



## 风湿病科和骨科罕见病原发性肿瘤样钙质沉着症： 白细胞介素-1抑制剂联合手术矫正效用的1例病例研究

### PRIMARY TUMOR (TUMORAL) CALCIFICATION IS A RARE DISEASE IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST AND ORTHOPEDIST: EXPERIENCE WITH THE USE OF AN INTERLEUKIN-1 INHIBITOR IN COMBINATION WITH SURGICAL CORRECTION

© V.V. Petukhova<sup>1</sup>, R.V. Idrisova<sup>1</sup>, L.S. Snegireva<sup>1</sup>, O.L. Krasnogorskaya<sup>1</sup>, E.N. Suspitsyn<sup>1, 2</sup>,  
A.G. Veselov<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> City's Children's Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Center of Oncology named after N.N. Petrova, Saint Petersburg, Russia

Received: 01.05.2019

Revised: 11.06.2019

Accepted: 09.09.2019

**引言：**原发性肿瘤样钙质沉着症是一种罕见病。鲜少有文献探讨该病的发生率及临床治疗建议。

**临床病例：**本报告报道了1例11.5岁男性患儿，其患有原发性肿瘤样钙质沉着症和单侧马蹄足畸形。患者有多发性皮下钙化病灶，无法行走，出现疲乏和高烧，左足马蹄状畸形。已行相关免疫学和遗传学检查，但尚未发现具体突变基因。确诊后给予白细胞介素-1 $\beta$ 抑制剂，用药后观察到明显积极的趋势：患者整体状况明显好转，钙化明显减少，炎症有所缓解。左足畸形的病因是跟腱及腓肠肌钙化。

**讨论：**治疗后病情明显改善：患儿能开始行走，疲乏减退，未见新发钙化形成，炎症得以控制。将白细胞介素-1 $\beta$ 抑制剂作为原发性肿瘤样钙化的永久治疗手段，使手术部位无任何并发症，同时预防畸形复发。

**结论：**本研究所述的临床病例展示了极罕见病跨学科治疗方法的应用过程。

**关键词：**原发性肿瘤样钙化；肿瘤样钙化；家族性肿瘤样钙化；高磷血症骨质增生综合征；卡那单抗；马蹄状畸形；临床病例。

**Background.** Primary tumoral calcinosis is an orphan disease. There are few data in the literature on the incidence of this disease, as well as clinical recommendations for treatment.

**Clinical case.** This report presents the case of an 11.5-year-old boy with primary tumoral calcinosis and equinus deformity of the foot. The patient had multiple foci of the subcutaneous calcification, cannot walk, experienced fatigue, and had high fever and equinus deformity of the left foot. Immunological and genetic studies were performed, but any specific mutations were not found. After the diagnosis was verified and interleukin-1 $\beta$  inhibitor therapy was prescribed, there was a significant positive trend observed in the patient: a significant improvement in the patient's general condition, a decrease in the number of calcinates, and a reduction in inflammation. Calcification of the Achilles tendon and gastrocnemius muscle was the cause of the deformity of the left foot.

**Discussion.** Significant improvement was achieved during treatment: the boy started walking, fatigue was decreased, no new calcinates were formed, and inflammation was under the control. Using an inhibitor of interleukin-1 $\beta$  as a permanent therapy of primary tumoral calcification allowed performsurgical treatment without complications from an operation site, as well as a relapse of deformity.

**Conclusion.** The clinical case presented here demonstrated the application of an interdisciplinary approach to the treatment of an extremely rare disease.

**Keywords:** primary tumor calcification; tumoral calcification; familial tumoral calcification; hyperphosphatemic hyperostosis syndrome; canakinumab; equinus deformity; clinical case.

