

## Витамин D-зависимый рахит 1А типа

Е.А. Потрохова, Л.С. Балева, М.П. Сафонова, А.Е. Сипягина

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Vitamin D-dependent rickets type 1A

E.A. Potrokhova, L.S. Baleva, M.P. Safonova, A.E. Sipyagina

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russia

**Витамин D-зависимый рахит 1А типа — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *CYP27B1*, приводящей к снижению активности фермента 1-альфа-гидроксилазы и нарушению метаболизма витамина D. Клинически заболевание проявляется рахитическими изменениями, не отличающимися от симптомов витамин D-дефицитного рахита, что затрудняет раннюю диагностику болезни и своевременное назначение адекватной патогенетической терапии с использованием активных метаболитов витамина D. В обзоре представлены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения витамин D-зависимого рахита 1А типа и на примере клинического случая показаны принципы подбора адекватной дозы заместительной терапии.**

**Ключевые слова:** дети, рахитоподобное заболевание, витамин D-зависимый рахит, ген *CYP27B1*, 1 $\alpha$ -гидроксилаза, кальцитриол, клинический случай, обзор.

**Для цитирования:** Потрохова Е.А., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Витамин D-зависимый рахит 1А типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(4): 137–142. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–4–137–142

**Vitamin D-dependent rickets type 1 is a rare autosomal recessive disorder caused by mutation of the *CYP27B1* gene, that further leads to a decrease in the activity of 1 $\alpha$ -hydroxylase and vitamin D metabolic disorder. The disease manifests itself by means of rickets-like changes, alike to the symptoms of vitamin D-deficiency rickets, what inhibits both the early diagnosis and timely appointment of an adequate pathogenetic therapy with the usage of active vitamin D metabolites. Etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, and treatment of vitamin D-dependent rickets type 1A issues are presented in this article. Using the example of the clinical case, it shows the principles of selecting an adequate dose of replacement therapy.**

**Key words:** children, rickets-like disease, vitamin D-dependent rickets, *CYP27B1* gene, 1 $\alpha$ -hydroxylase, calcitriol, clinical case, review.

**For citation:** Potrokhova E.A., Baleva L.S., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Vitamin D-dependent rickets type 1A. Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(4): 137–142 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–4–137–142

**В**итамин D-зависимый рахит — группа заболеваний, в основе которых лежат генетические нарушения, приводящие к снижению концентрации активных форм витамина D или резистентности рецепторов к ним, клинически проявляющиеся рахитическим изменениям с манифестацией в раннем возрасте [1]. Термин «витамин D-зависимый рахит»

предложен в 1958 г. американскими учеными D. Fraser и R.B. Salter [2]. В 1961 г. A. Prader и соавт. [3] описали двух детей с типичными симптомами витамин D-дефицитного рахита и отсутствием эффекта от применения адекватных доз витамина D. Авторы назвали заболевание «псевдовитамин D-дефицитный рахит», определив его как аутосомно-рецессивный персистирующий рахит, реагирующий на высокие дозы витамина D. Позднее в 1973 г. D. Fraser и соавт. [4] сообщили, что в основе данного варианта рахита лежит недостаточность фермента 1-альфа-гидроксилазы в почках, что соответствует современному типу 1А витамин D-зависимого рахита. Спустя четверть века несколькими группами ученых был клонирован ген *CYP27B1*, кодирующий митохондриальную 1-альфа-гидроксилазу, ответственный за синтез кальцитриола и развитие витамин D-зависимого рахита 1А типа [5–8].

Витамин D-зависимый рахит, тип 1А (англ. Vitamin D-dependent rickets type 1A, OMIM 264700) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *CYP27B1*, приводящей к снижению активности фермента 1-альфа-гидроксилазы и нарушению метаболизма витамина D.

