

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 24.01.2022  
Принята к печати 16.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-136-142

# Случай развития медуллобластомы у пациента с наследственным ангиоотекотом с дефицитом C1-ингибитора

Е.А. Викторова, Е.А. Сальникова, Л.И. Папуша, В.В. Шукин,  
А.В. Нечеснюк, В.В. Горностаев, Н.Б. Кузьменко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Викторова Екатерина Андреевна,  
врач-аллерголог-иммунолог,  
заведующая приемным отделением,  
заместитель главного врача  
по клинико-экспертной работе  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: Ekaterina.Viktorova@  
fccho-moscow.ru

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – заболевание, характеризующееся отеками различных локализаций и относящееся к первичным иммунодефицитам без проявлений, характерных для первичных/вторичных иммунодефицитов. Медуллобластома – одна из самых распространенных опухолей центральной нервной системы у детей. Наличие наследственно обусловленного орфанного заболевания (НАО) не противоречит развитию онкологического процесса любой локализации, в том числе у пациентов детского возраста. Сочетание двух различных нозологических форм у конкретного пациента диктует рассмотрение особых подходов к терапии каждого из них. В данной статье мы описываем собственный опыт наблюдения клинического случая развития медуллобластомы у пациента с НАО, а также представляем опыт подхода к профилактической терапии у больного с генетически подтвержденным НАО с дефицитом C1-ингибитора до манифестации клинических симптомов в целях возможности применения необходимой программной комплексной терапии в отношении медуллобластомы в полном объеме, в том числе хирургических манипуляций и лучевой терапии с использованием анестезиологических пособий. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** орфанное заболевание, первичный иммунодефицит, C1-ингибитор, наследственный ангионевротический отек, *SERPING-1*, медуллобластома, опухоль центральной нервной системы, дети

Викторова Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 136–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-136-142

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.01.2022  
Accepted 16.02.2022

## A case of medulloblastoma in a patient with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency

E.A. Viktorova, E.A. Salnikova, L.I. Papusha, V.V. Shchukin, A.V. Nechesnyuk,  
V.V. Gornostaev, N.B. Kuzmenko

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Correspondence:**  
Ekaterina A. Viktorova,  
an allergist-immunologist, Head  
of Admission Department, Deputy Chief  
Physician for Clinical and Expert Work,  
Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology, Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: Ekaterina.Viktorova@  
fccho-moscow.ru

Hereditary angioedema (HAE) is a disease characterized by edema of various localizations. Though classified as primary immunodeficiency the disease lacks manifestations characteristic for primary/secondary immunodeficiencies. Medulloblastoma is one of the most frequent central nervous system tumors in children. The presence of a hereditary orphan disease (HAE) does not contradict the development of oncological process of any localization. The combination of two different diseases in a particular patient requires special approaches to the treatment of each of them. In this article we describe a clinical case of medulloblastoma in a patient with HAE. We also describe our approach to preventive therapy in a patient with a genetically confirmed HAE with C1 inhibitor deficiency before the manifestation of clinical symptoms which was implemented in order to apply program complex therapy of medulloblastoma in his entirety, including surgical procedures and radiation therapy, under general anesthesia. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** orphan disease, primary immunodeficiency, edema, C1 inhibitor, hereditary angioedema, *SERPING-1*, medulloblastoma, central nervous system tumor, children

Viktorova E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 136–142.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-136-142

**Н**аследственный ангионевротический отек (НАО), обусловленный дефицитом C1-ингибитора (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра D84.1 – дефект в системе комплемента), – генетически обусловленное орфанное заболевание, относящееся к первичным иммунодефицитам и характеризующееся рецидивирующими отеками кожи, глубоких слоев дермы и слизистых оболочек дыхательных путей, желудоч-

но-кишечного тракта, мочеполовой системы, сохраняющимися в течение нескольких суток [1, 2]. НАО с дефицитом C1-ингибитора составляет более чем 99% всех случаев НАО [3].