## 引言

原发性肿瘤样钙质沉着症的特征是皮下脂肪组织钙磷沉积[1]。钙质沉着症表现为软组织结节状致密钙化肿块，通常位于关节伸肌面[2]。1898年，国外文献第一次描述该病[3]。1943年，Inclan总结了当时现有资料，与自己的观察结果进行比较，明确该病是一种独立的疾病，取名为“肿瘤样钙质沉着症”[4]。1960年，研究者确定该病具有家族性[5]。肿瘤样钙质沉着症一般呈进行性发展，也称为原发性肿瘤样钙质沉着症、家族性肿瘤样钙质沉着症和高磷血症骨质增生综合征。根据实验室具体检查指标将肿瘤样钙质沉着症分为几种不同类型。

I型表现为高磷血症、牙齿异常、1.25二羟维生素D (1.25[OH]<sub>2</sub>D)，而II型好发于通过血液透析进行肾脏替代治疗的患者。III型是家族性钙质沉着症，合并高磷血症，但1.25(OH)<sub>2</sub>D水平正常[2, 6]。遗传学研究发现，肿瘤样钙质沉着症由*GALNT3*、*Klotho*和*FGF23*突变引发。肿瘤样钙质沉着症的发病机制通常基于磷稳态调节障碍。引发家族性肿瘤样钙质沉着症或高磷血症骨质增生综合征的基因突变，通常由*FGF23*相对不足或抗性切割所致。磷水平主要由该分子调节，因此肾小管对磷的重吸收增加和1.25(OH)<sub>2</sub>D分泌增加或不足可引发高磷血症。由此，胃肠道对钙磷的吸收增加，进而引发高磷血症。异位钙质沉着结节和/或骨干骨质增生，可表现为长骨骨干疼痛，通常会误诊为骨髓炎[7]。高磷血症在肿瘤样钙质沉着症发病过程中起到的作用尚不清楚。研究报道了磷代谢指标正常的肿瘤样钙质沉着症病例，也有研究报道了无相关基因突变的病例。这说明该病的发展机制可能多种多样[8]。

该病的临床特点包括起病早、关节周围肿瘤样病变，后者会造成运动受限。病灶无痛，扪及活动，病灶穿刺或活组织检查可见白色钙化物。

采用影像学检查，通过X线检查发现软组织局灶性钙质沉着，并入囊肿，通常位于伸肌表面。计算机断层扫描(CT)结果可用于检测局灶性钙质沉着症，影像表现为囊肿，与滑膜相通。核磁共振成像(MRI) T1加权像示非均匀病灶伴低信号，T2加权像示弥漫性低信号，提示明亮结节，高信号与无信号相互转化。

最典型的实验室检查异常结果是高磷血症(其次是磷水平正常)、钙水平正常、1.25(OH)<sub>2</sub>D水平正常、甲状旁腺激素水平正常、肾小球滤过率正常、自身抗体缺如(如硬皮病抗核抗体、皮炎或可提取性核抗原的抗体)。

肿瘤样钙质沉着症形态学检查通常提示异位性钙化，伴慢性炎症、多发性泡沫状巨噬细胞、被膜细胞和多核巨细胞。

**本研究的目的是强调一种极罕见病——肿瘤样钙质沉着症的特征，展示跨学科治疗方法(药物和骨科矫正)的应用过程。**

## 临床案例

男性患儿R, 11.5岁，双下肢钙化(主要见于臀部)，无法行走，易疲乏，无力，体温每日升高至发热水平，血检示炎症活动(C-反应蛋白[CRP]水平>200 mg/l，红细胞沉降率60~70mm/h)。钙磷代谢指标正常。

患者自3.5岁(2009年11月)起一直生病，起初体重下降，而后无力、膝关节疼痛、皮下组织密度升高。致密区面积变大，程度加重。2010年5月，双侧下肢前侧面病灶活检。形态学检查示病变为“软组织钙化”。2011年12月，病毒性感染造成病情加重，伴肌无力、易疲乏和肌肉疼痛。2012年至2016年，患者前往莫斯科一家联邦风湿病诊所定期就诊，确诊为青少年型皮