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Потрохова Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. педиатрическим отделением, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9836–6841  
e-mail: potrokhova@pedklin.ru

Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. научного отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9914–0123

Сафонова Манушак Петросовна — к.м.н., врач-педиатр педиатрического отделения, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9779–9899

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7728–7984  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Витамин D-зависимый рахит 1А тип относится к редким наследственным заболеваниям, точные данные о распространенности заболевания отсутствуют. Предполагается, что она его может составлять 1–5 случаев на 10 тыс. детского населения [2, 9]. Известно, что в генетически изолированной популяции франко-канадцев в провинции Сагене региона Квебека болезнь обнаруживается с самой высокой частотой в мире (1 на 2358 родившихся, носительство 1 на 26 человек) [10]. Наиболее часто описываемая мутация в этой области — 958delG, «мутация Шарлевуа» [11].

В основе витамин D-зависимого рахита 1А типа лежат дефекты гена *CYP27B1* (цитохром P450, семейство 27, подсемейство В, полипептид 1, МIM 609506), локализованного в длинном плече хромосомы 12 (12q14.1), к настоящему времени описано более 70 часто встречающихся мутаций [12, 13]. Ген *CYP27B1* состоит из 9 экзонов, кодирует 25-гидроксицитриол D3—1-альфа-гидроксилазу, фермент проксимального канальца почек, который катализирует гидроксилирование 25-гидроксицитриола D3 в 1,25-дигидроксицитриол D3. Кальцитриол связывает и активирует ядерный рецептор витамина D, реализуя геномные и негеномные механизмы и регулируя ряд физиологических процессов, таких как гомеостаз кальция, функцию иммунной системы, клеточную дифференцировку и пролиферацию [14–16].

Несмотря на широко обсуждаемые в современной литературе плейотропные эффекты витамина D, наиболее важным остается его участие в кальциевом обмене. При дефиците кальцитриола снижается абсорбция кальция в кишечнике посредством регуляции кальциевого канала TRPV6 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 6), что ведет к гипокальциемии, вторичному гиперпаратиреозу, нарушению фосфорно-кальциевого обмена, рахитоподобной деформации скелета и остеопорозу [17].

Манифестация витамин D-зависимого рахита 1А типа происходит в первые 2 года жизни ребенка, чаще в первом полугодии, и проявляется следующими клиническими синдромами:

- нарушения центральной и вегетативной нервной системы (беспокойство, возбудимость, плаксивость, нарушения сна, гиперестезии, потливость, судороги);
- мышечная гипотония (мышечная слабость, разболтанность суставов, «лягушачий живот»);
- остеопороз (размягчение костей черепа, податливость краев большого родничка, деформация грудной клетки, «гаррисонова борозда», деформация конечностей, позвоночника, оссалгии, переломы);
- остеонидная гиперплазия (гиперплазия лобных и теменных бугров, «четки», «браслетки», «нити жемчуга»);
- симптомы гипоплазии костной ткани (позднее закрытие большого родничка, позднее прорезывание зубов);

– задержка физического развития, статических и локомоторных функций.

При лабораторном исследовании для витамин D-зависимого рахита типа 1А характерны гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы, вторичный гиперпаратиреоз, снижение уровня кальцитриола (1,25-дигидроксицитриола D3) при нормальных значениях кальцитриола (25-гидроксицитриол D3). Рентгенологически обнаруживают типичные рахитические изменения в виде остеопороза, расширения метафизов, костных деформаций.

Дифференциальная диагностика витамин D-зависимого рахита 1А типа проводится в ряду заболеваний с ведущим клиническим синдромом рахитических изменений и включает витамин D-дефицитный рахит, витамин D-зависимый рахит и витамин D-резистентный рахит. С целью ранней диагностики и назначения своевременного адекватного лечения, нередко определяющего прогноз течения заболевания, очень важно уже на I этапе выявить группу пациентов с рахитоподобными заболеваниями, включающей витамин D-зависимые и витамин D-резистентные формы. Основным диагностическим критерием при этом служит отсутствие эффекта при использовании адекватных доз витамина D и условий, снижающих усвоение витамина (синдром мальабсорбции, заболевания гепатобилиарной системы, прием некоторых лекарственных препаратов, например глюкокортикоидов, противосудорожных препаратов, рифампицина и др.). Диагностика синдрома канальцевой дисфункции на следующем, II этапе, позволит предположить витамин D-резистентные формы рахита. На III этапе проводится дифференциальная диагностика внутри группы витамин D-зависимого рахита, основанная на уровнях активных метаболитов витамина D (табл. 1).

