

© В.М.Ермоленко, Н.А.Михайлова, С.Батэрдэнэ, 2007
УДК 546.89

В.М. Ермоленко, Н.А. Михайлова, С. Батэрдэнэ

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТРАНСПОРТА ФОСФАТА

V.M. Ermolenko, N.A. Mikhajlova, S. Baterdene

THE PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF PHOSPHATE TRANSPORT

Кафедра нефрологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия

Ключевые слова: неорганический фосфор, почки, гипофосфатемия, гиперфосфатемия.

Keywords: nonorganic phosphorus, kidneys, hypophosphatemia, hyperphosphatemia.

Фосфор (P) – химический элемент V группы Периодической системы Менделеева с атомной массой 30,97, неметалл, в природе участвует в магматических процессах и энергично мигрирует в биосфере. С обоими процессами связаны его крупные накопления, образующие промышленные месторождения апатитов и фосфоритов. Известны около 180 минералов фосфора, из которых наиболее распространены фосфаты кальция.

Способ получения фосфора был известен ещё в XII веке арабским алхимикам, но общепризнанной датой открытия фосфора считается 1669 г., когда Henning Brandt, выпаривая ферментированную мочу до состояния густого сиропа с последующей перегонкой без доступа воздуха, получил светящееся в темноте вещество, названное фосфором (от греческого *phospheros*-светоносный). Этот момент запечатлен на полотне известного английского живописца Joseph Wright «Алхимик» (1771 г.), жившего в XVIII веке (рис. 1).

В организме млекопитающих и человека основным депо фосфата является скелет (85%), а в клетках органов фосфат (14%) присутствует в виде орто- и пирофосфорной кислот, входит в состав нуклеотидов, коферментов и других органических соединений. Внеклеточная жидкость содержит всего 1% неорганического фосфора (Pi).

Благодаря особенностям химического строения атомы фосфора, подобно атомам серы, способны к образованию макроэргических соединений – АТФ и креатинфосфата, обеспечивающих энергией различные процессы от сокращения мышц до транспорта ионов в почечных канальцах. Именно соединения фосфора в процессе биологической эволюции стали основными универсальными хранителями генетической информации, переносчиками энергии во всех живых системах, а фосфорилирование и дефосфорилирование белков и фермен-

тов является ключевым звеном внутриклеточного сигнала.

С пищей здоровый человек потребляет 1,5–2,0 г фосфора в сутки. Из этого количества 1,0–1,2 г абсорбируется в тонком кишечнике посредством пассивного ненасыщаемого механизма, а при дефиците фосфата дополнительная активная абсорбция фосфата осуществляется трансцеллюлярно с участием Na/Pi IIb-котранспортера, активность которого на транскрипционном уровне регули-



Рис. 1. Алхимик в поиске философского камня обнаруживает фосфор. Joseph Wright Derby (1734–97).

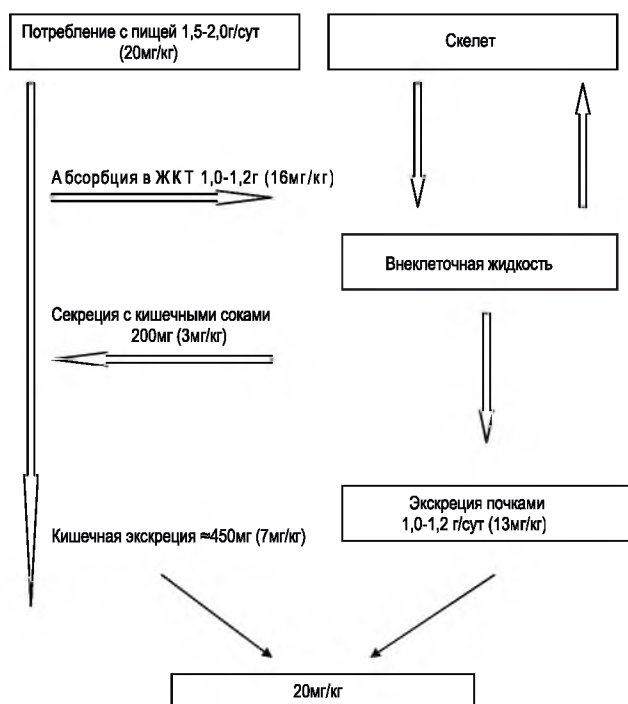


Рис. 2. Баланс фосфора.

руется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [1]. Приблизительно 200 мг фосфата секретируется в просвет кишечника с пищеварительными соками. Таким образом, в кишечнике ежесуточно абсорбируется 1,0 г фосфата (13мг/кг), поступающего в последующем во внеклеточную жидкость, а неабсорбированный фосфат элиминируется через кишечник. Из внеклеточной жидкости 200 мг фосфора ежесуточно обменивается с фосфатом скелета, а 1,0 г фосфата (13мг/кг) экскретируется почками, обеспечивающими поддержание нейтрального баланса фосфора и его постоянный уровень в крови (рис. 2).

В крови органический фосфор (70% циркулирующего количества) сосредоточен в эритроцитах, а в плазме P_i представлен моновалентной (H_2PO_4^-) и дивалентной формой (HPO_4^{2-}). При нормальных значениях pH 80% неорганического фосфата является дивалентным. Последнее объясняется, как показали исследования на изолированных пузырьках щеточной каемки, конкуренцией за места связывания на транспортёре между H и Na ионами [2, 3].

Почки ежесуточно фильтруют около 9000 мг P_i , 90% из которого реабсорбируется преимущественно в проксимальных канальцах. В эксперименте в условиях искусственного дефицита реабсорбция фосфата быстро возрастает, а экскреция снижается до минимальных значений.