肌炎。后给予皮质类固醇和甲氨蝶呤，未见明显改善，只有在皮质类固醇药物治疗期间发热和炎症活动才有所缓解。免疫学检查未探及自身抗体。肌细胞溶解体征未探及；肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平均在正常范围内，心电图指标无异常。

2016年12月第一次住院时，患者双下肢可见多发性钙化，主要见于臀部、双侧膝关节、双下肢前侧面、大腿后侧面皮下组织。臀部组织体积增大，臀部密度呈石头样。可见脂肪萎缩和外源性肾上腺皮质激素过多等特异性面部特征。患者有明显膳食不足的体征，因为面部、躯干和四肢皮下脂肪层较薄。运动系统畸形，伴随左下肢发育受损、生理发育损害、肌肉系统严重损伤、肌肉肥大、四肢关节多发性挛缩。颞下颌关节活动度受限，致密区定期发生体温过高。患者多年接受全身糖皮质激素治疗和甲氨蝶呤给药。

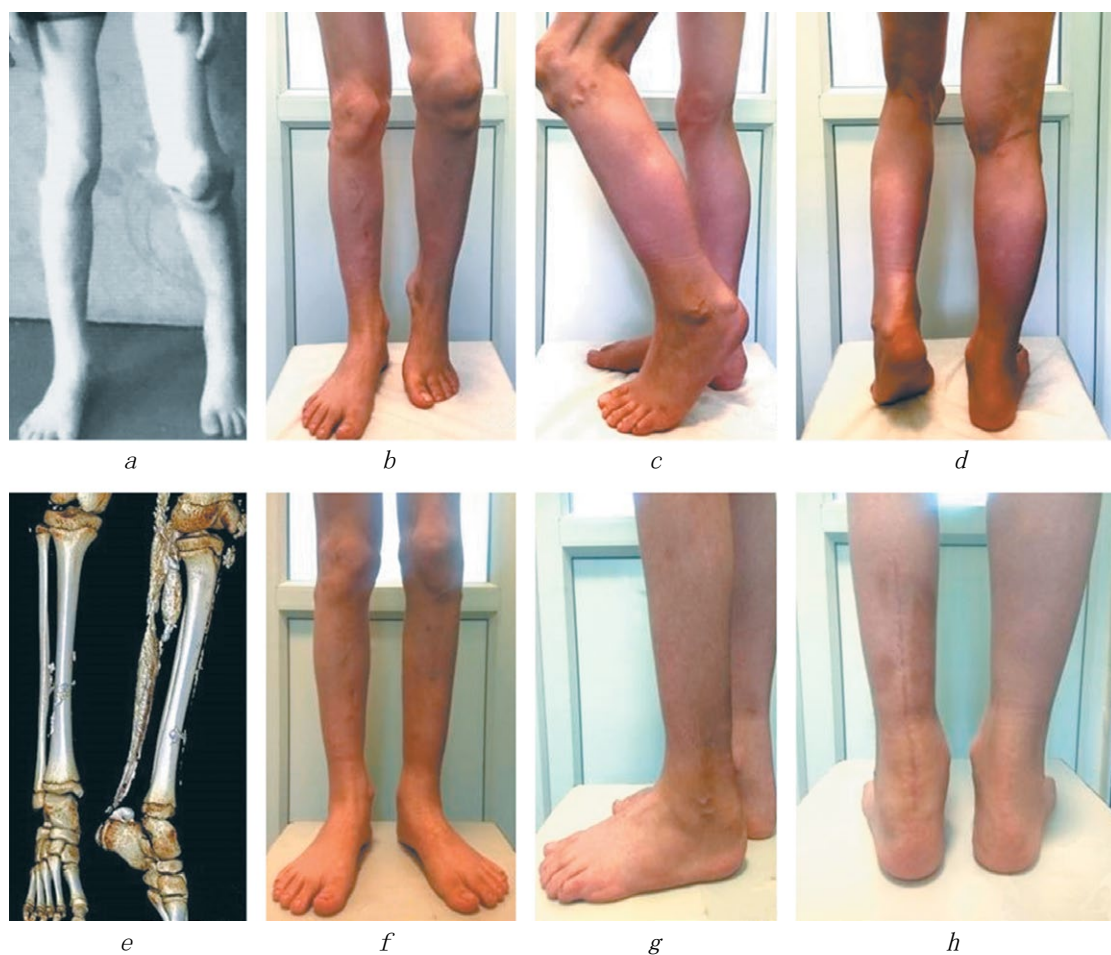
免疫学血检提示抗核抗体阴性，多肌炎抗体如下：Mi-2、Ku、PM-Sc1100、PM-Sc1175、信号识别颗粒、抗合成酶（Jo-1、PL-7、PL-12、EJ、OJ）。未检出可提取性核抗原抗体。X线检查示四肢大量钙化，面积大，不规则。全身MRI提示双侧臀肌投照位不均匀MR信号，面积大（低密度及高密度MR信号相互转化）。CT像可见多发性钙化灶。图1显示了双下肢外观和CT结果。通过肌肉活检进行形态学检查，提示肌肉组织含数层水肿性纤维结缔组织，肌肉纤维较薄，伴有营养不良性改变。钙化区活检示弥漫性条状淋巴细胞和巨噬细胞浸润，伴大量“异物”多核巨细胞。可见泡沫细胞，钙化区边界可见被膜细胞。进行鉴别诊断，包括青少年型皮肌炎和多肌炎、慢性肾病、滑膜性软骨瘤病、钙化性肌炎、滑囊炎、肌腱炎以及伴随钙磷代谢障碍的疾病。分子基因检测涉及*GALNT3*、*FGF23*和*Klotho*完整编码区测序，结果提示无突变。