Лечение витамин D-зависимого рахита типа 1А заключается в назначении с заместительной целью препаратов активных метаболитов витамина D: кальцитриола (1,25-дигидроксицитриола) и альфакальцидола (1-альфа-холекальциферол). Рекомендуемые суточные дозы для препаратов варьируют в различных странах для кальцитриола — от 0,3–0,5 до 2,0–4,0 мкг, для альфакальцидола — от 0,5–1,0 до 1,0–3,0 мкг [1, 19]. В Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» эти дозы составляют соответственно 0,5–4,0 и 0,5–1,0 мкг/сут [22]. В начале лечения рекомендуется добавить 50–75 мг/кг/сут элементарного кальция. Критериями эффективности заместительной терапии служат низко-нормальный уровень кальция в сыворотке крови (2,0–2,25 ммоль/л), нормальный уровень фосфата и высококонормальные уровни паратгормона. Высокие уровни кальция в сыворотке крови могут привести к гиперкальциемии и последующему

Таблица 1. Дифференциальная диагностика витамин D-зависимого рахита [18–21]

Table 1. Differential diagnosis of Vitamin D-dependent rickets

Признак	ВДЗР, тип 1А	ВДЗР, тип 1В	ВДЗР, тип 2А	ВДЗР, тип 2В	ВДЗР, тип 3
ОМIM	264700	600081	277440	600785	124010
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Ген	<i>CYP27B1</i>	<i>CYP2R1</i>	<i>VDR</i>	<i>HNRNPC</i>	<i>CYP3A4</i>
Белок	1 $\alpha$ -гидроксилаза	25-гидроксилаза	Витамин D-рецептор	Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин	Цитохром P450 3A4
25 (ОН)D	N	↓	N	N	↓
1,25 (ОН) <sub>2</sub> D	↓	N или ↓	N или ↑	N или ↑	↓

Примечание. ВДЗР — витамин D-зависимый рахит; N — нормальные значения показателя, ↓ — значения ниже нормы, ↑ — значения выше нормы.

развитию нефрокальциноза. Рекомендуется регулярный мониторинг суточной экскреции кальция с мочой и поддержание выведения кальция с мочой ниже 4 мг/кг/сут [11, 23]. Степень кальциурии также можно оценить с помощью кальций/креатининового индекса в моче, для которого существуют нормальные диапазоны для разных возрастных групп: до 6 мес — 0,8 мг/мг, от 7 до 12 мес — 0,6 мг/мг, от 1 до 3 лет — 0,53 мг/мг, от 3 до 5 лет — 0,39 мг/мг, от 5 до 7 лет — 0,28 мг/мг (5–7 лет) и старше 7 лет — 0,21 мг/мг [24].

Таким образом, вопросы терапии витамин D-зависимого рахита 1А типа требуют соблюдения нескольких принципов:

- наиболее раннее начало заместительной терапии (до формирования необратимых костных деформаций);
- назначение активного метаболита витамина D;
- подбор адекватной дозы метаболита витамина D с целью предупреждения развития нефрокальциноза.

Особенно важен тщательный подбор суточной дозы препарата витамина D у детей с сопутствующим нефролитиазом. Представляем клинический случай ребенка с витамин D-зависимым рахитом типа 1А и нефрокальцинозом.

**Клинический случай.** Ребенок, девочка, 2017 г.р., впервые поступила на госпитализацию в Институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в 2019 г. в возрасте 1 года 11 мес с жалобами на мышечную слабость, снижение аппетита, деформацию конечностей, нарушение походки по типу «утиной», отставание в физическом развитии.

