

© Коллектив авторов, 2015

К.С. Куликова, А.А. Колодкина, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков

ВИТАМИН D-ЗАВИСИМЫЙ РАХИТ 1А ТИПА: КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИЕЙ ДИАГНОЗА

ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, Москва, РФ

K.S. Kulikova, A.A. Kolodkina, E.V. Vasilyev, V.M. Petrov, A.N. Tyulpakov

VITAMIN D-DEPENDENT RICKETS TYPE 1A: CLINICAL DESCRIPTION OF TWO CASES WITH MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSIS VERIFICATION

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Витамин D-зависимый рахит 1А типа (ВДЗР-1А) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением образования биологически активной формы витамина D (кальцитриола) в результате мутаций гена *CYP27B1*. Манифестация ВДЗР-1А отмечается со второго полугодия жизни и характеризуется мышечной гипотонией, рахитическими деформациями скелета, прогрессирующей задержкой физического развития, в ряде случаев судорожным синдромом на фоне выраженной гипокальциемии. Биохимическими и гормональными маркерами заболевания являются снижение уровня кальция, гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона и низкие или неопределяемые концентрации в крови 1,25(OH)₂D при нормальных показателях 25(OH)D. В данной статье представлены описания пациентов с различной степенью тяжести ВДЗР-1А. Впервые в отечественной практике было проведено молекулярно-генетическое подтверждение данного диагноза.

Ключевые слова: рахит, витамин D-зависимый рахит 1А типа, *CYP27B1*, 1 α -гидроксилаза, гипокальциемия, щелочная фосфатаза, витамин D, кальцитриол, судороги, деформации скелета.

Vitamin D dependent rickets type 1A (VDDR1A) is a rare autosomal recessive disease caused by biologically active form of vitamin D (calcitriol) formation disorder because of *CYP27B1* gene mutation. Manifestations of VDDR1A occur after six months of life and characterize by muscular hypotonia, rachitic skeletal deformities, progressive physical development delay, and in some cases by convulsive syndrome with severe hypocalcemia. Biochemical and hormonal markers of the disease are: reduction of calcium, hypophosphatemia, increased levels of alkaline phosphatase, parathyroid hormone, and low or undetectable 1,25(OH)₂D concentration in blood at normal rates of 25(OH)D. The article presents the description of patients with varying VDDR-1A severity. For the first time in Russian practice, molecular-genetic diagnosis verification was conducted.

Keywords: rickets, vitamin D-dependent rickets type 1A, *CYP27B1*, 1 α -hydroxylase, hypocalcemia, alkaline phosphatase, vitamin D, calcitriol, seizures, skeletal deformities.

Контактная информация:

Куликова Кристина Сергеевна – к.м.н. ФГБУ
Эндокринологический научный центр МЗ РФ
Адрес: Россия, 117036, г. Москва,
ул. Дм. Ульянова, 11
Тел.: (925) 342-84-97,
E-mail: kristinakulikova87@gmail.com
Статья поступила 12.08.15,
принята к печати 23.09.15.

Contact Information:

Kulikova Christina Sergeevna – Ph.D.,
Endocrinology Research Center
Address: Russia, 117036, Moscow,
Dm. Ulyanova str., 11
Tel.: (925) 342-84-97,
E-mail: kristinakulikova87@gmail.com
Received on Aug. 12, 2015,
submitted for publication on Sep. 23, 2015.

Витамин D-зависимый рахит 1А типа (ВДЗР-1А; псевдовитамин D-дефицитный рахит; Vitamin D-dependent rickets type 1A (VDDR-1A; PDDR-1A), OMIM 264700) – редкое наследственное заболевание с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, обусловленное недостаточностью 1-альфа-гидроксилазы ($P450c1\alpha$) в почечных канальцах в результате мутаций гена *CYP27B1* (MIM 609506). При данной форме рахита нарушается этап синтеза биологически активной формы витамина D, кальцитриола, что приводит к дефекту всасывания кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбции кальция в почках. Клиническая картина заболевания имеет различную степень тяжести и включает в себя рахитические деформации скелета, задержку физического развития с раннего возраста, мышечную гипотонию, приступы судорог на фоне гипокальциемии, нарушение прорезывания зубов или их раннее выпадение [1, 2].