因此，采用Illumina平台开展新一代外显子组关联性研究。未发现上述基因具有临床意义的变体，也未发现参与钙磷代谢的基因发生病理性突变。

患者发热，C反应蛋白（CRP）偏高（202mg/l；正常值<5.0mg/l），且减少全身糖皮质激素剂量后发热复发（皮质类固醇依赖），故给予白细胞介素-1 $\beta$ 抑制剂卡那单抗。选择该疗法的依据如下：患者有自身炎症症状（发热、CRP偏高、高剂量全身皮质类固醇疗效良好）；美国国立卫生研究院（National Institute of Health）研究团队报道了白细胞介素-1抑制剂（阿那白滞素、卡那单抗）的临床效用（Bethesda）[2]。获取患者家长的知情同意后，根据医学委员会决定和联邦法律第323号，给予卡那单抗，皮下给药，剂量150mg（4mg/kg），每4周一次。此时，发热消退，CRP水平恢复正常，达到0.2mg/l，可以独立走动，而入院前无法独立行走。全身皮质类固醇用量递减，最后停用。钙磷代谢指标保持在正常范围内。超过两年的随访期内，继续给予卡那单抗治疗，未见新发钙化灶或钙化灶增多；此外，现有钙化灶缓解（体积缩小，密度降低）。目前继续行卡那单抗治疗。

患者因马蹄状畸形的影响左足前部为负重运动，左足跖屈位固定（150°）。被动矫正可能达到145°。双下肢和双侧臀部的后侧面以及双侧膝关节区可见多发性钙化灶。沿跟腱外侧面触诊，测得骨密度10×20mm。X线检查示多发性软组织钙化灶（左手侧更多）；跟腱、腓肠肌肌腱、腓肠肌下三分之一处均钙化（图1）。