В проксимальных канальцах идентифицировано и в последующем клонировано 3 транспортера неорганического фосфата, участвующих в реабсорбции: P_i I, II и III типа. Транспортеры I и II типа

локализованы на апикальной мембране канальцевого эпителия и III типа – на базолатеральной мембране. Реабсорбция P_i сопряжена с транспортом Na.

Na/P_i -I типа состоит из 465 аминокислотных остатков, обладает активностью CL-канала, помимо фосфора реабсорбирует органические анионы, обнаружен также в печени и мозге.

Na/P_i транспортер II типа подразделяется в свою очередь на 3 подтипа: электрогенные IIa и IIb и электронейтральный IIc. Все они, как и Na/P_i III типа, содержат больше аминокислотных остатков (от 601 до 690) и кроме IIb экспрессированы в проксимальных канальцах, а IIb – в кишечнике и легких. Na/P_i транспортер III типа осуществляет транспорт P_i из клеток во всех тканях [4, 5].

У мышей с целевым отсутствием Na/P_i IIa в пузырьках щеточной каемки проксимальных канальцев реабсорбция фосфата снижается на 70% [6], свидетельствуя о ключевой роли Na/P_i IIa в реабсорбции P_i в почках. Приблизительно в 30% реабсорбция фосфата осуществляется Na/P_i сопереносчиком IIc типа, активность которого велика у молодых животных, а у взрослых повышается при низком содержании P_i в рационе [7,8].

Объем реабсорбции P_i определяется числом молекул Na/P_i на апикальной мембране эпителия проксимальных канальцев. Острый дефицит фосфата в рационе сопровождается увеличением числа Na/P_i в щеточной каемке, рекрутируемых из внутриклеточного пула [9], в то время как хронический дефицит потребления P_i повышает реабсорбцию за счет транскрипционного образования новых молекул котранспортера [10,11].

Паратгормон (ПТГ) снижает реабсорбцию P_i , уменьшая число Na/P_i транспортных единиц на апикальной мембране, которые подвергаются лизосомальной деградации [1, 4, 12–18]. Проведенные на культуре эпителиальных канальцевых клеток опосредованное исследование показали, что ПТГ снижает канальцевую реабсорбцию фосфата через цАМФ и Са-зависимым механизмом [19]. Связывание ПТГ с рецептором на поверхности клетки вызывает высвобождение гуанозиндифосфата (ГДФ) из Gs белка, позволяя ему реагировать с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Комплекс ГТФ-Gs стимулирует мембрано-связанную аденилатциклазу, генерирующую образование цАМФ, который ингибирует Na/H противотранспорт и активность Na/P_i транспортера [20]. Взаимодействие с рецептором осуществляют 34 из 84 аминокислотных остатков, из которых состоит ПТГ, в то время как белкам, родственным ПТГ (PTHrP), повторяющим многие эффекты ПТГ и ответственным за паранеопластическую гиперкальцемию, для взаимодействия с рецепто-

ром достаточно всего 13 аминокислотных остатков [21].

Все агенты, способные стимулировать активность аденилатциклазы, ингибируют Na/Pi котранспорт. Аналогичный эффект на транспорт фосфата оказывает и протеинкиназа C, которая активируется внутриклеточными диацилглицеролом и инозитолтрифосфатом [22]. Одновременно ПТГ активирует кальциевые каналы, вызывая повышение концентрации внутриклеточного кальция. В конечном итоге, ПТГ воздействует на Na/Pi через митоген-активируемую протеинкиназу A (PKA), и регулирующую внеклеточный сигнал – киназу (ERK) [23,24].

Помимо прямого влияния на транспорт фосфата в проксимальных канальцах ПТГ косвенно повышает всасывание Pi, стимулируя синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол). Последний усиливает абсорбцию фосфата в тонком кишечнике и его реабсорбцию в почках [25–33].

Высокое содержание Pi во внеклеточной жидкости ингибирует активность $1\alpha\text{OH}\text{D}_3$ -гидроксилазы фермента, конвертирующего $25\text{OH}\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [34–37], в то время низкий уровень фосфата оказывает противоположный эффект. Влияние внеклеточного фосфата на активность фермента не зависят от ПТГ и Na/Pi [38].

ПТГ и кальцитриол регулируют фосфорно-кальциевый гомеостаз в организме. Вместе с тем, при некоторых описанных еще в первой половине прошлого века заболеваниях, в основном наследственного генеза, ведущим симптомом является гипофосфатемия, индуцирующая нарушения минерализации скелета, в то время как содержание в сыворотке больных кальция и ПТГ остается нормальным. К таким заболеваниям, объединяемых общим патогенезом, принадлежат связанный с X хромосомой гипофосфатемический рахит (X-linked hypophosphatemic rickets, XLN), аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR) и остеомалиция, индуцированная опухолью (tumor induced osteomalacia, TIO), проявляющаяся нарушением метаболизма фосфата, обусловленным развитием у больных чаще всего доброкачественной мезенхимальной опухоли. Именно всестороннее изучение патогенеза TIO позволило обнаружить ряд веществ, названных **фосфатонинами**, избирательно влияющих на реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах, важнейшим из которых является фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23).

В основе первых двух страданий лежит мутация гена FGF-23, в третьем случае речь идет об

избыточной продукции FGF-23 клетками опухоли.

FGF-23 сравнительно недавно идентифицированный представитель семейства FGF, вовлеченный в регуляцию метаболизма фосфата и скелетогенез [39]. Структура FGF-23 в высокой степени гомологична другим членам FGF семейства (FGF-19, FGF-21), но только FGF-23 имеет участок для синтеза проконвертазы-фермента с молекулярной массой 30 кДа, расщепляющим FGF-23 на 2 фрагмента: аминокислотный фрагмент 18 кДа и карбоксильный фрагмент 12 кДа. FGF-23 индуцирует повышение экскреции фосфата и гипофосфатемию взаимодействуя с рецепторами, с которыми могут реагировать и другие представители этого семейства [40,41], в то время как фрагменты биологически не активны [42].