К настоящему времени точных данных о распространенности заболевания в популяции нет. Однако высокая частота обнаружения мутации 958delG гена *CYP27B1* отмечена среди франко-канадского населения провинции Сагене региона Квебека [3, 4]. По сообщениям De Braekeleer (1991), в этой области распространенность данной патологии составляет 1 на 2358 родившихся, носительство – 1 на 26 [5]. Тип наследования заболевания аутосомно-рецессивный.

Нами впервые в России проведено молекулярно-генетическое подтверждение диагноза у пациентов с различной степенью тяжести ВДЗР-1А – у двоих детей выявлены составные гетерозиготные мутации гена *CYP27B1*.

Материалы и методы исследования

Проведена оценка данных анамнеза, клинических данных пациентов, анализ лабораторных и рентгенографических показателей.

Геномную ДНК пациентов выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов.

Молекулярно-генетический анализ проводили методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием панели Custom Ion AmpliSeq (Life Technologies, США), включавшей праймеры для мультиплексной амплификации 22 генов, ассоциированных с наследственными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

В качестве референса гена *CYP27B1* использовали последовательность Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM_000785.3. Нумерация и обозначение мутаций даны в соответствии с рекомендациями Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/recs.html>).

Выявленные при параллельном секвенировании мутации гена *CYP27B1* верифицировали секвенированием по Сэнгеру на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, США). Найденные мутации аннотировали с помощью программы ANNOVAR, которая позволяет сравнивать список однонуклеотидных замен, полученных по

результатам секвенирования, с рядом специализированных баз данных [6].

Пациент 1. Рожден на сроке 39 недель с нормальными росто-весовыми показателями (52 см, 3358 г). С 5 месяцев жизни появились приступы бронхообструкции, которые повторялись до 5–7 раз в день, без положительного эффекта от введения ингаляционных глюкокортикоидов. Психомоторное развитие ребенка в первом полугодии жизни соответствовало возрасту, но к 9 месяцам отмечался выраженный регресс моторных навыков: перестал сидеть, переворачиваться. При тактильном контакте отмечался постоянный плач, что, возможно, было обусловлено болевым синдромом. Клинически отмечалась незначительная рахитическая деформация грудной клетки, верхних и нижних конечностей. Значительно замедлилось физическое развитие, усугублялись деформации скелета. В возрасте 1 года 3 месяцев выпали два передних зуба.

Обследован в 1 года 5 месяцев в связи с отставанием в росте (72 см, $-3,4$ SD), выраженными рахитическими деформациями скелета. У ребенка отмечались выраженная гипотония мышц конечностей, живота, наличие рахитических «браслеток» на лучезапястных суставах, «четок» на ребрах, выраженная варусная деформация ног (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид пациента 1 Г.В., 1 год 5 мес.

При лабораторном обследовании в крови были выявлены гипокальциемия (Ca^{2+}) до 0,61 ммоль/л (норма 1,05–1,25 ммоль/л), гипофосфатемия, резко повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) и паратиреоидного гормона (ПТГ) (табл. 1). По результатам рентгенологического исследования костей верхних и нижних конечностей определялись характерные рахитические изменения костной ткани: разряжение структуры и «бахромчатость» метафизов, O-образная деформация костей голени.

Дифференциальную диагностику проводили между различными формами витамин-D-зависимого рахита в результате дефекта генов *CYP27B1* или *VDR* (ген рецептора витамина D, MIM 601769). У пациента были выявлены две гетерозиготные мутации: с.240delT p.F80LfsX79 (делеция тимина в позиции 240, приводящая к замене фенилаланина на лейцин в позиции 80, сдвигу рамки и образованию преждевременного стоп-кодона) и с.928A>G p.N310D

Параметры сыворотки крови пациента 1 Г.В.