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит или функциональная недостаточность C1-ингибитора вследствие мутации в гене *SERPING-1* (serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1) (OMIM no. 606860; GenBankNM\_000062.2), располо-

женном на хромосоме 11q12–q13.1. Согласно опубликованным данным, в настоящее время описано около 500 мутаций, локализованных на протяжении всего гена, однако наибольшая концентрация приходится на экзоны 5, 6 и 8 [4]. Заболевание наследуется преимущественно аутосомно-доминантным путем. Дефицит C1-ингибитора влияет на 4 различных этапа на пути продукции брадикинина. К ним относятся подавление аутоактивации фактора XII и превращения прекалликреина в калликреин, ограничение расщепления брадикинина из высокомолекулярного кининогена и ингибирование обратной связи калликреин/фактор XII. Весь каскад реакций приводит к повышенной проницаемости сосудистой стенки, вследствие чего и развивается ангионевротический отек [1–4].

Распространенность НАО, связанного с дефицитом C1-ингибитора, по данным последних исследований, варьирует от 1:30 000 до 1:80 000, в среднем составляя 1:67 000 [5, 6]. Заболевание, как правило, дебютирует в детском или подростковом возрасте [7].

Несмотря на то, что НАО относится к первичным иммунодефицитам, так как в патогенезе заболевания участвует компонент комплемента C1-ингибитора эстеразы, при данном состоянии не наблюдается типичных клинических проявлений первичных иммунодефицитов, таких как повышенная частота и тяжесть инфекционных, онкологических, аутоиммунных заболеваний [8].

Клиническая картина заболевания проявляется в виде отеков различной локализации, в том числе с вовлечением внутренних органов. При этом симптомокомплекс состояния зависит от области распространения отека (гортань, язык, перикард, мозговые оболочки, мочевые пути, абдоминальная полость и т.д.) и может имитировать другие клинические состояния. Наиболее частым проявлением заболевания является отек кожи и подкожной клетчатки в области конечностей (периферический отек) [4], а также отек в области живота (абдоминальная атака). Наиболее опасным состоянием является удушье вследствие отека в области гортани, что было ассоциировано с высокой частотой летальных исходов в период до появления патогенетической терапии. Около 50% пациентов переносят один приступ отека гортани и более за свою жизнь [6]. В силу физиологических особенностей асфиксия у детей развивается быстрее, чем у пациентов взрослого возраста [7, 9, 10]. Частота приступов различна во всей популяции и у каждого пациента отдельно в зависимости от обстоятельств и периода жизни (пубертат, период беременности и родов, экзаменационные сессии). У половины пациентов атаки происходят чаще чем 1 раз в месяц [11]. В большинстве случаев симптомы отека усиливаются в первые 24 ч, однако известны случаи развития асфиксии в течение 10–20 мин.

В дальнейшем наступает медленное разрешение отеков [3]. Длительность атак в среднем составляет от 2 до 5 дней при отсутствии терапии, но может сохраняться и дольше [4, 12].

Негативное влияние заболевания на качество жизни в настоящее время хорошо изучено [13]. Помимо клинической симптоматики, приносящей значительный дискомфорт, пациенты часто испытывают беспокойство между приступами из-за таких факторов, как непредсказуемость атак, страх боли, связанной с отеком, тревогу по поводу потенциально смертельного отека гортани. Данные триггерные факторы часто влекут за собой развитие депрессии у пациентов с НАО [13, 14].

Диагностика заболевания базируется на биохимических методах исследования (определение содержания C1-ингибитора количественного и его функциональной активности). При помощи различных генетических методов (прямое секвенирование по Сэнгеру, MLPA, панельное секвенирование нового поколения) возможно определение генетического дефекта в целях подтверждения заболевания, а также его выявления на доклинической стадии, в том числе в раннем возрасте (до 1 года) [7, 11, 15]. По желанию родителей возможно проведение пренатального скрининга.

Ранняя диагностика НАО имеет важное прогностическое значение в отношении информированности пациентов о заболевании и терапевтических подходах, особенно в случае ургентных ситуаций, таких как отек верхних дыхательных путей [8, 11, 15].

Наличие у пациентов хронических воспалительных заболеваний ведет к более тяжелому течению НАО, особенно в периоды их обострения [3, 8]. Схожая картина наблюдается при наличии инфекционных заболеваний (острая респираторная вирусная инфекция, детские инфекции, Covid-19).

