содержанием плазменного белка обусловлено нарушением почечного транспорта воды и электролитов (прежде всего натрия), что ограничивает способность почек выделять избыток жидкости и натрия [4, 6, 9–11]. Это наблюдается при нарушении функции почек, обусловленном гиперфильтрацией белка с последующей гиперплазией эпителия проксимальных канальцев и увеличением реабсорбирующей его поверхности не только для белка, но и, возможно, для натрия. Имеет значение и выработка некоторых аутоксидов, обладающих антинарийуретическим действием, таких как тромбосан, эндотелин [12–14], а также недостаточная чувствительность рецепторов дистального отдела канальцев к действию ПНФ, что обуславливает задержку натрия, способствуя тем самым отечному синдрому [6, 10, 11].

В связи с обнаружением повышенной активности калликреина в крови и увеличенной экскреции его с мочой при НС в литературе обсуждается вопрос о роли калликреин-кининовой системы в возникновении и распространении отеков. Это обусловлено способностью калликреина и кининов повышать проницаемость сосудистой стенки и этим усиливать переход воды и натрия в интерстициальное пространство [6, 15–17].

Поскольку механизмы возникновения отеков при НС могут отличаться в зависимости от нозологии, особенностей клинического течения, длительности болезни, лечение должно проводиться с учетом конкретного механизма их возникновения у данного больного. Так, острое возникновение массивной протеинурии быстро приводит к развитию гипоальбуминемии и резкому падению онкотического давления плазмы с развитием гиповолемии. Последняя является важным патогенетическим звеном, которое должно определять лечебную тактику в борьбе с возникающими отеками. И, наоборот, у больных с хроническим течением НС и развитием тубулоинтерстициального компонента чаще наблюдается норма- или даже гиперволемиа при относительно умеренной гипоальбуминемии, тогда лечение отеков требует иной тактики, чем при гиповолемии [11, 18].

При нефротическом синдроме с минимальными изменениями, когда еще не поврежден тубулоинтерстиций почки, отеки возникают по классической схеме, в основе которой лежит потеря альбуминов с мочой, приводящая к гиповолемии. В то же время рецидивы болезни и длительные периоды значительной протеинурии, усугубляемые частыми инфузиями альбумина и использованием мочегонных препаратов, могут привести к угнетению ферментных систем канальцевого эпителия с нарушением способности почек адекватно выводить натрий и воду [4, 11, 19].

Таким образом, поскольку механизмы отека при НС у детей могут различаться в зависимости от ОЦК, характера основного заболевания, особенностей предшествующей

терапии и возможных осложнений, врачу важно учитывать эти сведения при проведении терапии отечного синдрома.

Нефротический синдром в детском возрасте чаще всего бывает идиопатическим и морфологически проявляется минимальными изменениями, в литературе его также называют нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ). Основой лечения НСМИ являются глюкокортикоиды, которые назначаются из расчета 2 мг/кг массы тела в сут в 2–3 приема (стандартная стероидная терапия). Умеренные отеки, возникшие недавно и локализующиеся лишь на лице и нижних конечностях, обычно проходят в течение 7–10 дней на фоне ограничения потребления соли и стандартной терапии глюкокортикоидами. При распространенных отеках такая терапия бывает малоэффективна.

Какие трудности могут возникнуть при лечении распространенных отеков у больных с НСМИ? При ведении этой группы больных врач не всегда получает быстрый эффект при, казалось бы, привычной патогенетической терапии. При выраженных отеках гормоны плохо всасываются через отечную слизистую оболочку кишечника, а поступающая в кровоток, из-за низкого содержания в крови альбуминов — переносчиков глюкокортикоидов плохо доставляется к активированным лимфоцитам-мишеням, находящимся в структурах клубочков и продуцирующих провоспалительные цитокины. Именно поэтому необходимо как можно раньше добиться ликвидации отечного синдрома. Однако, применение фуросемида, как наиболее сильного петлевого диуретика, в данной ситуации будет малоэффективно и даже опасно при условии несоблюдения определенного алгоритма действий с учетом как патогенеза самого заболевания, так и механизма действия диуретика. Для данной патологии характерен полицитемический вариант гиповолемии: уменьшение объема крови проявляется повышением гематокрита, увеличением вязкости крови, когда за счет агрегации форменных элементов крови может возникнуть нефротический криз в связи с развитием микротромбоза в различных органах и тканях.