Показатели	Са общий, ммоль/л (норма 2,15–2,55)	Са ²⁺ , ммоль/л (норма 1,03–1,29)	РО ₄ ²⁻ , ммоль/л (норма 1,45–1,78)	ЩФ (ALP), Ед/л (норма 180–720)	ПТГ, пг/мл (норма 15–65)
До лечения	1,94	0,61	1,2	11 761	209,8
На фоне альфа-кальцидола (3,5 мкг/сут)+ кальций 500 мг/сут	2,38	1,17	1,71	223	69

(транзиция аденин-гуанин в позиции 928, приводящая к замене аспарагина на аспарат в позиции 310) в гене *CYP27B1*. Выявленные мутации ранее описаны не были. Мутации аннотированы как патогенные по предикторам базы данных ANNOVAR [6]. На основании проведенного обследования пациенту был установлен диагноз ВДЗР-1А. Полученный результат позволил провести коррекцию лечения с включением в терапию альфа-кальцидола и препаратов кальция, на фоне которой отмечалось улучшение состояния ребенка: увеличилась двигательная активность, спустя 6 месяцев мальчик начал ходить, прорезались зубы, приступы бронхообструкции не повторялись. При динамическом наблюдении показатели фосфорно-кальциевого обмена нормализовались (табл. 1).

Пациент 2. Н.И., девочка, 12 лет. Из раннего анамнеза известно, что с 6 месяцев наблюдалась педиатром и ортопедом в связи с жалобами на плохую прибавку в весе, позднее прорезывание зубов, боль в ногах, которая ограничивала ее двигательную активность. На основании повышения уровня ЩФ и ПТГ, снижения уровня кальция и фосфора крови (табл. 2) ребенку был установлен диагноз «Гипофосфатемический рахит», назначались препараты кальция и нативных форм витамина D (максимальная доза до 35 000 МЕ/сут) с умеренно положительным эффектом. При попытке снижения доз данных препаратов наблюдалась отрицательная динамика лабораторных показателей: увеличение уровня ЩФ и ПТГ, снижение уровня кальция и фосфора крови. Следует обратить внимание, что при динамическом наблюдении характерных рахитических деформаций скелета или наличие судорог не отмечалось. С возраста 6 лет в терапию были включены препараты альфа-кальцидола и кальцитриола, на фоне которых

наблюдалась нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена.

В ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ обратилась в возрасте 12 лет. При осмотре: масса тела 27,3 кг (–2,7 SD), рост 142,1 см (–0,1 SD), деформации костей отсутствовали. В биохимическом анализе крови на фоне терапии рокальтролом (в дозе 0,5 мкг/сут) получен нормальный уровень кальция и ЩФ, низконормальный уровень фосфора, умеренно повышенный уровень ПТГ. Показатели реабсорбции фосфора в почках соответствовали норме: тубулярная реабсорбция фосфора (TRP) – 86% (норма 85–95%), максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к СКФ (TmP/GFR) – 1,26 ммоль/ммоль (норма 1,15–2,44), что исключало наличие гипофосфатемического рахита. Экскреция кальция также не была нарушена (табл. 2). Для уточнения диагноза было проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием панели для наследственных нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Анализ выявил наличие составной гетерозиготной мутации гена *CYP27B1*: с.1166G>А р.Р389Н (транзиция гуанин-аденин в позиции 1166, приводящая к замене аргинина на гистидин в позиции 389) и с.718dupC р.Н240PfsX93 (дупликация цистеина в позиции 718, приводящая к замене гистидина на пролин в позиции 240, сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона). Первая мутация была ранее описана [4, 7, 8], патогенность второй мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания и формированию стоп-кодона, сомнений не вызывает. Мать и отец ребенка были гетерозиготными носителями мутаций р.Р389Н и с.718dupC соответственно и не имели каких-либо клинических проявлений заболевания.

Результаты генетического исследования позволи-

Таблица 2

Параметры сыворотки крови и мочи пациента 2 Н.И.