患者接受了手术矫正，治疗右下肢缩短所致骨科改变。取仰卧位，在麻醉下行此手术。按跟腱投照位沿左下肢后侧面作一切口，切开疏松的皮下脂肪。胫骨筋膜和跟腱腱鞘组织密切融合，无法区分开来。腱鞘和跟腱形成一白色团块，包涵物为致密



**图1.** 肿瘤样钙质沉着症患者手术前后变化图。*a*: 患者7岁外观照(2013年) 双侧膝关节可见钙质沉着, 左足可见马蹄状畸形。*b-d*: 患者11.5岁外观照(2017年) 双侧膝关节及踝关节可见多发性钙质沉着, 左足可见马蹄状畸形。*e*: 双下肢多层螺旋计算机断层扫描图, 患者于2017年接受该检查, 结果提示双下肢多发性软组织钙质沉着。左侧更明显。跟腱和腓肠肌分别发生钙化和部分钙化。*f-h*: 患者术后3个月照片。矫正左足马蹄状畸形, 未见新发钙化灶

钙化灶, 大小不一, 周围可见瘢痕粘连, 邻近软组织。分离该团块与软组织粘连处, 以改善后续肌成形术联合腓肠肌腹侧用药的治疗效果。尝试将跟腱团块与纤维粘连分离时, 该团块壁在后侧面自发形成一开口。向开口处略施压, 团块的液体内容物流向伤口(图2), 该团块为一白色均匀块状物, 密度类似液态酸奶酪或石灰溶液。

液态内容物内可触及大小不一的固态颗粒, 密度类似晶体或沙粒。空腔开口时, 有液体分泌出来, 约20ml。复查空腔发现无肌腱结构; 空腔位于跟腱本身, 而肌腱组织改变后形成空腔壁。空腔长度相当于跟腱长度,

到达腓肠肌伸肌扩张部, 近端到达肌肉。空腔近侧边界未触及, 空腔壁可见大小不一的钙化区。完全切除空腔液态内容物, 并将其与部分纤维团块壁送至实验室接受形态学检查。用等渗氯化钠溶液和呋喃西林溶液反复清洗跟腱和下肢近端的空腔, 然后分离腹侧腓肠肌。

实际上, 肌肉组织未改变。以交错方式切开腹侧肌肉纤维(肌成形术), 距伸肌扩张部边界近端2cm。单侧足偏移90°。未行后侧关节囊切开术(踝关节及距跟关节囊切开术), 因为肌成形术似乎充分有效。严密缝合跟腱内侧缘及外侧缘, 以解除内部空腔, 再缝合伤口。使单侧足部成角90°,