При отсутствии выраженных признаков гиповолемии и без ограничения потребления жидкости (воды) для более быстрого купирования отеков можно воспользоваться пероральным назначением фуросемида из расчета 1–2 мг/кг массы больного. Однако, следует учитывать, что вызванный фуросемидом обильный диурез может привести к гиповолемии с уменьшением диуреза и последующим нарастанием отечного синдрома.

Важно обратить внимание на методику введения преднизолона. Поскольку энтеральный путь поступления преднизолона при выраженном отечном синдроме затруднен, в первые дни возможно его внутривенное введение и желательно на фоне инфузионной терапии. Что касается проведения инфузионной терапии, то следует придерживаться определенного алгоритма действий. Для восполнения ОЦК при гиповолемии на фоне выраженной гипопротеинемии показана инфузия 20% раствора альбумина из расчета 1 г/кг в сут однократно или 2–3 введения с интервалом 8 ч. В качестве альтернативы альбумину используется инфузия реополиглюкина или гидроксизилкрахмала, которые вводят при наличии только гиповолемического состояния из расчета 15–20 мл/кг массы тела¹. Нельзя приступать к проведению инфузий этих плазмозаменителей немедленно, не достигнув предварительно нормоволемии. При этом поступающий препарат быстро покидает кровяное русло, не успев обеспечить улучшения микроциркуляции всех органов, в том числе и почек. В целях быстрого достижения

¹ При меньшей дозировке хорошего эффекта достигнуть не удастся. Детям до 3 лет вводится не менее 200 мл реополиглюкина, от 3 до 5–6 лет — до 300 мл, после 7–8 лет — до 400 мл. При получении диуреза спустя 40–50 мин от начала инфузии объем введения реополиглюкина можно уменьшить.

нормоволемии в первые 10–15 мин проводится ускоренная инфузия препарата в количестве $\approx 4\text{--}6$ мл/кг под строгим контролем частоты пульса и артериального давления (АД)². После этого инфузия проводится медленно из расчета 20–25 капель в мин на протяжении 2–2,5 ч. Критерием эффективности начатой противоотечной терапии является появление диуреза в течение первого часа инфузии. Общеизвестно, что объем диуреза при отсутствии почечной недостаточности определяется не столько величиной клубочковой фильтрации (КФ), сколько процессом реабсорбции в дистальном сегменте нефрона [20, 21]. Выделяют 4 типа диуреза: салурез, осмотический, водный и за счет подавления антидиуреза [13, 21]. Введение фуросемида обеспечивает усиление диуреза путем подавления реабсорбции натрия, вызывая повышение салуреза. При этом максимум диуреза наступает в течение получаса, после чего мочеотделение снижается. В клинике фуросемида часто вводят в конце инфузии альбумина, а также гидроксизилкрахмала или реополиглюкина, а потому получают не только недостаточный диурез непосредственно после введения, но и в целом за сутки. Введение фуросемида сразу по окончании вливания альбумина и плазмозамениителей не показано, если ребенок начнет самостоятельно мочиться еще во время проведения инфузии, так как это может вызвать гиповолемию и снижение последующего диуреза. Это обусловлено тем, что альбумин и плазмозамениители не успевают оказать свое волеическое и реологическое действие, ибо быстро покидают кровяное русло. Преднизолон вводится внутривенно спустя 30–60 мин от начала инфузии реополиглюкина или гидроксизилкрахмала, примерно после получения первого мочеиспускания.