FGF-23 содержит 251 аминокислотный остаток и экспрессирован в костной ткани [43–46], в сердце и печени [42,44,47,48], а также присутствует в циркуляции у здоровых людей [49].

Активирующая мутация аргинина в положении 176 или 179 гена FGF-23, препятствуя высвобождению белка FGF-23, повышает биологическую активность фактора и индуцирует снижение реабсорбции фосфата и гипофосфатемию [50].

В противоположность этому инактивирующая мутация гена FGF-23 приводит к развитию аутосомно-рецессивного семейного опухолевого кальциноза (familial tumoral calcinosis FTC), проявляющегося гиперфосфатемией и эктопической кальцификацией, вследствие повышения активности 1α -гидроксилазы и гиперпродукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [51].

Инфузия FGF-23 мышам вызывает в течение нескольких часов у животных гипофосфатемию и уменьшение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, вероятно, вследствие снижения активности 1α -гидроксилазы, так как в почках уменьшается экспрессия мРНК этого фермента [52]. У трансгенных по FGF-23 мышей и у животных, которым имплантировали клетки яичника хомяка с включенным геном FGF-23, в щеточной каемке почечных проксимальных канальцев уменьшается количество Na/Pi Па, замедляется рост и развивается гиперплазия паративидных желез [48, 53–55].

Уменьшение Npt2a (Na/Pi Па) в щеточной каемке проксимальных канальцев под влиянием FGF-23 опосредуется, как и в случае ПТГ, через систему цАМФ/протеинкиназа A [56,57], однако инфузия FGF-23 индуцирует гипофосфатемию и у паратиреоидэктомизированных животных [58], свидетельствуя о независимом воздействии ПТГ и FGF-23 на почечный транспорт фосфата, но которое реализуется одним механизмом-уменьшением в щеточной каемке единиц Npt2a.

При аутосомно-доминантном гипофосфатемическом рахите, сцепленном с X хромосомой, мутации (описано более 170 различных мутаций) являются не в гене FGF-23, а **PHEX** гене (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases in the X chromosome), кодирующем членов M13 семейства эндопептидаз [59].

PHEX является мембраносвязанным ферментом, экспрессированным в костной ткани (остеобласты, остециты), зубах и меньшей степени в легких, мозгу, яичниках и testis [6,60], вызывающим ингибицию продукции или деградацию FGF-23. В результате мутации уровень FGF-23 оказывается повышенным в 10 раз у Нур мышей (модель XLH человека) и в меньшей степени у больных с XLH [37].

Не исключено, что в происхождении гипофосфатемии определенную роль играет **MEPE** матриксный внеклеточный фосфогликопротеин (matrix extracellular phosphoglycoprotein), известный также как остеобласт/остеоцитный фактор 45, значение которого более очевидно при ТЮ [61,62]. Во всяком случае концентрация с терминального фрагмента **MEPE** (ASARM peptides) повышена в сыворотке больных XLH и Нур мышей [63], но уровень интактного **MEPE** не превышает нормальных значений [64].

У здоровых людей концентрация MEPE не коррелирует с уровнем фосфата в сыворотке и минеральной насыщенностью скелета [64]. У гибридов мышей MEPE-/- и Нур отсутствие MEPE не предупреждало развитие гипофосфатемии и дефектов скелета [65].

В отличие от вышеописанных заболеваний ТЮ развивается у больных с приобретенными мезенхимальными или смешанными, в большинстве случаев доброкачественными опухолями соединительной ткани, продуцирующими FGF-23, MEPE, сигнальный белок FRP4 (frizzled related protein-4) или FGF-7 [50, 52,53,62,66].

Поскольку тумор-ассоциированная остеомалиция характеризуется персистирующей гипофосфатемией, **FRP4** и **FGF-7** также считают фосфатонинами.

FRP4 представляет собой посттрансляционно модифицированный белок с молекулярной массой около 40 000 kDa. **FRP4** и еще 7 других белков, объединенных в семейство (frizzled related proteins), содержат обогащенный цистеином домен, высоко гомологичный мембранным Wnt рецепторам [67,68]. Последние играют важную роль в различных биологических процессах, включая эмбриогенез и развитие злокачественных опухолей и нейродегенеративных заболеваний [69].

Имеется большое число секретируемых лигандов Wnt, 19 из которых идентифицировано в геноме человека. Эти лиганды преобразуют паракринные сигналы, взаимодействуя с 10 мембранными рецепторами.

FRP4 ингибирует транспорт фосфата в почечных клетках опоссума и обладает фосфатурическим эффектом in vivo [70]. У мышей и крыс инфузия FRP4 вызывает повышение экскреции Pi, в то время как концентрация в сыворотке 1,25(OH)₂ D₃ не изменяется. В моче животных уровень цАМФ сохраняется стабильным, но в почечной ткани усиливается фосфорилирование β-катенина, обладающего анти-Wnt эффектом. Все вышеперечисленные фосфатонины способны индуцировать гипофосфатемию, однако действуют ли они одновременно или последовательно, предстоит решать в дальнейших исследованиях.

Еще одним генетическим дефектом, сопровождающимся гипофосфатемией, является фиброзная дисплазия (ФД), развивающаяся у больных с McCune-Albright синдромом. Описанный в 1937г. синдром характеризуется фиброзной дисплазией скелета, пигментацией кожи, приобретающей окраску «кофе с молоком», и преждевременным половым созреванием преимущественно у девочек. Нередко у больных, страдающих синдромом McCune-Albright, обнаруживаются и другие эндокринологические отклонения: гиперфункция гипофиза (синдром Кушинга, акромегалия, гигантизм), двусторонняя феохромоцитома, гипертиреоз, аденома надпочечников. Наблюдающаяся у 50% больных гипофосфатемия и нарушение минерализации скелета являются следствием активирующей мутации GNAS1 гена, повышающей активность рецепторов различных гормонов, передающих сигнал с помощью G-протеина [71,72]. В сыворотке больных повышена концентрация FGF-23, а костные клетки экспрессируют мРНК FGF-23 [45]. Синдром McCune-Albright встречается спорадически и не передается по наследству.