Ребенок от здоровых родителей, первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания во II и III триместрах, срочных оперативных родов по причине слабости родовой деятельности, масса при рождении 3300 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В семейном анамнезе родственников с костными деформациями не отмечено. Мать ребенка наблюдается терапевтом с хроническим гастритом,

бабушка по линии матери — с многоузловым зобом. Отец с семьей не проживает, сведения отсутствуют.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок с первых месяцев жизни плохо набирал массу тела, отмечались беспокойство, возбудимость, потливость, мышечная гипотония. С 1,5 мес ребенок получал холекальциферол в дозе 1000 МЕ/сут. К 4 мес жизни акцентировались лобные и теменные бугры, появились «рахитические четки», «браслетки», начало прорезывания зубов пришлось на 7,5 мес. Отмечалась темповая задержка моторного развития: девочка начала самостоятельно сидеть с 7 мес, стоять с поддержкой — с 10 мес, первые шаги — в 13–14 мес. С началом вертикализации у ребенка появились беспокойство, боли и деформация нижних конечностей. В возрасте 1 года по данным лабораторного исследования выявлены гипокальциемия (кальций общий 1,95 ммоль/л), гипофосфатемия (1,25 ммоль/л), повышение уровня щелочной фосфатазы до 2050 МЕ/л. При ультразвуковом исследовании почек диагностирован медуллярный нефрокальциноз, в связи с чем доза витамина D оставлена прежней (холекальциферол 1000 МЕ/сут).

На момент госпитализации состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести, физическое развитие гармоничное, микросоматотип: масса тела 10,5 кг (P25–50), рост 80 см (P5–10), отношение масса/рост (P50–P75, SDS 0,5), эмоциональная лабильность, потливость, нарушение сна, мышечная гипотония (мышечная слабость, «лягушачий живот»), синдром остеомаляции (податливость краев большого родничка, уплощение грудной клетки, варусная деформация, антекурвация бедренных костей, плоско-вальгусная деформация стоп, оссалгии); синдром остеоидной гиперплазии (гиперплазия лобных и теменных бугров, «рахитические четки», «рахитические браслетки»); симптомы гипоплазии костной ткани (отсутствие закрытия большого родничка, задержка прорезывания зубов); отставание физического развития, статических и локомоторных функций (походка неуверенная, шаткая, по типу «утиной»).

По результатам лабораторных методов исследования выявлены нарушения фосфорно-кальциевого обмена (табл. 2).

На рентгенограмме бедренных костей обнаружены типичные рахитические изменения в виде варусной деформации, расширения метафизов бедренных костей, остеопороза. При исследовании мочевыделительной системы: в общем анализе мочи без изменений; креатинин крови 30 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 101 мл/мин, в биохимическом анализе мочи: кальций/креатининовый индекс (Ca/Cr) 0,22 (норма 0,09–2,2), фосфор/креатининовый индекс (P/Cr) 6,85 (норма 1,2–19), тубулярная реабсорбция фосфатов (TRP) 85% (норма 85–95), максимальная тубулярная реабсорбция фосфатов (TmP) 1,43 (норма 1,22–1,6),  $\beta$ -2-микроглобулин в моче 28 мкг/л (норма 0–100). При ультразвуковом исследовании почек выявлено увеличение правой почки в объеме, паренхима утолщена, обычной эхогенности, дифференцирована, ободки повышенной эхогенности по периферии пирамидок обеих почек.

На основании клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований предположено рахитоподобное заболевание — витамин D-зависимый рахит IA тип. Для подтверждения диагноза ребенку рекомендовано генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова, где методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена *CYP27B*. По результатам исследования обнаружены две мутации с.953delG (5 экзон) и с.1327T>C (8 экзон) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило сформулировать заключительный клинический диагноз: основной: витамин D-зависимый рахит, тип IA (*CYP27B* с.953delG, с.1327T>C) (нарушения минерального

Таблица 2. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у обследованного ребенка

Table 2. Laboratory parameters of phosphorus-calcium metabolism in a child

Показатель	Результат	Норма
Кальций общий, мМоль/л	1,86	2,25–2,75
Кальций ионизированный, мМоль/л	0,87	1,13–1,32
Фосфор неорганический, мМоль/л	1,22	1,29–2,26
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	2244	108–317
Паратгормон, пг/мл	1681,3	16,0–62,0
25(OH)витамин D, нг/мл	34,9	14,0–60,0
1,25(OH) <sub>2</sub> витамин D, пг/мл	12,4	16,0–65,0

обмена, вторичный гиперпаратиреоз, остеопороз, костные деформации). Сопутствующий: двусторонний медулярный нефрокальциноз I степени. ХБП I стадии.