Показатели	Са общий, ммоль/л (норма 2,15–2,55)	Са ²⁺ , ммоль/л (норма 1,03–1,29)	РО ₄ ²⁻ , ммоль/л (норма 1,45–1,78)	ЩФ (ALP), Ед/л (норма 180–350)	ПТГ, пг/мл (норма 15–65)	TRP, % (норма 85–95)	Са/Cr, ммоль/ммоль (норма 0,1–0,8)
До лечения	1,15	–	0,4	644,2	408,9	–	–
ФГБУ ЭНЦ: на фоне лечения рокальтрол 0,5 мкг/сут	2,33	1,09	1,46	345	103	86	0,12

Са²⁺ – кальций ионизированный сыворотки крови; TRP – тубулярная реабсорбция фосфора; Са/Cr – соотношение кальция к креатинину в разовой порции мочи.

ли установить диагноз: витамин D-зависимый рахит 1А типа.

Обсуждение

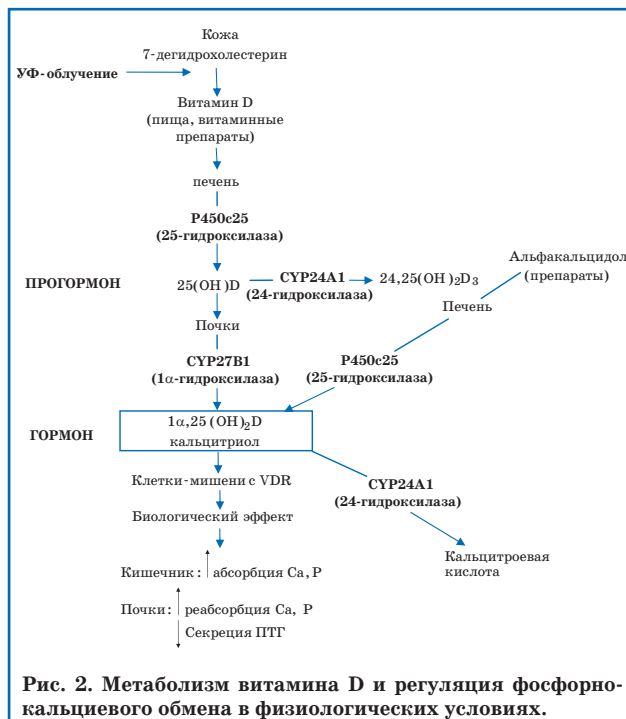
Известно, что концентрация кальция в крови человека имеет узкий диапазон нормы и отклонения в сторону увеличения или уменьшения сопровождаются различными клиническими проявлениями. Это объясняется тем, что ионы кальция в роли внутриклеточного мессенджера играют важную роль в таких физиологических процессах, как мышечное сокращение, секреция, проницаемость мембран, процессы свертывания крови. Кроме того, совместно с ионами фосфора кальций (до 99% от общего количества) входит в состав кристаллов гидроксиапатита костной ткани и зубов, обуславливая их прочность. Регуляция гомеостаза кальция находится под контролем гормональной системы, и витамин D занимает в ней одну из главных позиций.

Витамин D в природе находится в двух формах: эргокальциферол (витамин D₂), синтезируемый в растениях и грибах, и холекальциферол (витамин D₃), который образуется из 7-дегидрохолестерола в коже животных под действием ультрафиолетового излучения ($\lambda=290-310$ нм). Витамин D₃ является биологически неактивным и в организме человека должен пройти последовательные стадии гидроксилирования до синтеза гормонально-активной формы дигидроксиохолекальциферола или кальцитриола (1,25(OH)₂D). В цикле метаболизма витамина D принимают участие ферменты семейства цитохрома P450 (CYP), которые идентичны друг другу на 30–40%: P450c25 (25-гидроксилаза), P450c1 α (1 α -гидроксилаза) и P450c24 (24-гидроксилаза) [9–14] (рис. 2).