К. White и соавт. [40] недавно описали больных с активирующей мутацией рецепторов 1 типа FGF (FGFR1), индуцирующей остеоглофониическую дисплазию (ОД). Последняя, передающаяся аутосомно-доминантно, характеризуется краниофациальными нарушениями, краниосиностозом, ризомелическим дварфизмом, брахидактилией и патологическими переломами. У части больных выявляется гипофосфатемия и низкая концентрация кальцитриола в сыворотке. Описаны 3 мутации FGFR1 (N330I; Y372C и C379R), вызывающие дефект кальцификации костной ткани.

Генетические нарушения транспорта фосфата

в почках встречаются достаточно редко. Так, часто наиболее распространенного XLH составляет приблизительно 1:20000, тогда как негенетическая гипофосфатемия представляет ординарную находку у обследуемых по различным поводам больных.

Патогенетическими механизмами негенетической гипофосфатемии являются или нарушение абсорбции фосфата в желудочно-кишечном тракте, или его чрезмерные потери с мочой, или переход внеклеточного P_i во внутриклеточное пространство.

Причинами умеренной гипофосфатемии, связанной с повышенными потерями фосфата с мочой, являются первичный гиперпаратиреоз; гиперпаратиреоз, персистирующий после трансплантации почки, алкоголизм, неконтролируемый диабет, метаболический или респираторный ацидоз, увеличение объема внеклеточной жидкости, приём некоторых лекарственных препаратов (кальцитонина, диуретиков, глюкокортикоидов, бикарбоната).

Нарушение всасывания фосфата в желудочно-кишечном тракте часто является следствием злоупотребления антацидами, *malabsorption*, голодания, алкоголизма, уменьшения в рационе витамина D. Усиленное поступление фосфатов из внеклеточного пространства в клетки наблюдается при выходе из голодания, при коррекции гипонатриемии и ацидоза, у больных сепсисом, острой подагрой, при отравлении салицилатами, во время бластного криза при лейкомии, при внутривенном введении инсулина, глюкозы, фруктозы. Так, по данным M. Betro и R. Pain [73], более чем у половины стационарных больных с уровнем P_i менее 0,7 ммоль/л причиной гипофосфатемии являлось внутривенное введение глюкозы, в то время как пероральное потребление сахаров оказывает менее выраженный эффект.

Конверсия P_i в органические фосфаты возможна в процессе гликолиза при взаимодействии глицеральдегид-3-фосфата с цитоплазматическим P_i с образованием 1,3 дифосфоглицерата и перехода АДФ в АТФ, при окислительном фосфорилировании, во время которого митохондриальный P_i используется для формирования АТФ из АДФ, при расщеплении гликогена с последовательным образованием глюкозо-1-фосфата и глюкозо-6-фосфата. Эти процессы вызывают снижение P_i в сыворотке в среднем на 25% [74].

Некоторые из перечисленных выше причин (алкогольная абстиненция, парентеральное питание, диабетический кетоацидоз, респираторный алкалоз, ожоги, нарушение всасывания фосфора в кишечнике и потери с мочой) способны индуцировать тяжелую гипофосфатемию. Последняя может

сопровождаться нарушениями со стороны ЦНС вплоть до развития судорог и комы, снижением содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, повышением их ригидности и гемолизом [75], повышенной склонностью к инфекционным осложнениям вследствие нарушения функции лейкоцитов/макрофагов [76], развитием миопатии и рабдомиолиза [77,78]. Длительно персистирующая гипофосфатемия индуцирует остеомаляцию.

У больных с выраженной гипофосфатемией наблюдаются снижение скорости клубочковой фильтрации и метаболические нарушения (снижение внутриклеточного P_i , АТФ, предшественников фосфолипидов, глюконеогенеза, чувствительности к инсулину, уменьшение продукции $1.25(OH)_2D_3$). Кроме того, выявляется ряд состояний, отчасти связанных с изменениями транспортных характеристик почек (гиперкальциурия, снижение тубулярной реабсорбции Na^+ , гипермагнезурия, бикарбонатурия, метаболический ацидоз и т.д.).

Умеренная гипофосфатемия ($>2,0$ мг/дл) обычно не вызывает клинических проявлений и не требует лечения. Более выраженные отклонения P_i (у взрослых $<1,0$ мг/дл и у детей $<2,0$ мг/дл) обычно корректируются диетой, обогащенной фосфатами. Например, больным с нарушенным питанием можно дополнительно рекомендовать молоко, в 1 л которого содержится 1 г фосфора, причем снятое молоко переносится лучше, чем цельное. Богаты фосфатами так же сыры, мясо, рыба и другие содержащие белок продукты. Фосфаты в виде калиевой или натриевой соли в таблетках можно назначать перорально в дозе до 3,0 г/сут. Через 60–120 мин после употребления 1,0 г фосфата его уровень в сыворотке повышается на 1,5 мг/дл. Натрия фосфат можно вводить в клизме по 15,0–30,0 мл 3–4 раза в сутки.