В лечении НАО выделяют 3 больших раздела. В первую очередь это непосредственное купирование отеков в момент их возникновения. Краткосрочная профилактическая терапия проводится перед манипуляциями (хирургические, стоматологические и др.) или стрессовыми ситуациями. Длительная профилактическая терапия назначается в случае тяжелого течения заболевания в целях предотвращения развития отеков [11, 16]. Благодаря появлению большого арсенала препаратов для терапии НАО квалифицированно подобранная терапия позволяет избежать или значительно сократить возникновение отеков, тем самым повышая качество жизни пациентов с тяжелым жизнеугрожающим орфанным заболеванием. Данные о необходимости проведения профилактической терапии у пациентов, не достигших манифестации заболевания, крайне ограничены.

Медуллобластома (МБ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей (составляет около 20% всех интракраниальных опухолей и около 40% опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ)) [17, 18]. Наиболее частая локализация МБ – червь мозжечка, часто отмечается вовлечение в процесс IV желудочка и полушарий мозжечка.

МБ могут диагностироваться в любом возрасте, чаще у лиц мужского пола [19, 20]. Выделено 2 пика заболеваемости: в возрасте 3–4 и 5–9 лет [21, 22]. Уровень заболеваемости составляет 0,47–1,0 на 100 тыс. детей в год [20, 21]. Значимых географических различий в заболеваемости МБ нет.

Клинические симптомы МБ обусловлены, прежде всего, обструкцией ликворопроводящих путей и повышением внутричерепного давления и зависят от возраста ребенка на момент развития заболевания. У детей в возрасте старше 3–4 лет заболевание наиболее часто презентует классическим симптомокомплексом: утренняя тошнота/рвота, головная боль, сонливость [22]. Симптомы МБ развиваются быстро, обычно в течение 1,5–3 мес [23].

МБ относят к эмбриональным опухолям ЦНС. В 2010 г. было выделено 4 молекулярно-генетических подгруппы МБ (WNT, SHH, группа 3 и группа 4), каждая из которых имеет свои молекулярно-генетические особенности, различные биологическое поведение, ответ на терапию и исходы [24], что в дальнейшем нашло свое отражение в классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2016 г. и 2021 г.

МБ группы 4 – самый распространенный вариант, на его долю приходится до 35% случаев МБ. Данный вид МБ встречается в различных возрастных группах, отмечается четкое превалирование среди заболевших лиц мужского пола (соотношение мальчики:девочки составляет 3:1), метастатическое распространение на момент инициальной диагностики встречается примерно у 30% пациентов, в большинстве случаев наблюдаются срединная локализация и классическое гистологическое строение [20, 21, 25–28]. Вероятный источник происхождения МБ группы 4 – структуры верхней ромбической губы [29].

Сигнальный путь, участвующий в патогенезе МБ группы 4, а также характерные герминальные мутации неизвестны. Наиболее частой абберацией является изохромосома 17q (66–80%) [20, 21, 27]. Также выявляются амплификации генов *OTX2* (около 5,5%), *MYCN* (5–6,3%), *CDK6* (4,7–5%), *KDM6A* (10–13%), *MLL3* (5,3%), *MYC* (1%), tandemные дупликации гена *SNCAIP* (около 10%), дупликации/делеции различных хромосом (дупликации 4, 7, 17q, 18, делеции 8, 10, 11, 17q) [20, 21, 28, 30, 31]. Гиперэкспрессия генов семейства *MYC* МБ группы 4 не свойственна.

Прогноз в данной группе описывается большинством авторов как промежуточный, с общей выживаемостью 70–75% [20, 21, 28]. У взрослых пациентов прогноз хуже, чем в педиатрической когорте, больные с метастазами также имеют худшие показатели выживаемости [21].

Согласно Консенсусной конференции в г. Хайдельберг (2015 г.), больные с МБ группы 4 были разделены на 3 группы риска: низкий риск – опухоли без метастазов, с моносомией хромосомы 11, стандартный риск – опухоли без метастазов, без моносомии хромосомы 11 и высокий риск – опухоли стадий M<sup>+</sup>. Влияние анаплазии на прогноз пациентов с МБ группы 4 требует уточнения [30].

В подавляющем большинстве случаев МБ требуют комплексного лечения с применением хирургической резекции опухоли, проведения лучевой терапии (ЛТ) и полихимиотерапии в различных последовательности и объеме.

