ID: 2015-08-376-R-5281 Обзор

Юдицкий А.Д., Исакова Л.С., Елисеева Е.В.

Ранняя диагностика острого лимфобластного лейкоза у детей

ГБОУ ВПО Ижевская ГМА Минздрава России

Резюме

С целью повышения онкологической настороженности медицинских работников в обзоре отражены вопросы ранней клинической диагностики острого лимфобластного лейкоза у детей. Показано, что заболевание может дебютировать с поражения практически любой системы организма. Данная работа может быть актуальна для педиатров, детских онкологов, детских гематологов, врачей общей практики.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз у детей, манифестация, ранняя диагностика, онкологическая настороженность

Ранняя диагностика онкогематологических заболеваний у детей чрезвычайно сложна ввиду неспецифичности первичных симптомов, которые часто скрываются под «масками» других заболеваний [2, 27]. Онкологическая настороженность и знание вероятных симптомов позволит практическому врачу раньше диагностировать данную патологию и, следовательно, существенно улучшить прогноз для больного [1, 3, 4, 5].

У большинства детей острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) манифестирует бурно и характеризуется полиморфизмом клиники. Стадия предлейкоза не имеет характерных клинических симптомов [6, 7], а анализ симптомов начального периода проводится ретроспективно [7], в связи с чем, диагноз не бывает поставлен вовремя. Несмотря на прогресс лабораторной диагностики, выявить лейкоз у детей на ранних этапах сложно, т.к. для появления характерных изменений гемограмме опухоль должна достичь критической массы [4], а манифестация ОЛЛ связана с бластной инфильтрацией различных органов с нарушением их функции [8]. Клиническая симптоматика в данном случае опережает лабораторные изменения, и ребенок не госпитализируется в специализированный гематологический стационар [55].

ОЛЛ встречается преимущественно у детей от 0-15 лет, при этом в возрасте 2-5 лет наблюдается пик заболеваемости [54]. Более благоприятный прогноз и эффект от проводимой терапии наблюдается у детей от 1 до 10 лет, в то время как у детей младше 1 года и старше 10 лет ОЛЛ протекает неблагоприятно и трудно поддается лечению [46].

Гендерные различия

Исследования, направленные на изучение межполовых различий при ОЛЛ показали, что при В-ОЛЛ распределение по полу было одинаковым: мальчики - 51%, девочки - 49 %, а то время как Т-вариант обнаруживался преимущественно у мальчиков (90 %).

Конституциональные особенности

В литературе имеются данные о связи дебюта и течения начального периода ОЛЛ с конституциональным типом ребенка (астеноидный, торакально-мышечный, дигестивный): наиболее тяжелое течение наблюдается у детей с дигестивным типом телосложения [55].

Предрасполагающие факторы

В диагностике ОЛЛ врач должен учитывать и большой спектр предрасполагающих факторов, которые могут привести к развитию ОЛЛ: социально-экономический статус семьи ребенка, хромосомные аномалии, синдром Дауна, нейрофиброматоз, вариабельный иммунодефицит, дефицит Ig A, анемия Фанкони, синдром Швахмана, врожденная Х-сцепленная агаммаглобулинемия [56].

Клинические проявления

В клинической картине острого лимфобластного лейкоза наиболее часто встречаются 5 основных синдромов (таблица 1):