Потеря в сутки более 3,3 г фосфата вызывает тяжелую гипофосфатемию со снижением фосфора в сыворотке до $\leq 0,5$ г/дл. В отсутствие выраженной клинической симптоматики больным в течение нескольких дней назначают по 1,0–3,0 г фосфата (всего 6–10 г). При гипофосфатемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, суточная доза фосфата увеличивается до 3,0 г/сут (20,0 г в течение 1 нед). При невозможности перорального приема фосфат вводят внутривенно (1,0 г в 1 л жидкости в течение 8 час). Как правило, это позволяет повысить концентрацию P_i в сыворотке более 1 мг/дл.

Наряду с возмещающей терапией необходимо пытаться устранить причину гипофосфатемии (удалить аденому паращитовидной железы, опухоль при ТЮ, скорректировать ацидоз и т. д.). При генетичес-

кой гипофосфатемии (XLH, ADHR) устранение причины гипофосфатемии невозможно, однако и в этих случаях назначение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способно (за исключением резистентных форм) положительно влиять на минеральный метаболизм. Аналогичным образом, кальцитриол уменьшает гипофосфатемии и проявления остеомалации при синдроме Фанкони [79]. Последний, наследственный или приобретенный, вариант характеризуется нарушением транспортер- или энергия-зависимого транспорта аминокислот в проксимальных канальцах. Он, как правило, сопровождается гипофосфатемией [80].

Тиазиды – единственный класс диуретиков, индуцирующих повышение экскреции фосфатов, несмотря на уменьшение объема внеклеточной жидкости [81]. Поэтому у больных с тенденцией к гипофосфатемии следует избегать назначения тиазидов.

В норме концентрация неорганического фосфора в плазме (P_{pi}), равная 0,75–1,45 ммоль/л, определяется фосфатной нагрузкой (L_{pi}) и способностью почек реабсорбировать и экскретировать фосфаты, что отражает следующее уравнение:

$$P_{pi} = L_{pi} / \text{СКФ} + \text{TR}_{pi} / \text{СКФ},$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации, а TR_{pi} – тубулярная реабсорбция фосфата. При нормальной СКФ и нормальной максимальной реабсорбции P_{pi} (Tm_{pi}) в пересчете на единицу функционирующей почечной ткани (нефрон), выражаемой отношением $\text{Tm}_{pi} / \text{СКФ}$, содержание P_i в сыворотке остается нормальным даже при увеличении фосфатной нагрузки в 2–3 раза. Существенное повышение уровня фосфатемии наблюдается при сочетании увеличенной L_{pi} со сниженной СКФ. Основные причины гиперфосфатемии перечислены в таблице.

Выше подробно обсуждались механизмы развития гипофосфатемии на фоне повышенной секреции ПТГ. В условиях сниженной продукции гормона (первичный гипопаратиреоз, генетический или приобретенный, обусловленный хирургической или лучевой деструкцией; при аутоиммунной эндокри-

нопатии с появлением аутоантител к ПЩЖ или к ПЩЖ и другим эндокринным железам; при псевдогипопаратиреозе, связанном с нарушением структуры ПТГ-рецепторов на органах-мишенях: псевдогипо-паратиреоз Ia типа-наследственная остеодистрофия Albright и псевдогипопаратиреоз II типа без явной генетической основы, но неспособностью ПТГ вызвать фосфатурию) повышается тубулярная реабсорбция фосфата и развивается гиперфосфатемия, хотя основным клиническим проявлениям перечисленных состояний является гипокальциемия.

Гиперфосфатемия наблюдается также при перегрузке железом (талассемия, гемохроматоз) и медью (болезнь Вильсона-Коновалова).

Экзотической причиной гиперфосфатемии, обусловленной уменьшением выведения фосфата с мочой, является туморальный кальциноз, наследственная болезнь, развивающаяся на фоне повышения в сыворотке концентрации кальцитриола и характеризующаяся образованием болезненных отложений фосфата кальция в мягких тканях и суставах. Причиной заболевания является инактивирующая мутация *GALNT3* гена, кодирующего UDP-N-ацетил- α -D-галактозамин/полипептид-N-ацетилгалактоза-минил трансферазу 3 – фермента, ответственного за гликозилирование белков [82].

GALNT3 экспрессирован в костной и других тканях, а заболевание, связанное с его вовлечением, является аутосомно-рецессивным. У гетерозиготов имеются слабовыраженные биохимические отклонения [83].

Наряду с *GALNT3* у больных гуморальным кальцинозом выявлена инактивирующая мутация *FGF-23* (S71G), вызывающая нарушение структуры *FGF-23* с повышением концентрации аномального продукта в сыворотке крови, но сниженным содержанием нормального *FGF-23* [84]. К развитию гуморального кальциноза приводит также мутация S129G гена *FGF-23* [85].

Повышение $\text{Tm}_{pi} / \text{СКФ}$, ассоциированное со снижением экскреции цАМФ и гиперфосфатемией, на-

Основные причины гиперфосфатемии

Увеличение тубулярной реабсорбции (повышение $\text{Tm}_{pi} / \text{СКФ}$)	Увеличение фосфатной нагрузки (повышение $L_{pi} / \text{СКФ}$)	Перераспределение с выходом фосфата из клеток во внеклеточное пространство
Гипопаратиреоз Псевдогипопаратиреоз Ювенильный гипогонадизм Постменопауза Гипертиреоз Акромегалия Лечение бисфосфонатами Туморальный кальциноз	Снижение СКФ при острой и хронической почечной недостаточности Увеличение абсорбции в ЖКТ на фоне лечения вит. D Лечение фосфат-содержащими слабительными или антацидами, клизмами Трансфузия старой крови Ожог белым фосфором	Респираторный ацидоз Диабетический кетоацидоз Лактатный ацидоз Нетравматический рабдомиолиз Гипертермия Цитотоксичная терапия Гемолиз Усиление катаболизма

блюдается, как упоминалось, при гипопаратиреозе или резистентности к действию ПТГ, а также во младенческом возрасте (неонатальная гиперфосфатемия) [86], при гипомagneмизме вследствие уменьшения секреции ПТГ [87], при гипертиреозе в результате повышения метаболизма [88]. В то же время лечение литием, являющимся ингибитором активности аденилатциклазы, не сопровождается гиперфосфатемией.

