

Medica Colombiana 1992; 18: 157–163.

59. Ponticelli C. Current treatment recommendation for lupus nephritis. *Drugs* 1990; 40: 537–550.

60. Radhakrishnan J., Kunis C.L., D'Agati V. et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42: 147–154.

61. Robert E., Parodi A., Rebori A. An Unusual Dermatologic Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Dermatol* 1992; 2: 31.

62. Shen K, Yin Y, Tang Z. et al. The prognosis biopsy-proven lupus-nephritis in chinese patients: long-term follow-up of 86 cases. *Chin Med J* 1997; 110: 502–507.

63. Shen W, Lu F, Zhang X. et al. A Study of Apoptosis in Renal Tissue of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Fudan Univ* 2001; 28: 35–38.

64. Schwartz M.M., Bernstein J., Hill G.S. et al. Predictive value of renal pathologic in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36: 831–896.

65. Takahashi H., Moroi M. Antibody against platelet membrane glycoprotein VI in a patient with systemic lupus erythematosus. *Amer. J. of Hematol.* 2001; 67: 262–267.

66. Tochimaru H., Yasuda K., Takekoshi Y. et al. Current topics in

childhood lupus nephritis. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 480–487.

67. Tumlir J.A. Lupus nephritis: novel immunosuppression modalities and future directions. *Semin Nephrol* 1999; 19: 67–76.

68. Valery A., Radhakrishnan J., Estes D. et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42: 71–78.

69. Wallman L., Stewart G., Chapman J. et al. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust NZ Med* 2000; 30: 712–715.

70. Xie S.K., Feng S.F., Fu H. Long-term follow-up of patients with systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 1998; 25: 367–373.

71. Yeung C.K., Wong W.S., Ng M.T. et al. Crescentic lupus glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1984; 21: 251–258.

## Ренальный тубулярный ацидоз (Обзор литературы)

**Т.В. Вашурин, Т.В. Сергеева**  
**НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН, г. Москва**

### Renal tubular acidosis

T.V. Vashourina, T.V. Sergeeva

*Ключевые слова:* РТА I типа, РТА II типа, РТА III типа, РТА IV типа.

Ренальный тубулярный ацидоз (РТА) – группа канальцевых заболеваний почек, которые характеризуются нарушением реабсорбции бикарбоната, секреции водородных ионов или сочетанием обоих дефектов и приводят к метаболическому ацидозу при сохранной клубочковой фильтрации.

В последние годы благодаря достижениям молекулярной биологии был сделан большой прогресс в изучении субклеточных механизмов почечного транспорта бикарбонатных ( $\text{HCO}_3^-$ ) и водородных ( $\text{H}^+$ ) ионов, что открыло новые перспективы в понимании патофизиологии ренального тубулярного ацидоза (РТА) [1, 15].

Традиционно выделяют: 1) дистальный РТА, или РТА I типа; 2) проксимальный РТА, или РТА II типа; 3) РТА III типа, в основе которого лежит комбинированный проксимальный и дистальный РТА; 4) гиперкалиемический РТА, или РТА IV типа [14, 22].

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (тип II) обусловлен снижением почечного порога бикарбонатов, что ведет к нарушению их реабсорбции в проксимальном канальце и повышенному выведению с мочой. Механизмы дистальной ацидификации интактны.

Изолированный проксимальный РТА встречается реже, чем сочетанное нарушение функций проксимального отдела нефрона в виде синдрома Фанкони.

Среди первичных форм проксимального РТА различают аутосомно-доминантный тип, единственным клиническим признаком которого является отставание в росте [7]; аутосомно-рецессивный тип с патологией глаз в сочетании с отставанием в умственном развитии [12]. Выделяют также спорадические случаи с описанием транзиторного младенческого типа [18]. В клинике: задержка роста, снижение аппетита с тошнотой и рвотой в раннем возрасте. Наряду с первичным проксимальным РТА расстройство может быть обусловлено рядом других причин, среди них цистиноз, первичный и вторичный гиперпаратиреозидизм, медуллярная кистозная болезнь, идиопатическая гиперкальциурия (табл. 1).