1. *Интоксикационный синдром.* Наиболее часто больных беспокоит длительная лихорадка неясного генеза, интоксикация различной степени, слабость, лихорадка, недомогание, потеря массы тела. Лихорадка может быть связана и с наличием бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной (реже) инфекцией, особенно у детей с нейтропенией [7].
2. *Костно-суставной синдром.* Проявления со стороны опорно-двигательного аппарата выявляются преимущественно у детей с В-клеточным ОЛЛ, который характеризуется меньшим вовлечением экстрамедуллярных органов и нечеткими изменениями в периферической крови [18]. Костно-суставной синдром часто является первым проявлением ОЛЛ у детей [9, 10]. Проведенные исследования показали, что у пациентов с ОЛЛ в 54% случаев регистрировался костно-суставной синдром, с более высокой частотой у детей от 1 до 9 лет. Наличие болезненности суставов отмечалось у 16,2% детей с ОЛЛ, артрит – у 26,6%, изменение походки у 32,8%. Чаще поражались крупные суставы: коленные - 10,6%, голеностопные - 9,4%, локтевые - 4,4%, плечевые - 3,6% [11]. При осмотре выявлялась отечность суставов, наличие выпота и нарушение функции пораженной конечности [12]. Нередко больные предъявляли жалобы на частые и множественные переломы, в основе которых могут лежать явления остеопороза [13]. Также необходима уточняющая диагностика при подозрении на рецидивирующий мультифокальный остеомиелит [14]. Острый лимфобластный лейкоз в редких случаях проявляется остеоартритом, неправильная интерпретация которого может привести ошибкам в дифференциальной диагностике с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). У детей с ОЛЛ отмечается асимметричный олигоартрит, который проявляется лихорадкой, бледностью, артритом, ночными болями, болями в костях [19]. Для поражения костной системы в дебюте ОЛЛ характерен полиморфизм рентгенологических проявлений. В одних случаях они малоинформативны (выявляется лишь незначительная периостальная реакция) [15], в других случаях выявлялись остеолиз,

остеопения, остеосклероз, патологические переломы, периостальные реакции и смешанные поражения в виде лизис-склероза [16]. Важным симптомом является несоответствие клинической симптоматики рентгенологическим данным. Сочетание гипертермии, интоксикационного и суставного синдромов может имитировать септический артрит. Однако отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию позволяет заподозрить ОЛЛ. Патологический процесс в данном случае развивается вследствие метафизарного склероза [3]. Некупируемые болевой и суставной синдромы, характерные для ювенильного идиопатического артрита, необходимо рассматривать с позиций дифференциальной диагностики с ОЛЛ [16]. Подобная клиническая симптоматика в сочетании с панцитопенией характерна для некроза вещества костного мозга [17]. Эти данные подчеркивают важность включения ОЛЛ в дифференциальную диагностику нарушений опорно-двигательного аппарата даже при явно нормальной картине периферической крови.

3. *Лимфопролиферативный синдром.* Увеличение лимфатических узлов связано с лейкозной инфильтрацией тканей [57]. Наиболее часто увеличиваются шейные, паховые, подмышечные лимфатические узлы, которые имеют плотноэластическую консистенцию, при пальпации безболезненны, не спаяны с окружающей клетчаткой, подвижны, кожа над ними не изменена. У некоторых детей может наблюдаться симптомокомплекс Микулича (одновременное увеличение лимфатических узлов в подчелюстной, околоушной и окологлазничной области). Возможно значительное увеличение лимфоузлов средостения вплоть до сдавления верхней полой вены (одышка, цианоз, одутловатость лица, пастозность век, выбухание шейных вен). Наряду с лимфоаденопатией в 75% случаев выявляется гепатоспленомегалия, которая не сопровождается болевым синдромом [2, 6].
4. *Анемический синдром* характеризуется нарастающей бледностью при ухудшении общего состояния, головокружениями и головной боль, одышкой, тахикардией [2].
5. *Геморрагический синдром* связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом (особенно при гиперлейкоцитозе) [46]. Больные могут предъявлять жалобы на полиморфные кровоизлияния (от петехий до кровоизлияний крупных размеров) на коже и в подкожножировой клетчатке различной локализации. Наблюдаются кровотечения из слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, маточные) [2, 58].

В клинике могут наблюдаться, а в ряде случаев и преобладать [27], клинические проявления со стороны других органов (таблица 1).