Ребенку назначена патогенетическая терапия препаратом активного метаболита витамина D — альфакальциололом в минимально рекомендуемой терапевтической дозе — 0,5 мкг/сут с учетом наличия нефрокальциноза, нефролитолитическая — препараты магния (Магне В<sub>6</sub>) и цитратная смесь (блемарен), метаболическая (левокарнитин). На фоне терапии у ребенка отмечалась отчетливая положительная динамика: за 3 мес девочка прибавила в весе 700 г, в росте 4 см, улучшились настроение, аппетит, уменьшилась мышечная слабость, вертикализация стала более устойчивой, походка — более уверенной, начала бегать, прорезались все молочные зубы, началось закрытие большого родничка. Результаты лабораторных исследований, как показано на рисунке, демонстрировали нормализацию сыровоточного уровня

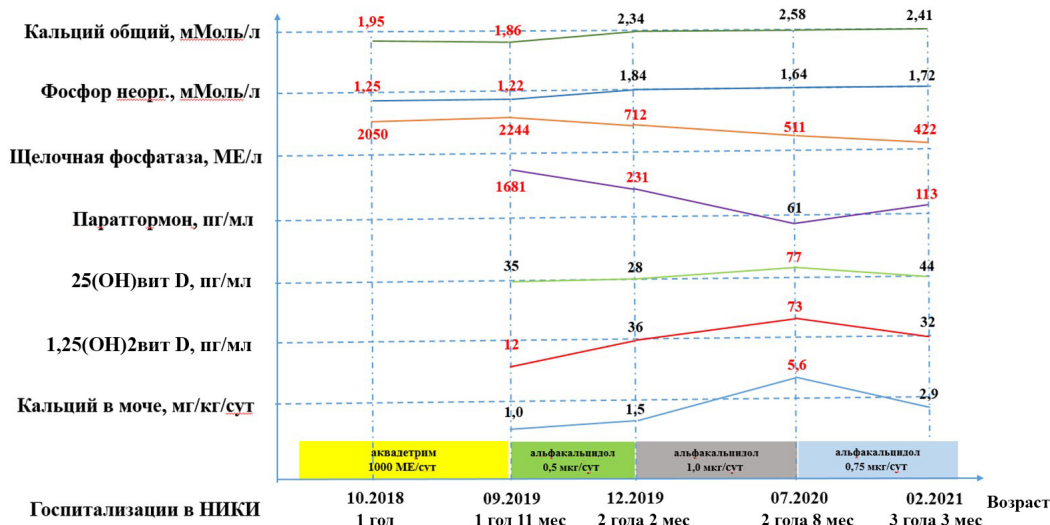


Рисунок. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у обследованного ребенка в динамике.  
Figure. Dynamics of phosphorus-calcium metabolism in a child.

кальция и фосфора, трехкратное снижение активности щелочной фосфатазы, пятикратное — паратгормона, нормализацию уровня кальцитриола, референтные значения кальциурии, не превышающие 4 мг/кг/сут. С учетом сохраняющейся высокой активности щелочной фосфатазы и вторичного гиперпаратиреоза доза альфакальцидола была повышена до 1,0 мкг/сут, продолжена курсовая нефролитолитическая и метаболическая терапия. В динамике через 6 мес масса тела ребенка увеличилась на 2 кг, рост — на 9 см, нормализовалась эмоциональная сфера, мышечный тонус, моторика, большой родничок закрылся к 2 годам 4 мес, уменьшились деформации нижних конечностей, нивелировались признаки остеоидной гиперплазии («рахитические четки», «рахитические браслетки», уменьшились лобные и теменные бугры). По результатам лабораторных исследований при нормальном уровне кальция и фосфора в сыворотке крови, нормализации уровня паратгормона, дальнейшем снижении активности щелочной фосфатазы обращали внимание высокие значения экскреции кальция с мочой (5,6 мг/кг/сут), превышающие референтные, что сопровождалось сохранением, по данным ультразвукового исследования почек, ободков повышенной экзогенности по периферии пирамидок, свидетельствующих о нефрокальцинозе. Суточная доза альфакальцидола была снижена до 0,75 мкг. Катамнестическое наблюдение за ребенком еще через 6 мес показало хорошие темпы физического развития: прибавка массы тела составила 1,2 кг, роста — 5 см, устойчивый эмоциональный тонус, нормотонию, соответствующее возрасту моторное развитие, сохраняется умеренная варусная деформация бедренных костей. На фоне снижения суточной дозы альфакальцидола нормализовались показатели кальциурии, исчезли ультразвуковые признаки нефрокальциноза.