В статье представлен клинический случай развития МБ у пациента детского возраста с НАО 1-го типа. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик С. По данным семейного анамнеза мать и бабушка по линии матери страдают НАО с дефицитом C1-ингибитора. Учитывая семейный анамнез, ребенку было проведено обследование, по результатам которого диагноз НАО с дефицитом C1-ингибитора был подтвержден (снижение C1-ингибитора количественного до 0,089 г/л (норма 0,21–0,43 г/л), C1-ингибитора функционального до 25% (норма 70–130%)). По результатам молекулярно-генетического исследования (прямое секвенирование по Сэнгеру) была выявлена мутация в гене *SERPING-1* с.1196C>T, p.Pro 399Leu в гетерозиготном состоянии.

Эпизодов отеков и маргинальной эритемы у ребенка не наблюдалось. С возраста 6 лет отмечались периодические жалобы на боли в животе. Наблюдался гастроэнтерологом, явной причины болевого синдрома выявлено не было.

В возрасте 9 лет после травмы (падение на улице) появилась общемозговая симптоматика (головные боли, тошнота, рвота). По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЦНС без и с контрастным усилением (КУ) было выявлено объемное образование IV желудочка, размерами 5,7 × 4,5 × 4,5 см с компрессией ствола головного мозга, тривентрикулярная окклюзионная гидроцефалия; признаков метастазирования в пределах ЦНС не выявлено (рисунки 1).

На следующий день в региональном центре было выполнено экстренное оперативное вмешательство.

ство без проведения краткосрочной профилактической терапии в отношении НАО: микрохирургическое удаление объемного образования ЗЧЯ с нейрофизиологическим мониторингом. Согласно протоколу операции, опухоль росла из червя мозжечка, не

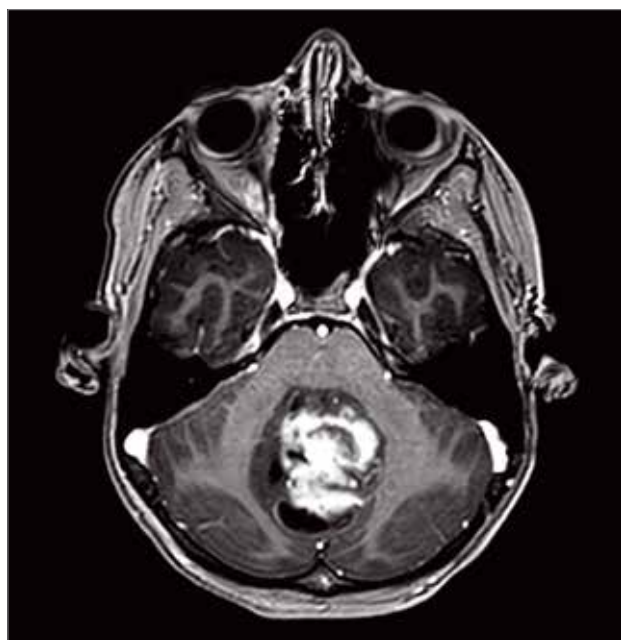
имела четких границ, тампонировала IV желудочек, была удалена в пределах видимых тканей мозга, участок опухоли врос в ствол на протяжении 2 см – удален, остаток опухоли в виде тонкой пленки (рисунок 2).

#### Рисунок 1

Инициальная МРТ головного мозга. Режим T1W с КУ. Визуализируется крупная опухоль области IV желудочка со сдавлением ствола головного мозга

#### Figure 1

Initial magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. T1W post contrast. A large tumor of the IV ventricle with compression of the brainstem



#### Рисунок 2

МРТ головного мозга в первые послеоперационные сутки. Режим T1W с КУ. Постоперационные изменения в ЗЧЯ. Нельзя исключить наличие минимальной остаточной опухоли

#### Figure 2

MRI of the brain on the first postoperative day. T1W post contrast. Postoperative changes. The minimal residual tumor(?)





На протяжении 3 послеоперационных суток отмечалось нарастание неврологической симптоматики в виде развития синдрома ЗЧЯ (ребенок в сознании, команды выполняет частично, мозжечковый мутизм, взгляд не фиксирует, не следит, реакция на осмотр негативная, гримасы, крик, постоянные зажмуривания глаз, хаотичные движения конечностями, самостоятельно не сидит, не встает, не ходит, нарушение тазовых функций), что могло быть ассоциировано как с течением раннего послеоперационного периода, так и с развитием отека вещества головного мозга (как проявление НАО).