1. *Поражения слизистых оболочек*. Одним из ранних симптомов ОЛЛ у детей являются поражения слизистой оболочки полости рта в виде эритемы, язв и отека губ, языка, неба и десен [21]. Нередко постановка диагноза сопровождается трудностями в дифференциальной диагностике с хирургической патологией лица. Так, описан случай ОЛЛ у девочки с отеком носогубной области, который был расценен как флегмона. Вышеописанные изменения были связаны с инфильтрацией слизистой оболочки и мягких тканей бластными клетками [22].
2. *Кожные проявления.* ОЛЛ у детей в некоторых случаях манифестирует в виде различных кожных проявлений, в основе которых лежит, как правило, лейкозный инфильтрат с поражением кожи и подкожных тканей. Локализация может быть различна: поражается область головы в виде небольших узелков [23], либо другие участки кожи [24]. Описан случай поражения кожи наружного слухового прохода, при котором ребенку первоначально был выставлен диагноз «Диффузный наружный отит» [25].
3. *Поражения глаз.* Офтальмологические проявления у больных, страдающих острым лимфобластным лейкозом, могут быть и его первым проявлением [26, 27]. Жалобы и клинические проявления при этом отличаются полиморфизмом [28]. Наиболее частым признаком поражения глаз при ОЛЛ являются кровоизлияния в различные отделы глазного яблока: сетчатку, субконьюнктивальные кровоизлияния [29]. При осмотре глазного дна может выявляться отек соска зрительного нерва и инфильтрация сосудов.
4. *Абдоминальный синдром.* Абдоминальный синдром проявляется в виде болей в животе неясной этиологии, чередования поносов и запоров, что связано с лимфоидной инфильтрацией паренхиматозных органов и стенки кишечника. В редких случаях ОЛЛ может скрываться под «маской» острого панкреатита, который плохо поддается лечению [30], а также тифлита [31], что требует дополнительной дифференциальной диагностики.
5. *Поражение мочеполовой системы.* Клинические проявления заболеваний почек, вызванные злокачественной инфильтрацией, могут быть первичным проявлением заболевания у пациентов с ОЛЛ и представлены острой почечной недостаточностью [32, 33], ренальной артериальной гипертензией [34], синдромом пальпируемого образования и двухстронней нефромегалией, которые необходимо дифференцировать с опухолью Вильмса [35, 36]. Особенностью клиники ОПН в таких случаях является отсутствие олигурии на фоне выраженной нефромегалии [37, 38]. Кроме того, имеются данные о первичном проявлении ОЛЛ в виде ночного энуреза у ребенка [39].
6. *Неврологическая симтоматика.* Неврологическая симптоматика является не только признаком развития нейролейкемии у детей с ОЛЛ, но может быть и единственным ранним клиническим проявлением заболевания. Клиническая картина преимущественно связана с поражением черепно-мозговых нервов (ЧМН). В одном из случаев при поражении двигательной ветви тройничного нерва у ребенка единственным симптомом являлся тризм жевательной мускулатуры [40], а в другом, при поражении чувствительной ветви, отмечалась сенсорная нейропатия (Numb chin syndrome) [41]. Первичным проявлением ОЛЛ в ряде наблюдений явилось изолированное поражение отводящего нерва с соответствующими глазодвигательными симптомами [42, 43]. Помимо поражения ЧМН в клинике могут наблюдаться и проявления нейродегенерации (атаксия-телеангиоэктазия Луи-Бар) с соответствующими иммунными и гематологическими нарушениями [44]. ОЛЛ может дебютировать в виде паранеопластического неврологического синдрома (ПНС), проявляющегося острой мышечной слабостью проксимальных мышц верхних и нижних конечностей [20].
7. *Поражение легких.* Нарушения дыхательной системы могут быть связаны с увеличенными лимфоузлами средостения, характерными для Т-клеточной лейкемии, приводящими к развитию синдрома верхней полой вены или дыхательной недостаточности. Могут быть лейкемическая инфильтрация легочной ткани и/или кровоизлияния в нее. Иногда сложно дифференцировать эти осложнения с инфекционным процессом [45].