Первый этап гидроксилирования в положении 25 витамина D осуществляется в печени посредством P450c25. Концентрация 25(OH)D в крови определяется в первую очередь содержанием витамина D в пище и временем воздействия солнечного света на кожу человека, кроме того, период нахождения данной формы в крови более длительный (до 3 недель) в сравнении с 1,25(OH)₂D. Таким образом, определение уровня 25(OH)D в крови говорит о насыщенности данным витамином, однако 25(OH)D обладает минимальной способностью связываться с рецептором витамина D и соответственно вызывать биологический эффект.

Сразу нескольким группам исследователей в 90-х годах удалось выделить P450c1 α мыши, крысы и человека [15–18]. Takeyama et al. (1997) доказали участие 1 α -гидроксилазы в синтезе кальцитриола в почечной ткани мышей и обратную регуляцию активности данного фермента при увеличении концентрации 1,25(OH)₂D.

Fu et al. (1997) клонировали и секвенировали P450c1 α из кератиноцитов человека, доказав, что дефект гена, отвечающего за синтез данного фермента, приводит к дефициту энзима и является причиной развития витамин D-зависимого рахита 1А типа [17].



Ген *CYP27B1* расположен на длинном плече хромосомы 12 (12q14.1) [18], состоит из 9 экзонов, экспрессируется в клетках проксимальных извитых и прямых канальцах почек, а также экстраренально, отвечая за синтез 1 α -гидроксилазы [19]. Показано, что у трансгенных мышей с гомозиготным дефектом гена *cyp27b1* (*cyp27b1*/-) биологическая активность P450c1 α практически полностью отсутствовала [20].

Регуляции транскрипции *CYP27B1* находится под контролем уровня кальция, фосфора крови, ПТГ и кальцитонина [21]. В физиологических условиях при гипокальциемии повышается синтез ПТГ, который посредством вторичного мессенджера цАМФ активирует промотор 1 α -гидроксилазы [21]. В проксимальных извитых канальцах почек при участии P450c1 α и митохондриальной цитохром-450-оксидазы 25(OH)D превращается в 1,25(OH)₂D – лиганд рецептора витамина D (VDR). Кальцитриол в кровяном русле переносится витамин-D-связывающим белком (VDBP) к клеткам-мишеням в эпителии тонкого кишечника и канальцах почек, на поверхности которых находится VDR. Рецептор витамина D является фактором транскрипции, регулирующим экспрессию различных генов, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора, таких как гены апикальных кальциевых каналов (TRPV5, TRPV6), кальций-связывающих белков (кальбиндин D28k, кальбиндин D9k), Са-АТФазы и др. Результатом этих реакций являются увеличение абсорбции кальция и фосфора в тонком кишечнике, реабсорбции в почках и нормализация данных показателей в крови. При возрастании концентрации 1,25(OH)₂D через VDR запускается процесс обратной отрицательной регуляции P450c1 α посредством снижения транскрипции *CYP27B1*, а также активации работы P450c24 – фермента, участвующего в синтезе неактивных форм вита-

мина D (кальцитроевой кислоты; $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$) [12–14, 21–26].

Манифестация ВДЗР-1А, как правило, происходит в течение первого года жизни и проявляется рахитическими деформациями скелета различной степени выраженности (развернутая нижняя апертура грудной клетки, рахитические утолщения в области хрящевой и костной части ребер по типу «четок», в области лучезапястных суставов по типу «браслеток», гипертрофия лобных и теменных бугров), гипотонией мышц. Более тяжелое течение заболевания характеризуется наличием судорожного синдрома (тонические подергивания мышц конечностей, ларингоспазм, бронхообструкция, эпилептические пароксизмы), переломами трубчатых костей, значительным отставанием в физическом развитии и потерей приобретенных моторных навыков. Биохимическими и гормональными маркерами заболевания являются гипокальциемия, гипофосфатемия, резкое повышение уровня ЩФ, вторичный гиперпаратиреоз, низкая концентрация в крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при нормальном или повышенном уровне $25(\text{OH})\text{D}$ [27]. Механизм нарушения минерализации костной ткани был показан в исследованиях на мышах *cyp27b1*^{-/-}, у которых при дефиците 1α -гидроксилазы имелось разрастание неминерализованного остеоида в зонах ростовых пластин [28].