Из схематической модели реабсорбции бикарбоната в проксимальном канальце, показанной на рис. 1, видно, что в данном сегменте процессы секреции  $\text{H}^+$  и транспорта  $\text{HCO}_3^-$  осуществляются с помощью натрий-водородного антипортера-3 на люминальной мембране и натрий-бикарбонатного котранспортера-1 на базолатеральной мембране.

**Адрес для переписки:** 117963, г. Москва, Ломоносовский просп., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии  
**Телефон:** 134-04-49 (раб). Сергеева Тамара Васильевна

Таблица 1

Этиология РТА (тип II)  
(Barrat, 1999; Rose B.P., Black R.H., 1988)

<b>Первичный</b>
<i>Спорадический</i>
– транзиторный детский
– персистирующий (взрослый)
<i>Генетически детерминированный</i>
– аутосомно-доминантный
– аутосомно-рецессивный
<b>Вторичный</b>
Цистиноз
Галактоземия, гликогеноз (тип I), нарушение толерантности к фруктозе, гиповитаминоз
Болезнь Вильсона
Тяжелые металлы, кадмий, свинец, ртуть, уран, медь
<b>Лекарства и токсины:</b>
– ингибиторы карбоангидразы
– б-меркаптопурин
– тетрациклины
– сульфаниламиды
– вальпроевая кислота
<b>Ассоциированный с другими метаболическими расстройствами:</b>
– первичный и вторичный гиперпаратиреозидизм
– витамин-D-дефицитный и зависящий от него
– пируваткарбоксилазный дефект
– синдром Лоу
<b>Редкие:</b>
– амилоидоз
– наследственный нефрит
– множественная миелома
– нефротический синдром
– медуллярная кистозная болезнь
– синдром Сьегрена
– реакция отторжения почечного трансплантата
– идиопатическая гиперкальциурия
– гипопаратиреоз
– первичная гипероксалурия
– идиопатические кальциевые камни

При аутосомно-рецессивном типе с глазными аномалиями установлена мутация гена, кодирующего натрий-бикарбонатный котранспортер-1 ( $\text{Na}^+\text{-CO}_3^-$ -cotransporter – NBC-1) [11]. Существует три типа натрий-бикарбонатных котранспортеров (NBC-1, -2, -3), относящихся к суперсемейству бикарбонатных транспортеров, и две изоформы NBC-1: kNBC-1 (в почках) и p(h)NBC-1 (в поджелудочной железе и сердце) [24, 27]. Активность kNBC-1 увеличивается при метаболическом ацидозе, гипокалиемии и избытке глюкокортикоидов, уменьшается при нагрузке щелочью или метаболическом алкалозе [24, 27].

В случае транзиторного младенческого типа предполагается незрелость функции натрий-водородного антипортера-3 ( $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -exchanger – NHE-3) люминальной мембраны. Из 5 изоформ натрий-водородных антипортеров лишь NHE-1 и NHE-3 непосредственно участвуют в ренальном транспорте [4, 25, 31]. NHE-1 распространен повсеместно на базолатеральных

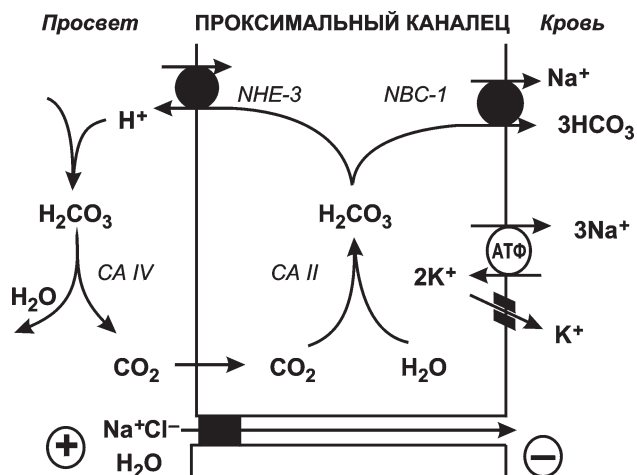


Рис. 1. Схематичная модель реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$  в проксимальном канальце. Процесс секреции  $\text{H}^+$  со стороны люминальной мембраны происходит через специфичный  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -антипортер (NHE-3); транспорт  $\text{HCO}_3^-$  через базолатеральную мембрану осуществляется  $1\text{Na}^+\text{-3HCO}_3^-$ -котранспортером (NBC-1). Цитоплазматическая карбоангидраза II (CA II) и мембранно-связанная карбоангидраза IV (CA IV) необходимы для реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$

мембранах. NHE-3 специфичен для почек и локализуется апикально в проксимальном канальце.