По результатам гистологического заключения референс-лаборатории был установлен диагноз: классическая МБ, WHO grade IV, ICD-O code 9470/3. Учитывая наличие ядерной экспрессии OTX2, для подтверждения non-SHH/non-WNT подгруппы МБ (группа 3/группа 4) было проведено молекулярно-генетическое исследование, верифицирована МБ молекулярно-генетической подгруппы 4. При исследовании методом FISH амплификации генов *C-Мус* и *N-Мус* обнаружено не было.

Через 1 мес после хирургического этапа лечения ребенок был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для проведения обследования и определения дальнейшей тактики терапии. При поступлении отмечались неврологические нарушения с положительной динамикой по сравнению с ранним послеоперационным периодом. По данным МРТ ЦНС без и с КУ сохранялись постоперационные изменения в ЗЧЯ с наличием участков ишемии по контуру послеоперационной полости больше справа, на фоне которых нельзя было исключить наличие минимальной остаточной опухоли, умеренная внутренняя гидроцефалия, метастатического поражения структур ЦНС выявлено не было.

В плане дальнейшего обследования была выполнена диагностическая люмбальная пункция, опухолевые клетки не обнаружены. С учетом наличия у ребенка НАО перед манипуляцией проводилась краткосрочная профилактическая терапия с использованием препарата ингибитора С1-эстеразы человека в стандартной дозировке 20 МЕ/кг. Осложнений во время проведения манипуляции и после нее не наблюдалось.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования была установлена ROMO-стадия заболевания. С учетом гистологического диагноза, стадии заболевания, возраста пациента, объема проведенной на первом этапе специфической терапии в рамках протокола HIT-MED 2014 (версия 2017) была выполнена ЛТ по радикальной программе (краниоспинальное облучение, разовая очаговая доза (РОД) 1,8 Гр до средней очаговой дозы (СОД) 23,4 Гр,

дополнительное облучение ЗЧЯ – РОД 1,8 Гр до СОД 54 Гр, с параллельной химиотерапией винкристином 1,5 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, еженедельно, всего было выполнено 5 введений).

С учетом неврологического статуса пациента сеансы ЛТ проводились под ингаляционным наркозом. Всего было выполнено 30 сеансов. Первый сеанс был проведен с использованием краткосрочной профилактической терапии ингибитором С1-эстеразы ингибитора человека в дозировке 20 МЕ/кг. При проведении последующих сеансов препараты для краткосрочной профилактики не применялись. Однократно после сеанса ЛТ отмечался отек в области губ, разрешился самостоятельно в течение нескольких часов. Инфекционных эпизодов за время лечения не отмечалось. Параллельно с ЛТ проводились реабилитационные мероприятия (Войта-терапия, обучение онтогенетической вертикализации) с выраженной положительной динамикой в неврологическом статусе.

На момент выписки пациента сохранялись жалобы на нарушение походки, координации, речи. Общее состояние с положительной динамикой.

Пациент был выписан из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для продолжения терапии под наблюдением специалистов по месту жительства. По данным МРТ ЦНС через 6 нед после окончания ЛТ зафиксирован полный ответ на терапию (рисунок 3).

Далее в региональной клинике начато проведение поддерживающей полихимиотерапии по протоколу HIT MED 2014 (версия 2017) (винкристин в дни 1, 8, 15, цисплатин в день 1, ломустин в день 1). В настоящее время лечение по протоколу завершено, в динамике сохраняется полный ответ. Полихимиотерапию ребенок переносил с развитием аплазии кроветворения с восстановлением показателей к следующему циклу; с умеренными проявлениями полинейропатии.

За весь период лечения достоверных клинических проявлений НАО на фоне проводимой ЛТ, полихимиотерапии, а также хирургического этапа лечения не наблюдалось.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