Во всех перечисленных случаях, а также при лечении бис- фосфонатами и при уменьшении объема внеклеточной жидкости на фоне приема диуретиков, повышение фосфора сыворотки обычно не превышает 0,5-1,0 ммоль/л, но бывает и менее выраженным и временным.

Гиперфосфатемия, обусловленная чрезмерной нагрузкой фосфатами, часто носит транзиторный характер и бывает связана у младенцев с потреблением большого количества коровьего молока, а у взрослых – с интрагастральным его введением при ulcerации слизистой желудка [73]. Такой же эффект оказывает прием содержащих фосфат слабительных (Fleets phosphosoda) и внутривенное введение фосфатов, предпринимаемое в связи с гиперкальциемией.

Гиперфосфатемия наблюдается также при переливании старой крови и при ожогах белым фосфором, во время военных действий, который при контакте с кислородом образует пентоксид фосфора (P_2O_5), превращающийся после взаимодействия с водой в пирофосфорную кислоту ($P_2O_5 + H_2O \rightarrow H_2P_2O_7$) и в последующем в ортофосфористую кислоту ($H_2P_2O_7 + H_2O \rightarrow 2H_3PO_4$). Последняя, всасываясь через кожу, может повысить уровень фосфата в крови на 3–4 ммоль/л. У кроликов это в сочетании с низким кальцием сыворотки способно вызвать летальный исход [89].

В отличие от экзогенной фосфатной нагрузки, при которой баланс фосфора остается положительным, эндогенная фосфатная нагрузка развивается при высвобождении фосфата из костей или мягких тканей, а внешний баланс фосфора становится отрицательным.

При множественных костных метастазах высвобождение фосфора из костной ткани не превышает 5–10 ммоль/сут, что при нормальной функции почек не сопровождается гиперфосфатемией. В то же время в эксперименте респираторный ацидоз в течение нескольких часов повышает концентрации P_i в крови на 5–6 ммоль/л [90], хотя не известно, встречаются ли такие нарушения у человека. Лактат-ацидоз и кетоацидоз увеличивают содержание фосфора в сыворотке на 3,3 и 1,8 ммоль/л при одинаковых рН и уровне азота мочевины [91].

Высвобождение фосфата из мягких тканей встречается при травме, рабдомиолизе, тепловом шоке, идиопатической параксизмальной миоглобулинурии. В этих случаях повышение уровня фосфора в сыворотке обуславливается не только выходом P_i из поврежденных тканей, но и с развитием острой почечной недостаточности [92,93].

Цитостатическая терапия вызывает массивную деструкцию клеток с высвобождением в циркуляцию внутриклеточных компонентов. При острой лимфобластной лейкемии, различных типах лимфомы, острых миелопролиферативных синдромах назначение цитостатиков в течение 1–2 дней вызывает лизис опухолевых клеток (синдром лизиса опухоли) с повышением в сыворотке уровня фосфора и мочевой кислоты [94–96].

Экскреция фосфата с мочой при синдроме лизиса опухоли начинает увеличиваться в первые 12 ч и сохраняется высокой в течение 2 суток, достигая 100–200 ммоль/сут. Следует иметь в виду, что содержание фосфора в лимфобластах и миелобластах в 4 раза выше, чем в зрелых клетках. Гиперфосфатемия может наблюдаться при гемолизе и при рассасывании гематомы.

W. Miller и соавт. [97] описали 3 члена одной семьи, у которых наблюдались немотивированные эпизоды тяжелой гиперфосфатемии, сопровождающиеся лихорадкой, судорогами, гиперфосфатурией и полиурией. В интервале тщательное обследование не выявило у обследованных какой-либо патологии и причина описанных изменений осталось не выясненной.

В силу перманентно увеличивающегося числа больных с хронической почечной недостаточностью важнейшее значение по своим последствиям имеет гиперфосфатемия, развивающаяся при нарушении функции почек, однако этот вопрос будет обсужден в последующем сообщении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hernando N, Foster I, Biber J, Murer H. Molecular characteristics of phosphate transporters and their regulation. *Exp Nephrol* 2000; 8: 366-375
2. Forster I, Kohler K, Biber J et al. Modulation of renal type IIa Na^+/Pi cotransporter kinetics by the arginine modifier phenylglyoxal. *J Membr Biol* 2002; 15: 18785-18796
3. Forster I, Loo D, Eskandari S. Stoichiometry and Na^+ binding cooperativity of rat and flounder renal II Na^+-Pi cotransporters. *Am J Physiol* 1999; 276: F644-F649
4. Murer H, Lotscher M, Kaissling B et al. Renal brush border membrane Na/Pi -cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int* 1996; 49: 1769-73
5. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Molecular aspects in regulation renal phosphate reabsorption: the type IIa sodium/inorganic phosphate co-transporter as the key player. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 555-561
6. Beck L, Karaplis A, Amizuka N et al. Targeted inactivation of Npt 2 in mice leads to severe renal phosphate wasting,