Недостаточная эффективность введения диуретика в конце инфузии альбумина объясняется следующим:

- 1) введенный альбумин за короткое время (инфузия альбумина проводится в течение 40–60 мин) не успевает еще привлечь жидкость из интерстициального сектора и ускоренно покидает кровяное русло под влиянием диуретика, а потому ОЦК не только не восстанавливается, но еще более уменьшается;
- 2) нарастающая альбуминурия во время введения альбумина связывает профильтровавшийся и секретировавшийся фуросемид в просвете канальцев, при этом оставшаяся свободная его фракция может оказаться недостаточной в области восходящего отдела широкой части дистального отдела петли Генле, чтобы блокировать Na^+ , K^+ -АТФазу и тем самым препятствовать реабсорбции натрия. Именно поэтому диурез будет недостаточным, а применение высоких доз Лазикса только усилит гиповолемию. Если в течение 1 ч диурез не будет существенно нарастать, то для его усиления показано введение фуросемида спустя 2–4 ч после окончания инфузии альбумина. За это время введенный альбумин еще не успеет покинуть кровяное русло и тем самым будет способствовать нормализации ОЦК [11]. Применение инфузии альбумина патогенетически наиболее обосновано у больных с НС только при наличии гиповолемии. Если не учитывать этого, то чрезмерное расширение внутрисосудистого объема может вызвать ряд осложнений, обусловленных повышением АД, в виде сердечной и дыхательной недостаточности [22].

В формировании нефротического отека в условиях существования длительной протеинурии при стероидорезистентных формах НС (СРНС) не всегда ключевую

роль играет имеющаяся гипоальбуминемия. Во-первых, она не всегда бывает резко выраженной и возникает постепенно, поскольку ее компенсирует повышенная выработка белков гепатоцитами. Во-вторых, плазменные альбумины, профильтровавшиеся из капилляров в интерстиций, возвращаются в кровоток по лимфатическим сосудам в связи с нарастанием гидростатического давления в интерстиции из-за повышенного содержания в нем натрия и воды. В этой связи ведущее значение в возникновении отеков при хронических вариантах развития НС придается задержке натрия. Механизм задержки натрия в организме многокомпонентен и сложен. Значительное влияние оказывает снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), хотя, казалось бы, из-за сниженного онкотического давления в крови скорость клубочковой фильтрации должна была быть повышенной. Однако, выраженные структурные изменения со стороны клубочкового фильтра при таких нефропатиях, как мезангиокапиллярный гломерулонефрит (ГН), мембранозная нефропатия, мезангиопролиферативный ГН, фокально-сегментарный гломерулосклероз, перекрывают роль сниженного онкотического давления и способствуют задержке натрия и воды в сосудистом русле. Этому может способствовать возникновение вторичного гиперальдостеронизма или повышение чувствительности рецепторов в дистальном отделе канальца к альдостерону, а также в связи с усилением продукции АДГ в ответ на повышение осмоляльности жидкостей экстрацеллюлярного сектора. Это, в свою очередь, вследствие наличия полупроницаемой стенки капилляров способствует равномерному распределению натрия и воды между двумя внеклеточными секторами жидкости — внутрисосудистым и интерстициальным. Возникающий отек интерстиция повышает гидростатическое давление в органах, затрудняя эффективный газообмен в клетках, поступление в них питательных веществ и удаление из них продуктов метаболизма. Нарушенный метаболизм в клетках канальцевого эпителия приводит к снижению чувствительности рецепторов к альдостерону, ПНФ, АДГ, а также вызывает нарушение выработки транспортеров электролитов в почечных канальцах, приводя к снижению эффекта при назначении диуретиков.

Лечение отеков при СРНС представляет определенные трудности. Следует иметь в виду существование 2 вариантов этой патологии. С одной стороны, СРНС может протекать с гиповолемией, и тогда в лечении необходимо предусмотреть использование инфузионной терапии с целью как увеличения ОЦК, так и улучшения микроциркуляции в органах и тканях, в том числе в почках. Хотя эффект от такой терапии с введением диуретика при соблюдении указанной выше этапности применения и наступает, однако, стероидрезистентность, способствующая персистирующему течению заболевания, приводит к частому назначению данной терапии. А это со временем в связи с прогрессирующим поражением тубулоинтерстиция, усугубляющимся частыми инфузиями альбумина и присоединяющейся цитостатической терапией, вызывает сначала снижение эффективности данного лечения, а затем приводит к полной его рефрактерности.