В настоящее время описано более 60 мутаций гена *CYP27B1* (Human Gene Mutation Database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>) [29], большинство из которых представляют миссенс-мутации (61,9%), реже инсерции, делеции, нарушения сплайсинга и нонсенс-мутации [8, 30]. Почти половина из описанных дефектов гена приводит к нарушению связывания фермента с субстратом, другие – к снижению каталитической активности $\text{P450c1}\alpha$ или формированию дефектной третичной структуры белка [13]. Следует отметить, что четкой корреляции между степенью снижения активности фермента и тяжестью проявлений заболевания не выявлено [4, 7, 8]. В работе А. Alzahrani et al. (2010) сообщается о девочке из многодетной семьи, у которой с 9 месяцев имела клиническая картина тяжелого рахита, она была носителем гомозиготной мутации с.305G>А р.Г102Е гена *CYP27B1*, обусловившей снижение активности $\text{P450c1}\alpha$ на 80%. При этом у ее родных братьев и сестер, имевших аналогичный дефект гена, отмечалось более легкое течение или полное отсутствие жалоб [31].

Обнаруженная нами мутация р.R389H в экзоне 7 у второго пациента, по данным зарубежной литературы, находится, как правило, в гетерозиготном состоянии, сочетаясь с каким-либо другим дефектом [4, 8, 30]. Известно, что аргинин в кодоне 389 1–4β-спирали $\text{P450c1}\alpha$ является высококонсервативным. В исследованиях *in vitro* активность энзима с миссенс-мутациями в R389C, R389H и R389G полностью отсутствовала [7]. Интересными являются работы последних лет на тему риска развития рассеянного

склероза (РС) при наличии мутации R389H гена *CYP27B1* [32, 33]. Torkildsen et al. (2008) представили описание трех пациенток с диагнозом ВДЗР-1А, установленным в детском возрасте, которые имели дефект R389H гена в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии. У данных пациентов во взрослом возрасте клинически и по результатам МРТ головного мозга был диагностирован РС. В 2013 г. две группы исследователей независимо друг от друга пришли к выводу, что дефектные аллели гена 1α -гидроксилазы не влияют на риск развития РС [34, 35].

Учитывая механизм развития данной формы рахита, основным способом лечения является применение активных метаболитов витамина D (альфа-кальцидола ($1\alpha(\text{OH})\text{D}$) или кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)) в сочетании с препаратами кальция или без таковых. На фоне лечения редуцируются рахитические деформации скелета и нормализуются показатели фосфорно-кальциевого обмена [2]. Особого внимания заслуживает тот факт, что при ВДЗР-1А возможно наступление спонтанной ремиссии. Kitanaka et al. привели описание пациентов из разных семей с дефектами гена *CYP27B1* с классической картиной заболевания и манифестацией до 2-летнего возраста, которые находились на заместительной терапии кальцитриолом, однако у одного из них в возрасте от 3 до 13 лет отмечалась нормализация показателей крови, в связи с чем терапия была отменена. В статье Е. Durmaz et al. [27] сообщается о ребенке, у которого, несмотря на наличие биаллельных мутаций гена *CYP27B1* и тяжелой гипокальциемии на первом году жизни, в возрасте 11 лет спонтанно произошла нормализация биохимических показателей. На основании этих данных были высказаны предположения, что имеется механизм регуляции минерального обмена, не связанный с геном *CYP27B1*. В экспериментальных условиях на мышах *cyp27b1*^{-/-} с повышенным содержанием витамина D в диете было зафиксировано незначительное увеличение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что, вероятно, связано с наличием 1α -гидроксилазной активности у митохондриальной *CYP27* (*CYP27A1*) в печени [36]. Возможно, используя данное предположение, а также раннее начало терапии высокими дозами нативного витамина D, можно объяснить отсутствие характерной клинической картины ВДЗР-1А и нормализацию биохимических показателей крови у описываемой нами второй пациентки. Кроме того, у большинства описанных в литературе пациентов ремиссия заболевания наблюдалась в пубертатный период, что позволило высказать предположение о возможной стимуляции 1α -гидроксилазной активности *CYP27A1* под влиянием половых гормонов [37].