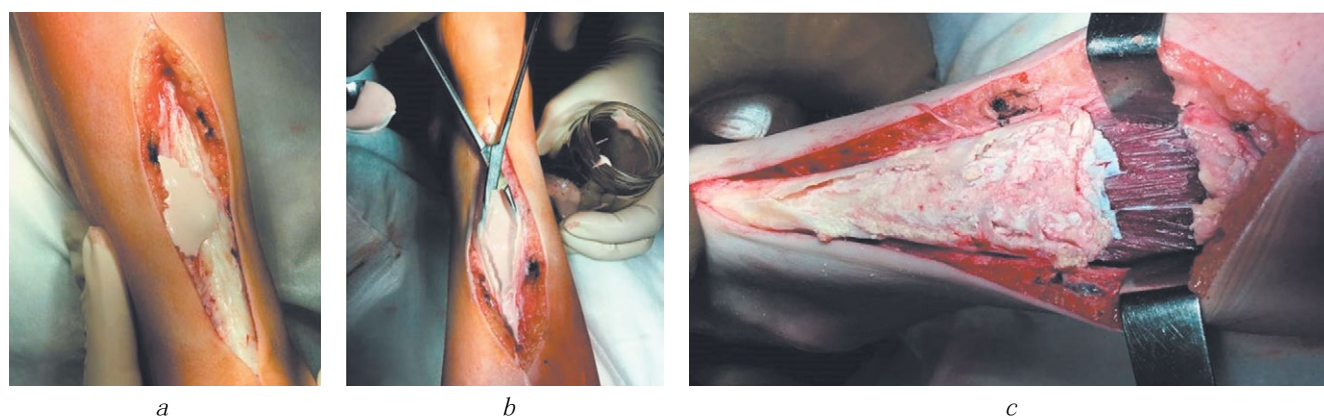


图2. 肿瘤样钙质沉着症患者术后改变图。a: 术中照片: 跟腱区团块组织壁自发开口时形成的伤口。b: 跟腱内腔开口, 示白色液态内容物。c: 肌成形术后术中伤口图腓肠肌纤维未改变

行后侧石膏固定。术后病程平稳, 给予抗菌治疗10天, 铺以辅料。术后第14天伤口愈合, 拆除缝合线。出院前, 从大腿三等分中间部分到足趾处用圆形塑料辅料固定左下肢。

组织学检查提示肿瘤样钙质沉着症典型改变(图3)。

手术一个月后, 患者解除制动, 在初级医疗机构接受一个疗程的物理治疗和按摩。手术3个月后复查时, 患者甚至可以在双下肢负重的情况下独立行走, 呈双相步态。左足一直保持生理位, 能在20°内进行主动运动。术后瘢痕未见炎症体征。左足X线检查证实, 跟腱钙质沉着症缓解。在随访的一整年中, 手术效果一直持续。图1展示了手术前后的检查结果。

### 讨论

原发性肿瘤样钙质沉着症是极罕见病, 准确发生率不详。随访期已记录下该病最为明显的症状, 对这些症状进行回顾性分析, 制定该病的诊断标准。

根据病因可以区别原发性(家族性)和继发性钙质沉着症; 前者是常染色体隐性病, 与负责调节磷稳态的*GF23*、*Klotho-1*

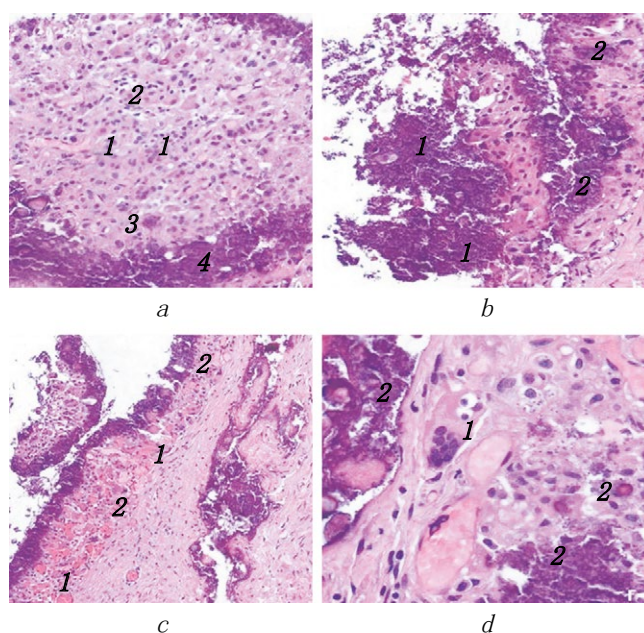


图3. 原发性肿瘤样钙质沉着症患者组织学改变图。a: 放大×200倍下苏木精和伊红染色后典型炎性浸润图, 图中显示(1)淋巴浆细胞性淋巴瘤浸润; (2)泡沫细胞和巨噬细胞; (3)异物多核巨细胞; (4)钙盐(比例×200)3。b: 放大×200倍下苏木精和伊红染色囊壁图, 显示(1)囊壁和(2)空腔内有大量钙质。c: 放大×100倍下苏木精和伊红染色囊壁钙化图, 显示(1)大量血管(血液丰富)和(2)淋巴浆细胞性淋巴瘤浸润。d: 放大×400倍下苏木精和伊红染色囊壁图, 显示(1)异物多核巨细胞和(2)钙沉积物