Локусы генных мутаций при первичном проксимальном РТА представлены в табл. 2.

Для диагноза проксимального тубулярного ацидоза необходимо доказательство низкого порога бикарбонатов, с одной стороны, и сохраненной способности организма подкислять мочу при уровне бикарбонатов крови ниже порогового – с другой. То есть реакция мочи должна быть кислой ( $\text{pH} < 5,5$ ), с выделением достаточного количества аммония, если уровень  $[\text{HCO}_3^-]$  в плазме становится ниже порогового значения (15–20 ммоль/л). Напротив, моча приобретает щелочную реакцию при превышении порогового значения  $[\text{HCO}_3^-]$ , вследствие чего фракционная экскреция бикарбонатов составляет более 15%. Диагностическим тестом является титрование щелочью – введение бикарбоната натрия с мониторингом бикарбоната плазмы и pH мочи. Кроме того, для проксимального РТА не характерен нефрокальциноз вследствие достаточного содержания цитрата в моче (рис. 2).

Терапия носит заместительный характер с целью восполнения больших потерь бикарбонатов. Обычно необходимо около 10–15 ммоль карбоната или цитрата на 1 кг массы тела в сутки [21]. Длительная подщелачивающая терапия эффективна, а при транзиторном младенческом типе вызывает быстрое увеличение роста и с возрастом может быть прервана без опасности рецидива синдрома.

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз развивается вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона, что приводит к тяжелому метаболическому ацидозу.

Считается, что у детей, дистальный РТА практически всегда является первичным, т. е. генетически обусловленным. Тем не менее наряду с «семейными» формами этого заболевания встречаются и спорадические случаи. Частота встречаемости среди детского населения



Таблица 3

**Этиология РТА (тип I)**  
(Herrin, 1999; Whitworth J.A., 1987)

<b>Невозможность секреции <math>H^+</math> (секреторный дефект):</b>
<b>Первичный</b>
<i>Генетически детерминированный</i>
— аутосомно-доминантный
— аутосомно-рецессивный с тугоухостью
— аутосомно-рецессивный без тугоухости
<i>Связанный</i>
<b>Вторичный</b>
— расстройства метаболизма кальция с нефрокальцинозом, гиперкальциурией (идиопатическая гиперкальциурия, Первичная гиперокальциемия, идиопатическая кальциевая кахексия)
— первичный гиперпаратиреозидизм
— гипертиреозидизм
— интоксикация вит. Д
— ассоциированный с генетически переданными заболеваниями (синдром Элерса-Данлоса, наследственный эллиптоцитоз, синдром Марфана, серповидно-клеточная анемия)
— аутоиммунные заболевания (гипер- $\gamma$ -глобулинемия, синдром Сьегрена, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит, фиброзирующий альвеолит, системная красная волчанка, узелковый периартериит)
— лекарства и токсины (анальгетики, амфотерицин В, литий, ртуть)
— ассоциированный с другими почечными заболеваниями (пилонефрит, обструктивная уропатия, отторжение почечного трансплантата)
— медуллярная губчатая почка
<b>Функциональный РТА (объемный дефект):</b>
— гиповолемия
— гипонатриемические состояния
<b>Повышенная обратная диффузия <math>H^+</math> (градиентный дефект)</b>
<b>Отсутствие электрического градиента для секреции ионов <math>H^+</math></b>
<b>Комбинированные дефекты в проксимальной реабсорбции <math>[HCO_3^-]</math> и секреции ионов <math>H^+</math></b>

нейросенсорной тугоухостью [16] (рис. 3).

Локализация локусов генных мутаций при первичном дистальном РТА представлена в таблице 2.