- hypercalciuria and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5372-5377
7. Segawa H, Kaneko I, Itho M et al. Regulation of renal type IIc Na/Pi cotransporter by dietary phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl]: 279
 8. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002; 277: 19665-19672
 9. Levi M, Kempson S, Lotscher M et al. Molecular regulation of renal phosphate transport. *J Membr Biol* 1996; 154: 1-9
 10. Levi M, Lotscher M, Sorribas V et al. Cellular mechanisms of acute and chronic adaptation of renal Pi transporter to alteration in dietary Pi. *Am J Physiol* 1994; 267: F900-F908
 11. Miyamoto K, Itho M. Transcriptional regulation of the Npt2 gene by dietary phosphate. *Kidney Int* 2001; 60: 412-425
 12. Biber J, Custer M, Magagnin S et al. Renal Na/Pi-cotransporters. *Kidney Int* 1996; 49: 981-985
 13. Biber J, Murer H, Forster I. The renal type II Na⁺/phosphate cotransporter. *J Bioenerg Biomembr* 1998; 30: 187-194
 14. Biber J, Hernando N, Traebert M et al. Parathyroid hormone-mediated regulation of renal phosphate reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 29 [Suppl]: 29-30
 15. Murer H, Biber J. Control of proximal tubular apical Na/Pi cotransport. *Exp Nephrol* 1996; 4: 201-204
 16. Murer H, Biber J. Traffic and control of proximal tubular sodium phosphate Na/Pi-cotransport. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 441-444
 17. Pfister M, Lederer E, Forgo J et al. Parathyroid hormone dependent degradation of type II Na⁺/Pi cotransporters. *J Biol Chem* 1997; 272: 20125-20130
 18. Pfister M, Ruf I, Stange G et al. Parathyroid hormone leads to the lysosomal degradation of the renal type II Na/Pi cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1909-1914
 19. Caverzasio J, Rizzoli R, Bonjour J. Sodium-dependent phosphate transport inhibited by parathyroid hormone and cyclic AMP stimulation in an opossum kidney cell line. *J Biol Chem* 1986; 261: 3233-3237
 20. Pollock A, Warnock D, Stewler G. Parathyroid hormone inhibition of Na⁺-H⁺ antiporter activity in a cultured renal cell line. *Am J Physiol* 1986; 19: F217- F225
 21. Nihizuka Y. The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. *Nature* 1984; 308: 693-698
 22. Lederer E, Kuhundmiri S, Weinman E. Role of NHERF-1 in regulation of the activity Na-K-ATPase and sodium phosphate cotransport in epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1711-1719
 23. Levi M. Role PDZ domain containing proteins and ERM proteins in regulation of renal function and dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1949-1951
 24. De Luca H, Schnoes H. Vitamin D recent advances. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 411-439
 25. Duschett J. Renal tubular effects of vitamin D and its metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1977; 81: 29-40
 26. Knox F, Ossuald H, Marchand G et al. Phosphate transport along nephron. *Am J Physiol* 1997; 233: F261-F268
 27. Kumar R. Vitamin D metabolism and mechanisms of calcium transport. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 30-42
 28. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991; 40: 1177-1189
 29. Omdahl J, Holick M, Suda T et al. Biological activity of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Biochemistry* 1971; 10: 2935-2940
 30. Steele T, Engle J, Tanaka Y et al. Phosphatemic action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Am J Physiol* 1975; 229: 489-495
 31. Tanaka Y, De Luca H. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 1973; 154: 566-574
 32. Tanaka Y, De Luca H. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in maintaining serum phosphorus and curing rickets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 1040-1044
 33. De Luca H, Schnoes H. Metabolism and mechanism of action of vitamin D. *Annu Rev Biochem* 1976; 45: 631-666
 34. Omdahl J, De Luca H. Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiol Rev* 1973; 53: 327-372
 35. Portale A, Halloran B, Murphy M, Morris R. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin by determining its production rate in human. *J Clin Invest* 1986; 77: 7-12
 36. Tenenhouse H, Martel J, Ganthier C et al. Renal expression of the sodium phosphate transporter gene Npt2, is not required for regulation of renal 1 α -hydroxylase by phosphate. *Endocrinology* 2001; 142: 112-129
 37. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 494-498
 38. White K, Cabral J, Davis S et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 361-367
 39. Yamashita T, Konishi M, Miyake A et al. Fibroblast growth factor (FGF-23) inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the nitrogen activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2002; 277: 28265-28270
 40. Shimada T, Muto T, Urakawa I et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and cause hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143: 3179-3182
 41. Liu S, Guo R, Simpson L et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278: 37419-37426
 42. Mirams M, Robinson B, Mason R, Nelson A. Bone as source of FGF-23: regulation by phosphate. *Bone* 2004; 35: 1192-1199
 43. Riminucci M, Collins M, Fedarko N et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003; 112: 683-692
 44. Sitara D, Razzaque M, Hesse M et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol* 2004; 23: 421-432
 45. ADHR Consortium: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/Osteomalacia: clinical characterization of novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 674-681
 46. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-435
 47. Jonsson K, Zahradnik R, Larsson T et al. Fibroblast growth factors in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1656-1663
 48. White K, Carn G, Loreuz-Depiereux B et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutation stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001; 60: 2079-2086
 49. Benet-Pages A, Orlic P, Strom T, Lorenz-Depiereux B. An FGF-23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 385-390
 50. Carpenter T, Ellis B, Insogna K et al. An inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1012-1020
 51. Bai K, Miao D, Goltzman D, Kazaplis A. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem* 2003; 278: 9843-9849
 52. Bai K, Miao D, Li J et al. Transgenic mice overexpressed human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004; 145: 5269-5279
 53. Larsson T, Marsell R, Schirani E et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of alpha 1 collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145: 3087-3094
 54. Matrin K, Meconkey C, Baldassare J et al. Effect of