或*GALNT3*突变有关[2, 9-11]。继发性肿瘤样钙质沉着症由肾功能受损(慢性肾病所致钙质沉着症)引发[12-14]。该病可见于免疫性疾病(皮炎)[15]和钙磷代谢障碍[16, 17]患者。

该患者的临床表现特征为发病很长时间后才得以确诊。患者缺乏皮肤损害（如趋光性红斑、Gottron体征等）、实验室检查示肌细胞溶解和肌电图典型变化等典型临床表现，但还是初步诊断为青少年型皮肌炎。青少年型皮肌炎治疗无效，在本院门诊进行鉴别诊断，区分炎症性肌病（青少年型皮肌炎）、进行性骨化性纤维发育不良、钙化性肌炎、自身免疫性疾病和免疫蛋白酶体疾病。既往已报道过免疫蛋白酶体疾病的分子机制，本研究通过下一代测序排除该病。为精确诊断或排除免疫蛋白酶体疾病，可以评估干扰素依赖基因的信使核糖核酸（mRNA）；但这种方法并未作为技术手段（干扰素评分）进行研究，在俄罗斯联邦地区无法使用。根据特异性临床表现，即影像学 and 形态学检查结果、缺乏肌细胞溶解症状，诊断该患者患有肿瘤样钙质沉着症。本研究的有趣之处在于无法凭借分子遗传学方法确诊，也无法通过Sanger测序法和外显子组发揭露相关基因突变。这可能是由于对应基因存在缺陷，既往研究表明该基因与表型无关，发病机制不明显。全基因组测序（最好是父母和先证者），可能可以解决这一问题。但突变未检出可能与下一代测序的技术问题有关，下一代测序不一定会检出插入、缺失和异常缺失。实验室检查结果和白细胞介素-1阻断剂的明显效果都表明自体免疫机制（炎性体激活）构成了该病发病机制的基础。根据对该病机制的认识，笔者假定与痛风、石棉沉着病以及其他自体免疫性质的疾病一样，促炎性细胞因子主要由肉芽肿细胞和围绕在钙化区周围的巨大多核巨细胞分泌。

## 结论

原发性肿瘤样钙质沉着症是一种极罕见病，尚未有对应的保守治疗措施和手术矫正方法。鉴别诊断包括风湿性疾病、代谢疾病和创伤后肌肉改变。

全身疾病的外科治疗是目前研究者讨论的话题，需要采取非传统方法。由于缺乏改变组织再生信息，难以预测手术的结局。疾病的进行性发展会导致畸形复发。

本研究证实白细胞介素-1 $\beta$ 阻断剂治疗安全有效，能够确保手术正常进行。手术结局非常成功，手术部位未见钙质沉着症复发。

## 其他信息

**经费来源。**本研究由俄罗斯基础研究基金会（Russian Foundation for Basic Research）赞助，授权编号：17-29-06069。

**利益冲突。**作者声明，不存在与本文发表有关的明显及潜在利益冲突。

**伦理审查。**患者法定代理人已签署知情同意书，同意研究团队分析和发表医学资料。

## 作者贡献

V. V. Petukhova和A. G. Veselov负责撰写文稿、收集和处理图表材料。

R. V. Idrisova、L. S. Snegireva和O. L. Krasnogorskaya负责准备临床数据及实验室材料。

M. M. Kostik和E. N. Suspitsyn负责撰写文稿部分章节、编辑文本。

## References

1. McClatchie S, Bremner AD. Tumoral calcinosis — an unrecognized disease. *Br Med J.* 1969;1(5637):153-155. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5637.142-a>.
2. Ramnitz MS, Gourh P, Goldbach-Mansky R, et al. Phenotypic and genotypic characterization and treatment of a cohort with familial tumoral calcinosis/hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome. *J Bone Miner*