Механизм развития градиент-дефицитного варианта при вторичном дистальном РТА заключается в неспособности создать значительный градиент концентрации водородных ионов между люминальной мембраной и внутриклеточной средой в связи с увеличенным противотоком уже секретированного иона водорода. Он характеризуется тем, что почка сохраняет способность увеличивать парциальное давление  $CO_2$  мочи при ее максимальной алкализации и нормально подкислять мочу в ответ на фуросемид. При вольтаж-зависимом варианте в результате нарушения реабсорбции натрия в кортикальной собирательной трубке образуется субоптимальный отрицательный заряд люминальной мембраны, что приводит к нарушению

секреции ионов водорода и калия в дистальном нефроне с последующей гиперкалиемией [5]. Пропорция-зависимый вариант определяет неспособность поддерживать дистальную трансэпителиальную разность потенциалов с достаточной люмен-негативностью, при этом существует незначительно выраженный метаболический ацидоз, что отличает его от других вариантов.

Заболевание манифестирует с шести месяцев до двух лет. Для него типичны (табл. 4): задержка роста, выраженные рахитоподобные изменения скелета, нефрокальциноз. Основу диагностики дистального РТА составляет сочетание резкщелочной реакции мочи ( $>6,0$ ) с тяжелым метаболическим ацидозом и кальцификатами в интерстиции и собирательной системе почек (табл. 4, рис. 2). Повреждение экскреции аммония в этом случае вторично. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но в соответствии с повышенными значениями рН мочи определенная степень бикарбонатурии обязательно присутствует (менее 5% профильтрованного количества) (табл. 4). Прогрессируя, нефрокальциноз приводит к хронической почечной недостаточности. Он является следствием сниженной экскреции цитрата в проксимальном канальце. Цитрат – основной ингибитор преципитации кальция в моче, который хелатирует ионы кальция при молярном соотношении 4:1. В нормальных условиях цитрат фильтруется и реабсорбируется в проксимальном канальце с помощью натрий-цитратного котранспортера. При выраженном ацидозе увеличивается цитратный вход в митохондрии через стимуляцию цитратного носителя во внутренней митохондриальной мембране, что ведет к уменьшению концентрации цитрата в цитозоле [19, 26]. Повышенная реабсорбция цитрата с его последующей депонированием в митохондриях приводит к невозможности его нормальной экскреции.

Основные механизмы формирования ренальной остеопатии при дистальном РТА состоят в следующем: при тяжелом хроническом метаболическом ацидозе кость может обеспечить до 40% буферной емкости крови; нейтрализация ионов водорода костным карбонатом вызывает высвобождение кальция из кости во внеклеточную жидкость, что ведет к нарушению ее нормальной структуры и разнообразным костным дефор-

Таблица 4

**Характеристика РТА I типа**  
(Herrin J.T., 1999; Whitworth J.A. et al., 1987)

Показатели	Тип I (ДТА)
<b>SB (без лечения)</b>	средний 10–15 ммоль/л
<b>Особенности метаболического ацидоза</b>	
рН мочи	ср. $>6,0$ (н. б. $>5,5$ )
$K^+$	N /↓
Мочевая экскреция $NH_4$	↓
Цитрат	↓
Fe бикарбоната, при $[HCO_3^-] > 20$ ммоль/л	$<3\%$
Нефрокальциноз	«+»
Ренальная остеопатия	«+»
Диагностические тесты	нагрузка $NH_4$
Бикарбонатная коррекция (ммоль/кг/сут)	1–3
Ответ на бикарбонат (2 ммоль/кг)	хороший

мациям. У некоторых больных с дистальным РТА это усугубляется уменьшенной реабсорбцией кальция в кишечнике и увеличенной экскрецией кальция почками, что приводит к гипокальциемии, которая стимулирует повышенную продукцию паратгормона с дальнейшей мобилизацией кальция из костной ткани и гипофосфатемией [8]. Кроме того, ацидоз может повреждать возможность к физиологическому увеличению стимуляции продукции 1-25-дигидроксиголекальциферола.