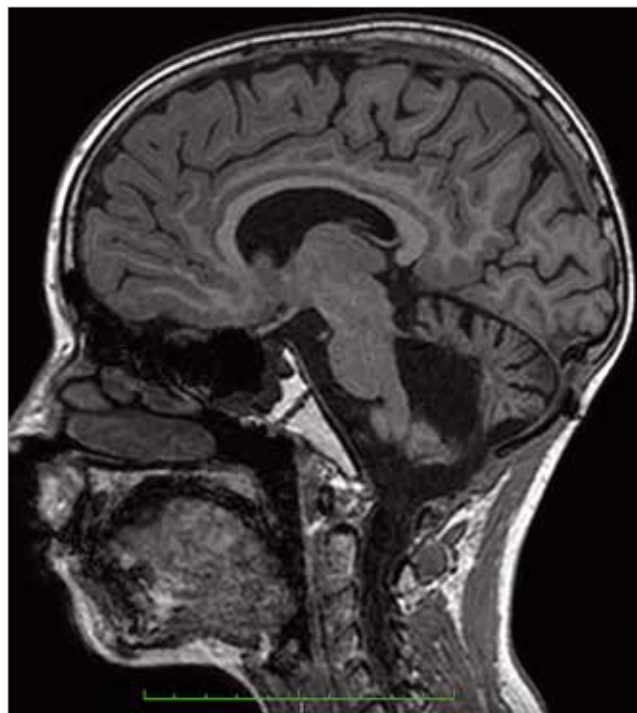
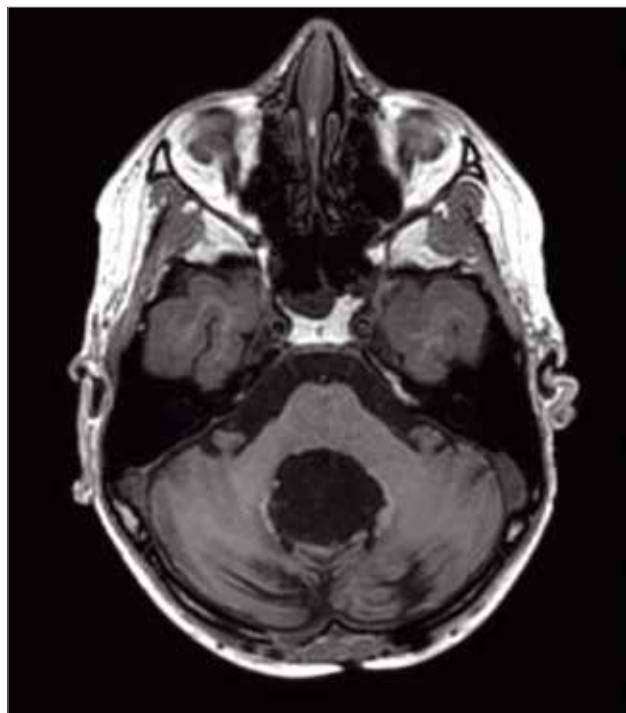
Опираясь на данный клинический случай развития онкологического заболевания у пациента детского возраста с НАО 1-го типа до манифестации клинических симптомов, можно рассматривать возможность проведения длительной терапии, в том числе хирургических манипуляций с использованием анестезиологических пособий, без применения профилактической патогенетической терапии НАО. Однако следует помнить, что любой из вышеперечисленных факторов может явиться пусковым меха-

Рисунок 3

МРТ через 6 нед после ЛТ. Режим T1W с КУ. Постоперационные изменения в ЗЧЯ. Участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено, отмечается полный ответ на терапию

Figure 3

MRI 6 weeks after radiation therapy. T1W post contrast. Postoperative changes. Complete response



низмом манифестации заболевания с последующим развитием в том числе жизнеугрожающей атаки.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России**

Наследственный ангионевротический отек (НАО) относится к первичным иммунодефицитам (ПИД) с дефектом в системе комплемента [32]. Несмотря на то, что многие виды ПИД предрасполагают к развитию онкологической патологии, в том числе и опухолей центральной нервной системы, дефекты системы комплемента не относятся к данной категории. Тем не менее, учитывая относительно высокую частоту НАО в популяции [33], сочетание НАО и онкопатологии не является казуистическим. Так, различные исследователи пытались определить предикторы развития приступа НАО на фоне химиотерапии [34]. Представленный клинический пример является одним из таких случаев. Однако при помощи мультидисциплинарного подхода и накопленного опыта ведения пациентов с данными нозологическими формами возможно достижение хороших результатов со стороны течения обоих заболеваний.