- Res. 2016;31(10):1845-1854. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2870>.
3. Giard A. Sur la calcification hibernale. *CR Soc Biol*. 1898;10:1013-1015.
  4. Inclan A. Tumoral calcinosis. *JAMA*. 1943;121(7):490. <https://doi.org/10.1001/jama.1943.02840070018005>.
  5. McPhaul JJ, Engel FL. Heterotopic calcification, hyperphosphatemia and angioid streaks of the retina. *Am J Med*. 1961;31(3):488-492. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(61\)90131-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(61)90131-0).
  6. Chefetz I, Sprecher E. Familial tumoral calcinosis and the role of O-glycosylation in the maintenance of phosphate homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(9):847-852. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2008.10.008>.
  7. Narchi H. Hyperostosis with hyperphosphatemia: evidence of familial occurrence and association with tumoral calcinosis. *Pediatrics*. 1997;99(5):745-745. <https://doi.org/10.1542/peds.99.5.745>.
  8. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjercknes R. Long-term clinical outcome and phenotypic variability in hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis and hyperphosphatemic hyperostosis syndrome caused by a novel GALNT3 mutation; case report and review of the literature. *BMC Genet*. 2014;15:98. <https://doi.org/10.1186/s12863-014-0098-3>.
  9. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet*. 2005;14(3):385-390. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi034>.
  10. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet*. 2004;36(6):579-581. <https://doi.org/10.1038/ng1358>.
  11. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(4):318-319. <https://doi.org/10.1172/JCI31330>.
  12. Pan CW, Chen RF. Tumoral calcinosis in the neck region involving an unusual site in a hemodialysis patient. *Laryngoscope*. 2016;126(5):E196-198. <https://doi.org/10.1002/lary.25794>.
  13. Shen Q, Liu Y, Yu Q, et al. Disappearance of tumoral calcification after parathyroidectomy. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(9):791-792. <https://doi.org/10.1111/nep.12674>.
  14. Buchkremer F, Farese S. Uremic tumoral calcinosis improved by kidney transplantation. *Kidney Int*. 2008;74(11):1498. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.142>.
  15. Orandi AB, Dharnidharka VR, Al-Hammadi N, et al. Clinical phenotypes and biologic treatment use in juvenile dermatomyositis-associated calcinosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0299-9>.
  16. Zhao L, Huang L, Zhang X. Systemic lupus erythematosus-related hypercalcemia with ectopic calcinosis. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):1023-1026. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3486-3>.
  17. Htet TD, Eisman JA, Elder GJ, Center JR. Worsening of soft tissue dystrophic calcification in an osteoporotic patient treated with teriparatide. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):517-518. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4330-7>.

---

*Information about the authors*

---

**Veronika V. Petukhova\*** — MD, Clinical Resident of the Department of Children's Surgical Diseases of G.A. Bairov of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2358-5529>. SPIN-code: 9451-3030. E-mail: nika\_add@mail.ru.

**Rena V. Idrisova** — MD, Pediatrician of the City's Children's Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3440-7963>. E-mail: rena.idrisova2015@mail.ru.

**Ludmila S. Snegireva** — MD, Pediatric Rheumatologist of the Pediatric Department No. 3 of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6778-4127>. E-mail: l.s.snegireva@mail.ru.

**Olga L. Krasnogorskaya** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of pathological anatomy with a course of forensic medicine, Head of the Pathology Department of the Clinic of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru.

**Evgeny N. Suspitsyn** — MD, PhD, Assistant Professor, Department Medical Genetics of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Senior Researcher of N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com.

**Alexander G. Veselov** — MD, PhD, Assistant of the Department of Children's Surgical Diseases of G.A. Bairov of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6977-3966>. SPIN-code: 7502-2280. E-mail: drveselov@bk.ru.

**Mikhail M. Kostik** — MD, PhD, D.Sc., Professor of the Hospital Pediatric Department of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.