Целью терапии является восстановление роста, ликвидация изменений в костях и профилактика дальнейшего отложения кальция в почках (табл. 4). Обязательно лечение гидрокарбонатом или цитратом натрия и калия (при гипокалиемии) в дозе 5–8 ммоль/кг/сут детям младшего возраста (до 2 лет), 3–4 ммоль/кг/сут – старше 2 лет, 1–3 ммоль/кг/сут взрослым [21, 23]. У детей более высокая потребность в щелочи объясняется высокой продукцией  $H^+$  (2 ммоль/кг/сут), связанной с его освобождением из костей в процессе их роста. Возможно назначение витамина  $D_3$ . Подщелачивающая терапия проводится ежедневно и непрерывно. Лечение оказывает действие на костные изменения и рост. Нефрокальциноз не поддается терапии. Прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза.

III тип РТА характеризуется комбинацией признаков проксимального и дистального РТА (табл. 2). К нему относят аутосомно-рецессивный синдром остеопетроза с церебральной кальцификацией и отставанием в умственном развитии. Все клинические находки объясняются как вторичные по отношению к дефициту карбоангидразы II в различных органах и системах. Для него характерны: нарушение почечной реабсорбции  $HCO_3^-$  с отсутствием максимального снижения рН мочи; сниженная экскреция аммония; низкая разница парциального давления  $CO_2$  между кровью и мочой при ее алкализации; высокий уровень цитрата в моче [17, 20].

Комбинация проксимального и дистального синдромов описана как транзитный феномен у младенцев и детей раннего возраста с первичным дистальным РТА [20].

Гиперкалиемический РТА (IV тип) обусловлен нарушением ренального аммионогенеза. Способность подкислять мочу после нагрузки кислотами сохраняется нормальной, но экскреция кислот почками снижена в связи с очень низкой экскрецией аммония. Хотя снижение продукции аммония обусловлено самой гиперкалиемией, в механизме развития этой формы РТА ключевыми считаются дефицит альдостерона или резистентность почечных канальцев к альдостерону [9]. IV тип РТА врожденного характера наиболее часто наблюдается у детей с первичным псевдогипоальдостеронизмом.

Псевдогипоальдостеронизм I типа – врожденное состояние, характеризующееся потерей соли, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом при заметно повышенной активности ренина и концентрации альдостерона в плазме.

В настоящее время псевдогипоальдостеронизм I типа представляется гетерогенным синдромом, который включает 2 клинически разные формы: с ренальными или полиорганными нарушениями (табл. 2) [10, 20]. Наиболее частой считается ренальная аутосомно-доминантная форма. Клиника вариабельна, может

протекать с угрозой жизни в связи с тяжелой потерей соли и выраженной гиперкалиемией. Несмотря на то, что первичный дефект сохраняется, в возрасте 1–2 лет может наступить улучшение, как предполагают, за счет «дозревания» проксимального тубулярного транспорта, развития «солевого» аппетита и улучшения ренального тубулярного ответа на минералокортикоиды [20]. Вторая форма с множественной органной резистентностью к минералокортикоидам – наследственный аутосомно-рецессивный вариант, имеет худший прогноз, чем ренальная (табл. 2). Эпизоды потери соли отмечаются сразу после рождения и тогда же возможен летальный исход. Полиорганный обусловлен дефектом транспорта натрия во многих органах, содержащих эпителиальные натриевые каналы: в почках, легких, кишечнике, экзокринных железах [3].

Как и при других формах РТА, у младенцев описан транзитный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли. Эта форма была названа гиперкалиемией раннего возраста и рассматривается как вариант ренальной формы псевдогипоальдостеронизма I типа [20]. Полагают, что в основе лежит нарушение созревания количества или функции минералокортикоидных рецепторов, но это не объясняет отсутствие потери соли.

Псевдогипоальдостеронизм II типа (синдром Гордона), наследуется по аутосомно-доминантному типу (табл. 2), клинически проявляется артериальной гипертензией, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом и сниженной активностью ренина плазмы [13]. При этом АГ описана только у подростков и взрослых. Дети с похожими симптомами (гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, снижением роста), но без АГ описаны другими авторами (Spitzer–Weinstein) [28]. Этой же форме псевдогипоальдостеронизма дано название «хлоридного шунта». Первичный дефект заключается в повышенной реабсорбции хлорида натрия в толстом восходящем колоне петли Генле, что приводит к повреждению секреции калия и водорода в кортикальных собирательных трубочках с последующим вольтаж-шунтирующим дефектом.