- triamcinolone on parathyroid hormone-stimulated second messenger systems and phosphate transport in opossum kidney cells. *Endocrinology* 1994; 134: 331-336
55. Murer H, Jurg B. A molecular view on proximal tubular inorganic phosphate (Pi) reabsorption and its regulation. *Pflügers Arch* 1997; 433: 379-389
56. Saito H, Kusano K, Kinoshita M et al. Human fibroblast growth factor 23 mutants suppress Na⁺ dependent phosphate cotransport activity and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206-2211
57. Hyp Consortium A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *The Hyp Consortium Nat Genet* 1995; 11: 130-136
58. Miao D, Bai X, Panda D et al. Osteomalacia in hyp mice is associated with abnormal phex expression and with altered bone matrix protein expression and deposition. *Endocrinology* 2001; 142: 926-939
59. Rowe P, De Zoysa P, Dong R et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 2000; 67: 54-68
60. Zhang M, Wang X, Wang T et al. Dietary phosphorus transcriptionally regulates 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase gene expression in the proximal renal tubule. *Endocrinology* 2002; 143: 587-595
61. Jan De Beur S, Finnegan R, Vassiliadis J et al. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1102-1110
62. Bresler D, Bruder J, Mohnike K et al. Serum MEPE-ASAPM peptides are elevated in X-linked rickets HYP: implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinology* 2004; 183: R1-R9
63. Mirams M, Robinson B, Mason R, Nelson A. Bone as a source of FGF-23. Regulation by phosphate? *Bone* 2004; 35: 1192-1199
64. Jan De Beur S, Jain A, Kham M, Fedarco N. Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) fragments circulate in excess in patients with tumor induced osteomalacia (TIO) and X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *J Bone Miner Res* 2004; 19: F 479
65. Liu S, Brown T, Zhon J et al. Role of matrix extracellular phosphoglycoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1645-1653
66. Shimada T, Uracawa I, Yamazaki Y et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 409-414
67. Jones S, Jomary C. Secreted frizzled related proteins: searching for relationships and pattern. *Bio Essays* 2002; 24: 811-820
68. Raftner A, Hsieh J, Smallwood P et al. A family of secreted proteins contains homology to the cysteine-rich domain. *Nature* 2001; 412: 86-90
69. Miller J. The Wnts. *Genome Biol* 3: reviews, 2002; 3001
70. Berndt T, Craig T, Bowe A et al. Secreted frizzled related protein 4 is a prominent tumor derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 2003; 112: 785-94
71. Collins M, Chebli C, Jones J et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 806-813
72. Weinstein L, Shenker A, Gejman P et al. Activating mutations of the stimulatory G-protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-1695
73. Betro M, Pain R. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. *Brit Med J* 1972; 1: 273-276
74. Soskin S, Levine R. Carbohydrate metabolism. 2nd ed. The Univ. of Chicago Press, Chicago, 1952
75. Jacob H, Amsden T. Acute hemolytic anemia and rigid red cells in hypophosphatemia. *New Engl J Med* 1971; 285: 1446
76. Craddock P, Yawta Y, Van Santen I. Acquired phagocyte dysfunction: a complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *New Engl J Med* 1974; 290: 1403-1405
77. Knochel J, Bilbrey G, Fuller T et al. The muscle cell in chronic alcoholism. The possible role of phosphate depletion in alcoholic myopathy. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 274-277
78. Knochel J, Barcenas C, Cotton J et al. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *J Clin Invest* 1978; 62: 1240-44
79. Dalmak S, Erek E, Serdengeci K et al. A case study of adult onset hypophosphatemic osteomalacia with idiopathic Fanconi syndrome. *Nephron* 1996; 72: 121-122
80. Roth K, Foreman J, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int* 1981; 20: 705-716
81. Parfitt A. The acute effects of mersalyl, chlorothiazide and mannitol on the excretion of calcium and other electrolytes in man. *Clin Sci* 1969; 36: 267-82
82. Topaz O, Shurman D, Bergman R et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004; 36: 579-581
83. Ichikawa S, Lyles K, Econs M. A novel GALNT3 mutation in pseudoautosomal dominant form of tumoral calcinosis: evidence that the disorder is autosomal recessive. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2420-2423
84. Larsson T, Yu X, Davis S et al. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2424-2427
85. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R et al. A mutation in FGF23 gene enhances the processing of FGF-23 protein and causes tumoral calcinosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1160
86. Linarelli L, Bobik J, Bobik C. Newborn urinary cyclic AMP and developmental renal responsiveness to parathyroid hormone. *Pediatrics* 1972; 50: 14-23
87. Medalle R, Waterhouse C. A magnesium deficient patient presenting with hypocalcemia and hyperphosphatemia. *Ann Intern Med* 1973; 79: 76-79
88. Cook P, Nassim R, Collins J. The effects of thyrotoxicosis upon the metabolism of calcium, phosphorus and nitrogen. *Q J Med* 1959; 28: 505-529
89. Bowman T, Whelan T, Nelson T. Sudden death after phosphorus burns: experimental observation of hypocalcemia, hyperphosphatemia and electrocardiographic abnormalities following production of a standard white phosphorus burns. *Ann Surg* 1971; 174: 779-784
90. Giebish G, Berger L, Pitts R. The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin. *J Clin Invest* 1955; 34: 237-245
91. O'Connor L, Klein L, Bethune J. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med* 1977; 297: 707-709
92. Grossman R, Hamilton W, Morse B et al. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med* 1974; 291: 807-811
93. Koffler A, Fiedler R, Massry S. Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 23-28
94. Tanaka Y, Frank H, De Luca H. Intestinal calcium transport: stimulation by low phosphorus diets. *Science* 1973; 181: 564-6
95. Brereton H, Anderson T, Johnson R, Schein P. Hyperphosphatemia and hypocalcemia in Burkitt lymphoma. *Arch Intern Med* 1975; 135: 307-309
96. Zusman J, Brorson D, Nesbit M. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1973; 289: 1335-1340
97. Miller W, Meyer W, Bartter F. Intermittent hyperphosphatemia, polyuria and seizures - a new familial disorders. *J Pediatr* 1975; 86: 233-235

Поступила в редакцию 11.05.2007 г.

Принята в печать 22.06.2007 г.