Несмотря на положительную динамику большинства клинических и параклинических показателей, поздняя инициация адекватной заместительной терапии не позволила полностью ликвидировать костные деформации, у ребенка сохраняется варусная деформация бедренных костей, что требует активного ортопедического лечения с применением физиотерапевтических методов (массаж, лечебная гимнастика),

технических средств реабилитации и, вероятно, в будущем оперативной коррекции.

По данным зарубежной и отечественной литературы, прогноз у пациентов с витамин D-зависимым рахитом 1А типа при своевременной и адекватной патогенетической терапии благоприятный. Предполагается, что кишечная абсорбция кальция в пубертатном возрасте и у взрослых становится менее зависимой от витамина D, и это позволяет объяснить появление спонтанной ремиссии с полной отменой препарата у ряда пациентов старшего возраста [25–27]. Описан случай наступления спонтанной ремиссии у ребенка 11 лет с генетически подтвержденным витамин D-зависимым рахитом 1А типа [28].

### Заключение

Таким образом, витамин D-зависимый рахит типа 1А относится к редким наследственным заболеваниям и обуславливает необходимость в дифференциальной диагностике с витамин D-дефицитным рахитом и другими рахитоподобными заболеваниями в силу схожести клинической картины и отсутствия патогномоничных симптомов с целью как можно раннего назначения адекватной заместительной терапии активным метаболитом витамина D. При ведении детей с витамин D-зависимым рахитом 1А типа необходимо учитывать ряд особенностей:

- в силу отсутствия патогномоничных симптомов, схожести клинической картины с витамин D-дефицитным рахитом в отсутствие эффекта от адекватных доз витамина D требуется проведение дифференциальной диагностики с исследованием активных метаболитов витамина D (кальцидиол и кальцитриол) и использованием дополнительных методов исследования, включая молекулярно-генетические;
- верификация диагноза витамин D-зависимого рахита 1А типа предполагает назначение активных метаболитов витамина D (кальцитриола или альфакальцидола);
- подбор адекватной дозы метаболита витамина D проводится под контролем уровня экскреции кальция с мочой с целью предупреждения развития нефрокальциноза.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Levine M.A. Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. *Front Pediatr* 2020; 8: 315. DOI: 10.3389/fped.2020.00315
2. Fraser D., Salter R.B. The diagnosis and management of the various types of rickets. *Pediatric Clinics of North America* 1958; 5: 417–441. DOI: 10.1016/S0031-3955(16)30659-9
3. Prader A., Illig R., Heierli E. Eine besondere Form der primären vitamin-D-resistenten Rachitis mit Hypocalcaemie und autosomal-dominantem Erbgang: Die hereditäre Pseudomangelrachitis. *Helv Paediat Acta* 1961; 16: 452–468
4. Fraser D., Kooh S.W., Kind H.P., Holick M.F., Tanaka Y., DeLuca H.F. 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 Engl J Med* 1973; 289: 817–822. DOI: 10.1056/NEJM197310182891601
5. Fu G.K., Lin D., Zhang M.Y., Bikle D.D., Shackleton C.H., Miller W.L. et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1961–1970. DOI: 10.1210/mend.11.13.0035