Современный алгоритм диагноза ренального тубулярного ацидоза представлен ниже. Ориентировочное разделение всех больных с метаболическим ацидозом проводится при расчете показателя «плазменной анионной щели» (рис. 4). Формула «плазменной анионной щели» дает представление о концентрации остаточных анионов в плазме. В норме она составляет 8–16 мэкв/л. Для РТА характерны ее нормальные значения, т. к. метаболический ацидоз при этом заболевании всегда гиперхлоремический. Далее быстрая приблизительная оценка типа тубулярного дефекта может быть сделана путем расчета «анионной щели мочи». Показатель «анионной щели мочи» (АЩМ) был предложен как косвенный индекс экскреции аммония у больных с гиперхлоремическим метаболическим ацидозом. При негативном значении АЩМ (рис. 5) в сочетании с дру-

$$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Рис. 4. Плазменная анионная щель. При ренальном тубулярном ацидозе плазменная анионная щель остается нормальной – 9–16 мэкв/л

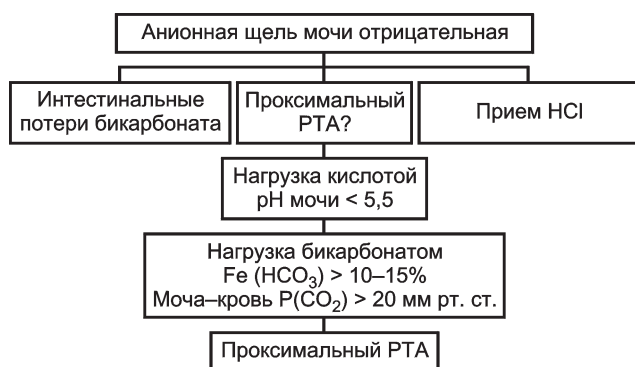


Рис. 5. Анионная щель мочи отрицательная ( $Cl^- > Na^+ + K^+$ )

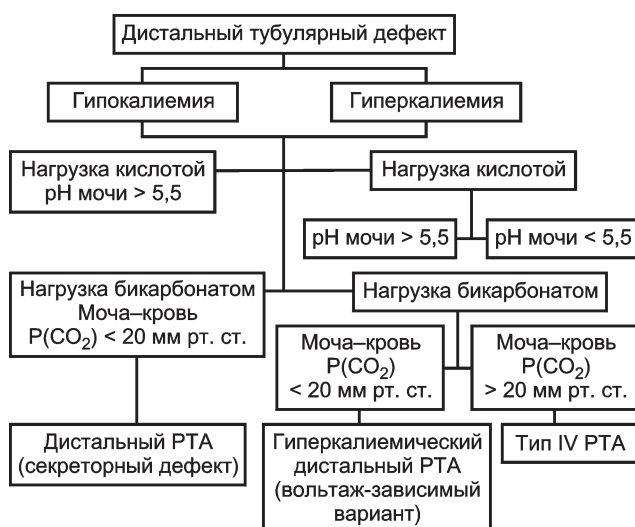


Рис. 6. Анионная щель мочи положительная ( $Cl^- < Na^+ + K^+$ )

гими кардинальными признаками проксимального РТА, которые описывались выше, говорят о проксимальном типе РТА [21]. При положительном – о существовании дистального ренального дефекта ацидификации мочи (рис. 6) [21]. В последнее время для диагностики РТА предложен еще один показатель – «осмоляльная щель мочи» (ОЩМ). Нарушение ацидификации мочи у пациентов с дистальным РТА, как правило, ассоциировано с ОЩМ ниже 100 ммоль/л. Дальнейшая дифференциальная диагностика типа РТА проводится после определения калия крови и pH мочи (рис. 6) [21]. При гиперкалиемии и кислой моче диагноз IV типа РТА подтверждается исследованием ренина и альдостерона крови. Возможно сочетание гиперкалиемии со щелочной мочой, что бывает в случае вольтаж-зависимого варианта ДРТА. При гипокалиемии и щелочной моче диагностируют классический вариант дистального РТА.