Заключение

Таким образом, впервые в отечественной литературе нами представлено клиническое описание двух случаев ВДЗР-1А, обусловленных дефицитом 1α -гидроксилазы. Приведенные наблюдения демонстрируют разнообразие кли-

нических проявлений при данной форме рахита и подчеркивают необходимость анализа гена *CYP27B1* у всех пациентов с подозрением на рахитоподобное заболевание. Использованный

нами метод молекулярно-генетического анализа позволил значительно ускорить диагностический поиск, а соответственно максимально быстро провести коррекцию терапии.

Литература

1. Fraser D, Kooh SW, Kind HP, Holick MF, Tanaka Y, DeLuca HF. Pathogenesis of hereditary vitamin-D-dependent rickets. An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D. *N. Eng. J. Med.* 1973; 289 (16): 817–822.
2. Edouard T, Alos N, Chabot G, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Short- and Long-Term Outcome of Patients with Pseudo-Vitamin D Deficiency Rickets Treated with Calcitriol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (1): 82–89.
3. Labuda M, Labuda D, Korab-Laskowska M, Cole DEC, Zietkiewicz E, Weissenbach J, Popowska E, et al. Linkage disequilibrium analysis in young populations: pseudo-vitamin D-deficiency rickets and the founder effect in French Canadians. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 633–643.
4. Wang JT, Lin CJ, Burridge SM, Fu GK, Labuda M, Portale AA, Miller WL. Genetics of vitamin D 1alpha-hydroxylase deficiency in 17 families. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63 (6): 1694–1702. doi: 10.1086/302156.
5. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum. Hered.* 1991; 41: 141–146.
6. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucl. Acids Res.* 2010; 38 (16): e164.
7. Wang X, Zhang MYH, Miller WL, Portale AA. Novel gene mutations in patients with 1-hydroxylase deficiency that confer partial enzyme activity in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2424–2430.
8. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y, Miller WL, Portale AA. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (8): 3177–3182.
9. Feldman D, Malloy PJ, Gross C. Vitamin D: metabolism and action. In: Osteoporosis. Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. 1st ed. San Diego: Academic Press, 1996: 205–235.
10. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (Suppl.): 1689–1696.
11. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (8): 2062–2072. doi: 10.1172/JCI29449.
12. Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ. Loss-of-function mutations of *CYP24A1*, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J. Urol.* 2013; 190 (2): 552–557.
13. Omdahla JL, Brovornikova EA, Choe S, Dwivedi PP, May BK. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. *Steroids.* 2001; 66: 381–389.
14. Anderson PA, May BK, Morris HA. Vitamin D Metabolism: New Concepts and Clinical Implications. *Clin. Biochem. Rev.* 2003; 24 (1): 13–26.
15. Portale AA, Miller WL. Human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase: cloning, mutations, and gene expression. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 620–625.
16. Kitanaka S, Murayama A, Sakaki T, Inouye K, Seino Y, Fukumoto S, Shima M., Yukizane S, Takayanagi M, Niimi H, Takeyama K, Kato S. No enzyme activity of 25-hydroxyvitamin D₃ 1-hydroxylase gene product in pseudovitamin D deficiency rickets, including that with mild clinical manifestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 4111–4117.
17. Fu GK, Portale AA, Miller WL. Complete structure of the human gene for the vitamin D 1alpha-hydroxylase, P450c1alpha. *DNA Cell Biol.* 1997; 16 (12): 1499–1507.
18. Labuda M, Morgan K, Glorieux FH. Mapping autosomal recessive vitamin D dependency type 1 to chromosomal 12q14 by linkage analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 47: 28–36.
19. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523 (1): 95–102. doi: 10.1016/j.abb.2012.02.016.
20. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, Glorieux FH, St-Arnaud R. Targeted inactivation of the 25 hydroxyvitamin D(3)-1 (alpha)-hydroxylase gene (*CYP27B1*) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology.* 2001; 142: 3135–3141.
21. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Kadera Y, Hosoya T, Kato S. The promoter of the human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 alpha-hydroxylase gene confers positive and negative responsiveness to PTH, calcitonin, and 1 alpha, 25(OH)₂D₃. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 249 (1): 11–16.
22. Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D₃ accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: F300–F308.
23. Wasserman RH, Fullmer CS. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses. *J. Nutr.* 1995; 125 (Suppl. 7): 1971S–1979S.
24. Hoenderop JG, Hartog A, Stuiver M, Doucet A, Willems PH, Bindels RJ. Localization of the epithelial Ca channel in rabbit kidney and intestine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 1171–1178.
25. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995; 1263 (1): 1–9.
26. Kumar R, Vallon V. Reduced Renal Calcium Excretion in the Absence of Sclerostin Expression: Evidence for a Novel Calcium-Regulating Bone Kidney Axis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 2159–2168. doi: 10.1681/ASN.2014020166.
27. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, Bircan I, Akcurin S, Meyer B, Shi Y. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. *Clinical Endocrinology.* 2012; 77: 363–369. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04394.x.
28. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, Glorieux FH, St-Arnaud R. Rescue of the Pseudo-Vitamin D Deficiency Rickets Phenotype of *CYP27B1*-Deficient Mice by Treatment With 1,25-Dihydroxyvitamin D₃: Biochemical, Histomorphometric, and Biomechanical Analyses. *J. of Bone and Mineral Research.* 2003; 18 (4): 637–643.
29. База мутаций генов человека Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk> (дата обращения 21.01.15).
30. Ito N, Pena AS, Perano S, Atkins GJ, Findlay DM, Couper JJ. First Australian report of vitamin D deficiency rickets type I. *Med. J. Aust.* 2014; 201 (7): 420–421.
31. Ali S, Alzahrani, Minjing Zou, Essa Y, Baitei, Omalkhaire M, Alshaiikh, Roua A. Al-Rijjal, Brian F. Meyer, Yufei Shi. A Novel. G102E Mutation of *CYP27B1* in a Large Family with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (9): 4176–4183.
32. Torkildsen O, Knappskog PM, Nyland HI, Myhr KM. Vitamin D-dependent rickets as a possible risk factor for multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (6): 809–811. doi: 10.1001/archneur.65.6.809.
33. Ramagopalan SV, Ebers GC. Genes for multiple sclerosis. *Lancet.* 2008; 371: 283–285.
34. Ban M, Caillier S, Mero IL, Myhr KM, Celius EG, Aarseth J, Torkildsen O, Harbo HF, Oksenberg J, Hauser SL, Sawcer S, Compston A. No evidence of association between mutant alleles of the *CYP27B1* gene and multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2013; 73 (3): 430–432. doi: 10.1002/ana.23833.
35. Barizzone N, Pauwels I, Luciano B, Franckaert D, Guerini FR, Cosemans L, Hilven K, Salviati A, Dooley J, Danso-Abeam D, di Sapio A, Cavalla P, Decallonne B, Mathieu C, Liston A, Leone M, Dubois B, D'Alfonso S, Goris A. No evidence for a role of rare *CYP27B1* functional variations in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2013; 73 (3): 433–437. doi: 10.1002/ana.23834.
36. Axen E, Postlind H, Sjoberg H, et al. Liver mitochondrial cytochrome P450 CYP27 and recombinant-expressed human CYP27 catalyze 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D₃. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1994; 91: 10014–10018.
37. Tang W, Norlin M, Wikvall K. Regulation of human CYP27A1 by estrogens and androgens in HepG2 and prostate cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2007; 462: 13–20.