В других случаях СРНС развивается на фоне нормо- или даже гиперволемии, когда использование инфузионной терапии требует большой осторожности. При этом у таких больных нередко встречается гипертензия при наличии низкой активности ренина плазмы, что является маркером

² В течение первых 15–20 мин, когда быстро вводится реополиглюкин, пульс и артериальное давление измеряются каждые 5 мин. Ущажение пульса не должно превышать 10–15% от исходного, а при оценке АД следует обращать внимание не только на повышение систолического показателя АД (не более 10–15%), но и диастолического. При уменьшении пульсового давления или более значительном ущажении сердечных сокращений введение реополиглюкина замедлить.

увеличенного внутрисосудистого объема [23], в основе которого лежит избыточное накопление натрия в организме. В этих случаях нельзя начинать противоотечное лечение с назначения инфузионной терапии. Вместе с тем отказаться от нее не всегда возможно, так как с диуретической целью, как было сказано выше, применяются инфузии 20% альбумина, а также для индукции ремиссии может проводиться пульс-терапия метипредом и циклофосфамидом с использованием 5% глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия в количестве 100–250 мл. Перед инфузией альбумина необходимо для удаления избытка натрия ввести внутривенно фуросемид в дозе не менее 2 мг/кг веса. В данном случае именно внутривенное введение предпочтительно, чтобы в кратчайшее время оценить действие препарата, поскольку пероральное введение данного диуретика снизит его действие из-за имеющихся отеков, препятствующих его проникновению в ток крови с последующим поступлением в канальцевую систему почек. Частое применение диуретиков может вызвать гиповолемию с усилением секреции альдостерона [24, 25], что будет способствовать задержке натрия. Диуретический ответ на фуросемид снижается при продолжительном его применении [26], ибо возникают структурные и функциональные изменения в дистальных извитых канальцах в виде гипертрофии и гиперплазии эпителиальных клеток, увеличение активности апикального тиазидчувствительного Na-Cl-котранспортера и базолатеральной Na, K-АТФазы.

При выявлении высокого уровня альдостерона в крови показано назначение спиронолактона, но при этом требуются довольно высокие дозы этого диуретика, что может привести к гиперкалиемии, метаболическому гиперхлоремическому ацидозу, гинекомастии и ряду других эндокрин-

ных нарушений. В то же время, поскольку при НС чаще всего имеется склонность к гипокалиемии из-за повышенной потери калия на фоне лечения глюкокортикоидами, которая может усилиться при частом использовании фуросемида (Лазикс), оправдано применение калийсберегающих диуретиков (Верошпирон, амилорид) [27, 28]. Однако, их диуретический эффект незначителен, особенно у больных с различными вариантами СРНС, когда в результате длительно существующего активного процесса наступает тяжелое повреждение тубулоинтерстиция.

Имеются данные об эффективности сочетанного применения фуросемида и маннитола при НС, резистентном к другой диуретической терапии [29]. Этот вариант терапии требует строгого соблюдения ряда условий:

- 1) при гиповолемии у больных с ГРНС в отсутствии эффекта от стандартной диуретической терапии: начинать надо с введения маннитола под контролем пульса и АД, а фуросемид вводить лишь при недостаточном диурезе спустя 1–1,5 ч от начала введения маннитола;
- 2) при гиповолемическом стероидочувствительном НС с частыми рецидивами в качестве альтернативы инфузии альбумина возможно применение маннитола с контролем пульса и АД и соблюдением правила введения фуросемида, указанного выше.