## Литература

1. Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 899–923.
2. Alper SL, Stuart-Tilley AK, Biemesderfer ED et al. Immunolocalization of AE2 anion exchanger in rat kidney. *Am J Physiol* 1997; 273: F601–F614.
3. Arai K, Zachman K, Chrousos GP. Polymorphisms of amiloride sensitive sodium channel subunits in five sporadic cases of pseudohypoaldosteronism: do they have pathological potential? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2434–2437.

4. Baird RN, Orłowski J, Szabo EZ et al. Molecular cloning, genomic organization, and functional expression of  $Na^+/H^+$  exchanger isoform 5 (NHE 5) from human brain. *J Biol Chem* 1999; 274: 4377–4382.
5. Battle D, Flores G. Underlying defects in distal renal tubular acidosis. New understandings. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 896–915.
6. Battle DC, Gbanekar H, Jain S et al. Hereditary distal renal tubular acidosis: New understandings. *Annu Rev Med* 2001; 52: 471–484.
7. Brenes LG, Brenes JM, Hernandez MM. Familial proximal renal tubular acidosis. A distinct disease entity. *Am J Med* 1977; 63: 244–252.
8. Cunningham J, Fraber LJ, Clemens TL et al. Chronic acidosis with metabolic bone disease. *Am J Med* 1982; 73: 199–204.
9. DuBose TD. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. *Kidney Int* 1997; 51: 591–602.
10. Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 936–944.
11. Iragasbi T, Inatomi J, Sekine T et al. Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. *Nature Genet* 1999; 23: 264–266.
12. Iragasbi T, Ishii T, Watanabe K et al. Persistent isolated proximal renal tubular acidosis – a systemic disease with a distinct clinical entity. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 70–71.
13. Gordon RD, Geddes RA, Pausey GK et al. Hypertension and severe hyperkalemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Aust Ann Med* 1970; 4: 287–294.
14. Kamel KS, Briceno LF, Sanchez MD et al. A new classification for renal defects in net acid excretion. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 136–146.
15. Karet FE. Inherited renal tubular acidosis. *Adv Nephrol* 2000; 30: 147–161.
16. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of  $H^+$ -ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nature Genet* 1999; 21: 84–90.
17. Nagai R, Koob SW, Balfe JW et al. Renal tubular acidosis and osteopetrosis with carbonic anhydrase II deficiency: pathogenesis of impaired acidification. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 633–636.
18. Nash MA, Torrado AD, Greifer I et al. Renal tubular acidosis in infants and children. *J Pediatr* 1972; 80: 738–748.
19. Norman ME, Feldman NI, Cobn RM et al. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr* 1978; 92: 394–400.
20. Rodrigues-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis – from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1121–1136.
21. Rodrigues-Soriano J. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160–2170.
22. Rodrigues-Soriano J, Vallo A. Renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 268–275.
23. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G et al. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr* 1982; 101: 669–676.
24. Romero MF, Boron WF. Electrogenic  $Na^+/HCO_3^-$  cotransporters: cloning and physiology. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 699–723.
25. Rutherford PA. Expression of  $Na^+/H^+$  exchanger isoforms in the kidney – implications for renal function and disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1711–1713.
26. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244: F223–F234.
27. Soleimani M, Burnham CE. Physiology and molecular aspects of the  $Na^+/HCO_3^-$  cotransporters in health and disease processes. *Kidney Int* 2000; 57: 371–384.
28. Spitzer A, Edelmann CM, Goldberg L et al. Short stature, hyperkalemia, and acidosis: a defect in renal transport of potassium. *Kidney Int* 1973; 3: 251–257.
29. Tamm MJ. Band 3 anion exchanger and its involvement in erythrocyte and kidney disorders. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 133–139.
30. Tamm MJ. The structure and function of band 3 (AE1): recent developments. *Mol Membr Biol* 1997; 14: 155–165.
31. Yu H, Freedman BI, Rich SS et al. Human  $Na^+/H^+$  exchanger genes: identification of polymorphisms by radiation hybrid mapping and analysis of linkage in end stage renal disease. *Hypertension* 2000; 35: 135–143.