Необходимость проведения этапного хирургического лечения, а также длительной терапии

по витальным показаниям при наличии тяжелого сопутствующего заболевания у пациентов с НАО обуславливает обязательное рассмотрение вопроса о целесообразности инициации длительной профилактической терапии на весь период лечения и/или проведения краткосрочной профилактики перед каждой манипуляцией. Следует учитывать наличие и особенности клинической картины НАО, пол и возраст пациента, необходимый объем и длительность планируемого лечения или наличие НАО как фонового заболевания будет подразумевать облигатное применение препаратов для длительной профилактической терапии. К особой группе пациентов в данном случае стоит отнести детей и подростков до манифестации клинической картины заболевания.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Viktorova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2427-1417>

**Salnikova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

**Papusha L.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

**Shchukin V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

**Nechesnyuk A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

**Kuzmenko N.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

## Литература

- Kaplan A.P. Bradykinin and the pathogenesis of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2011; 4 (4): 73–5.
- Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69 (5): 602–16.
- Germanis A.E., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51 (2): 170–82.
- Кузьменко Н.Б., Викторова Е.А., Павлова А.В., Курникова М.А., Лаберко А.Л., Райкина Е.В., Щербина А.Ю. Характеристика молекулярно-генетических дефектов и клинических особенностей в группе пациентов с наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии* 2017; 16 (4): 35–42.
- Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K.E., Blanch A., Bork K., Bouillet L., et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (3 Suppl): S51–131.
- Aygören-Pürsün E., Magerl M., Mautz A., Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (1): 73.
- Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6 (1): 18.
- Zingale L.C., Bork K., Farkas H., Bygum A., Bouillet L., Caballero T., et al. The European register of hereditary angioedema: experience and preliminary results. *JACI* 2007; 119 (1): S276.
- Christiansen S.C., Davis D.K., Castaldo A.J., Zuraw B.L. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 935–42.
- Aabom A., Nguyen D., Fisker N., Bygum A. Health-related quality of life in Danish children with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 440–6.
- Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., Bowen T., Craig T., Frank M., et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–13.
- Bouillet L., Launay D., Fain O., Boccon-Gibod I., Laurent J., Martin L., et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111 (4): 290–4.
- Fouche A., Saunders E.F., Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112 (4): 371–75.
- Nordenfelt P., Nilsson M., Lindfors A., Wahlgren C.F., Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38 (6): 447–55.
- Farkas H. Pharmacological management of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2018; 20: 135–51.
- Jindal N.L., Harniman E., Prior N., Perez-Fernandez E., Caballero T., Betschel S. Hereditary angioedema: health-related quality of life in Canadian patients as measured by the SF-36. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13: 4.
- Von Hoff K., Rutkowski S. Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14 (4): 416–26.
- Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Leigh Nicholson S., et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget* 2015; 6 (36): 38827–39.
- Dolecek T.A., Propp J.M., Stroup N.E., Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012; 14 (5): 1–49.
- Coluccia D., Figuereido C., Isik S., Smith C., Rutka J.T. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16 (5): 43–54.
- Schroeder K., Gururangan S. Molecular variants and mutations in medulloblastoma. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014; 4 (7): 43–51.
- Chintagumpala M., Gajjar A. Brain tumors. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 167–78.
- Menekse G., Gezerkan Y., Demirturk P., Uysal I., Ihsan Oken A. Fatal cerebellar hemorrhage as an initial presentation of medulloblastoma in a child. *J Pediatr Neurosci* 2015; 10 (3): 287–9.
- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.-J., Clifford S.C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 465–72.
- Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T.W., Schlanstein M., Northcott P.A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international metaanalysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 473–84.
- Northcott P.A., Dubuc A.M., Pfister S., Taylor M.D. Molecular subgroups of medulloblastoma. *Expert Rev Neurother* 2012; 12 (7): 871–84.
- Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J., Garzia L., Morrissy A.S., Zichner T., et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012; 488 (7409): 49–56.
- Kijima N., Kanemura Y. Molecular Classification of Medulloblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56 (11): 687–97.
- Lin C.Y., Erkek S., Tong Y., Yin L., Federation A.J., Zaparka M., et al. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins. *Nature* 2016; 530 (7588): 57–62.
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey S., Clifford S.C., Doz F., et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 821–31.
- Skowron P., Ramaswamy V., Taylor M.D. Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *J Mol Med (Berl)* 2015; 93 (10): 1075–84.
- Demirdag Y., Fuleihan R., Orange J.S., Yu J.E. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr* 2021; 33 (6): 657–75.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швеиц О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия* 2020; 99 (2): 16–32.
- Morelli C., Formica V., Pellicori S., Menghi A., Guarino M.D., Pericone R., Roselli M. Chemotherapy in Patients with Hereditary Angioedema. *Anticancer Res* 2018; 38 (12): 6801–7.