6. Shinki T., Shimada H., Wakino S., Anazawa H., Hayashi M., Saruta T. et al. Cloning and expression of rat 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1-alpha-hydroxylase cDNA. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 12920–12925. DOI: 10.1073/pnas.94.24.12920
7. St-Arnaud R., Messerlian S., Moir J.M., Omdahl J.L., Glorieux F.H. The 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase gene maps to the pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) disease locus. J Bone Miner Res 1997; 12: 1552–1559. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1552
8. Takeyama K., Kitanaka S., Sato T., Kobori M., Yanagisawa J., Kato S. 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. Science 1997; 277: 1827–1830. DOI: 10.1126/science.277.5333.1827
9. Bland R., Walker E.A., Hughes S.V., Stewart P.M., Hewison M. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1a-hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. Endocrinology 1999; 140: 2027–2034. DOI: 10.1210/endo.140.5.6683
10. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). Hum Hered 1991; 41:141–146. DOI: 10.1159/000153992
11. Miller W.L. Genetic disorders of Vitamin D biosynthesis and degradation. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 165: 101–108. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.04.001
12. Labuda M., Morgan K., Glorieux F.H. Mapping autosomal recessive vitamin D dependency type 1 to chromosomal 12q14 by linkage analysis. Am J Hum Genet 1990; 47: 28–36
13. The Human Gene Mutation Database. Version HGMD Professional 2017.4. <https://portal.biobase-international.com>
14. Trochoutsou A.I., Kloukina V., Samitas K., Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. Mini Rev Med Chem 2015; 15(11): 953–963. DOI: 10.2174/1389557515666150519110830
15. Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C. Vitamin D's Effect on Immune Function. Nutrients 2020; 12(5): 1248. DOI: 10.3390/nu12051248
16. Carlberg C., Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. Biochem Pharmacol 2022; 196: 114735. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114735
17. Pike J.W., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. Endocrinol Metab Clin North Am 2017; 46(4): 815–843. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001
18. Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic Causes of Rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017; 9 (Suppl 2): 88–105. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S008
19. Nemer P., Sinha R., Nemer L., Krishnappa V., Sochett E. et al. An overview of rickets in children. Kidney. Int Rep 2020; 5(7): 980–990. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.03.025
20. Roizen J.D., Li D., O'Leary L., Javaid M.K., Shaw N.J., Ebeling P.R. et al. CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. J Clin Invest 2018; 128: 1913–1918. DOI: 10.1172/JCI98680
21. Schirmer M., Toliat M.R., Haberl M., Suk A., Kamdem L.K., Klein K. et al. Genetic signature consistent with selection against the CYP3A4\*1B allele in non-African populations. Pharmacogenetics Genomics 2006; 16: 59–71. DOI: 10.1097/01.fpc.0000182779.03180.ba
22. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ, 2018: 96. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». М.: Педиатр, 2018: 96 s. (in Russ.)]
23. Root A.W., Diamond F.B. Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. In: Sperling M, editor. Pediatric Endocrinology Vol 4th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2014: 734–845
24. Baştuğ F., Gündüz Z., Tülpar S., Poyrazoğlu H., Düşünsel R. Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors. World J Urol 2013; 31: 1117–1122. DOI: 10.1007/s00345–012–0828-y
25. Tiosano D., Hadad S., Chen Z., Nemirovsky A., Gepstein V., Militianu D. et al. Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3701–3709
26. Malloy P.J., Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. Rheum Dis Clin North Am 2012; 38(1): 93–106. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.009
27. Damiani F.M., Martin R.M., Latronico A.C., Ferraz-de-Souza B. Normal bone mass and normocalcemia in adulthood despite homozygous vitamin D receptor mutations. Osteoporos Int 2015; 26(6): 1819–1823. DOI: 10.1007/s00198–015–3076–3
28. Durmaz E., Zou M., Al-Rijjal R.A., Bircan I., Akçurum S., Meyer B., Shi Y. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. Clin Endocrinol 2012; 77: 363–369. DOI: 10.1111/j.1365–2265.2012.04394.x

Поступила: 22.02.22

Received on: 2022.02.22

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.