Исходя из того, что развитие нефротических отеков определяется многими факторами, подходы к эффективному лечению отеочного синдрома требуют учета не только патогенеза самого заболевания, проявляющегося НС, но и особенностей различных механизмов развития отеков у конкретного пациента, включая оценку функции не только гломерулярного аппарата, но и прежде всего тубулоинтерстиция.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zacchia M., Trepiante F., Morelli F. et al. Nephrotic syndrome: new concepts in the pathophysiology of sodium retention. *J Nephrology*. 2008; 21 (6): 836–842.
2. Rondon-Berries H. New insights into the pathophysiology of oedema in nephritic syndrome. *Nephrologia*. 2011; 31 (2): 148–154.
3. Каюков И.Г., Козлов В.В., Котовой Ю.О. и др. Патогенез нефротического отека. Нефротический синдром. Под. ред. С.И. Рябова. Л.: Медицина. 1991. С. 73–95.
4. Каюков И.Г., Рябов С.И., Наточин Ю.В. Современные представления о патогенезе нефротического отека. В кн.: Функциональная нефрология. СПб. 1997. С. 108–121.
5. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Отеки при нефротическом синдроме у детей. В кн.: Нефротический синдром в практике педиатра. СПб. 1999. С. 26–35.
6. Шулуто Б.И. Нефротический синдром. В кн.: Нефрология. СПб. 2002. С. 122–136.
7. Штеренталь И.Ш. Регуляция объема внеклеточной жидкости. Роль натрийуретических факторов. Физиология водно-солевого обмена и почки. СПб. 1993. С. 108–115.
8. Вандер А. Физиология почки. СПб. 2000.
9. Cibrik D.M. Нефротический синдром. В кн.: Д.Е. Храйчик, Д.Р. Седор, М.Б. Ганц «Секреты нефрологии». Пер. с англ. М.-СПб. 2001. С. 78–82.
10. Vande Walle J.G., Donckerwolcke R.A., Koomans H.A. Pathogenesis of edema formation in nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16 (3): 283–293.
11. Gbadegesin R., Smoyer W.E. Nephrotic syndrome. In.: Comprehensive pediatric nephrology [ed. by] Denis F. Geary, Franz Schaefer. 2008. P. 205–218.
12. Andreoli T.F. Edematous states: an overview. *Kidney Int*. 1997; 51 (Suppl. 5): E2–10.
13. Боголепова А.Е., Наточин Ю.В. Физиологический анализ функций почки при различных типах диуреза. *Нефрология*. 2005; 9 (2): 9–15.
14. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В., Смирнов И.Е. Эндотелиальная дисфункция при хронических гломерулонефритах у детей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008; 12: 10.
15. Пасхина Т.С., Полянцева Л.Р., Егорова Е.И. и др. Компоненты кининовой системы, свободные кинины и ингибиторы протеиназ в отеочных жидкостях у больных с нефротическим синдромом. *Вопр. мед. химии*. 1979; (5): 588–599.

16. Coming A.D., Robson J.S. Urinary kallikrein excretion in glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Nephron*. 1985; 39 (3): 206–210.
17. Кузнецова В.А., Полянцева Л.Р., Большакова Т.Д., Пасхина Т.С. Суточная экскреция калликреина с мочой у больных нефропатией. *Сов. мед.* 1986; 2: 44–48.
18. Панкратенко Т.Е. Оценка показателей внутрисосудистого обмена у детей с нефротическим синдромом. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005.
19. Плотикин В.Я. Гломерулонефрит и роль протеинурии в развитии его клинико-морфологических проявлений. Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1985.
20. Наточин Ю.В. Физиология почки. В кн.: Физиология водно-солевого обмена и почки. СПб. 1993. С. 202–416.
21. Наточин Ю.В., Кутина А.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза. *Нефрология*. 2009; 13 (3): 19–23.
22. Haws R.M., Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 1993; 91: 1142–1146.
23. Usberti M., Gazzotti R.M. Hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with nephritic syndrome. *Am J Nephrol*. 1998; 18: 251–255.
24. Abdallah J.G., Shrier R.W., Edelstein C. et al. Loop diuretic infusion increases thiazide-sensitive Na⁺/Cl⁻ cotransporter abundance: role of aldosterone. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001; 12: 1335–1341.
25. Smith F.G., Sener A., Hyland P. Chronic furosemide treatment alters renal response to furosemide in conscious lambs. *Pediatric nephrology*. 2000; 14: 916–921.
26. Loon N.R., Wilcox C.S., Anwin R.J. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney International*. 1989; 36: 682–689.
27. Deschenes G., Wittner M., Di Stefano A., Jounier S., Douset A. Collecting duct is a site of sodium retention in nephrosis: a rationale for amiloride therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001; 12: 598–601.
28. Guignois V., Nathanson S., Douset A., Deschenes G. Amiloride potentiates edema removal by furosemide in nephrotic children. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001; 12: 135.
29. Lewis M., Awan A. Mannitol and frusemide in the treatment of diuretic resistant oedema in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 1999; 80: 184–185.