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

Таблица 1. Клинические синдромы ОЛЛ у детей

Основные	Дополнительные
	1. Поражение слизистых оболочек
	2. Кожные проявления
1. Интоксикационный синдром	3. Поражение глаз
2. Костно-суставной синдром	4. Абдоминальный синдром
3. Лимфопролиферативный синдром	5. Поражение мочеполовой системы
4. Анемический синдром	6. Неврологическая симтоматика
5. Геморрагический синдром	7. Поражение легких
	8. Нарушения минерального обмена
	9. Инфекционные заболевания

8. *Нарушения минерального обмена.* Развивающиеся при ОЛЛ нарушения минерального обмена характеризуются гиперкальциемией, которая может быть первым симптомом заболевания [50, 51], либо его осложнением [52]. У пациентов с гиперкальциемией превалируют жалобы со стороны ЖКТ и костно-суставной системы [53].
9. *Инфекционные заболевания.* В ряде случаев дебют ОЛЛ может протекать под «маской» некоторых инфекционных заболеваний, например, острая респираторная вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, ангина, коклюш, паракоклюш, пневмония, эпидемический паротит [59, 60, 61, 62].

Гематологические изменения

Важнейшим диагностическим исследованием, позволяющим предположить ОЛЛ, является общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Гематологические сдвиги при ОЛЛ не имеют четких закономерностей, и часто их выраженность может не соответствовать клинической симптоматике, изменения в анализе крови, характерные для ОЛЛ, могут отсутствовать, что указывает на проведение комплексной оценки клинических и лабораторных данных.

Наиболее часто в гемограмме выявляется выраженный лейкоцитоз, при этом количество лейкоцитов варьирует в широких пределах и зависит от варианта ОЛЛ. Так, среднее количество лейкоцитов у детей с В-варианте ОЛЛ составило 37,1 ± 12,2*10^9/л, при Т-варианте ОЛЛ – 123,3 ± 36,5*10^9/л [63]. Отмечается, что формы ОЛЛ с гиперлейкоцитозом прогностически более неблагоприятны [46].

Наряду с лейкоцитозом, наблюдается бластемия до 80-90% [27], причем небольшой процент бластных клеток не дает оснований для постановки диагноза ОЛЛ, в то время как и их отсутствие не позволяет полностью его исключить [47, 64].

В редких случаях в дебюте заболевания отмечается стойкая необъяснимая гиперэозинофилия (до 80%), которая может сочетаться с кожными проявлениями [48], а в 25-30% случаев - лимфоцитоз. Для цитопенического варианта ОЛЛ характерна лейкопения и абсолютная нейтропения [4]. Увеличение лейкоцитарного пула приводит к угнетению других ростков кроветворения, что сопровождается снижением количества эритроцитов и гемоглобина, а также тромбоцитопенией [27, 46, 65, 66].

В ряде работ имеются данные о развитии метаболического лактоацидоза в начальном периоде ОЛЛ [49].

Таким образом, первичные клинические проявления острого лимфобластного лейкоза у детей характеризуются выраженным полиморфизмом, что требует от врачей всех специальностей онкологической настороженности, комплексной оценки анамнеза, последовательного анализа клинических данных со стороны всех систем организма, применение адекватного комплекса лабораторно-инструментальных исследований. В сомнительных случаях ребенок должен быть направлен на консультацию к детскому гематологу-онкологу.

Литература

1. Ведринцев В.В., Мошуров И.П.Онкологическая ситуация в Воронежской области. В кн.: Сборник научных статей; под редакцией И.Э.Есауленко и др. Воронеж: Научная книга, 2014: 10-17.
2. Нагорная Н.В., Вильчевская Е.В., Марченко Е.Н. и др. Анализ причин поздней диагностики острого лейкоза у детей. Здоровье ребенка. 84-89.
3. Kumar R., Walsh A., Khalilullah K., et al. An unusual orthopaedic presentation of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Orthop B 2003; 12(4): 292-294.
4. Казначеев К.С. Сложные вопросы ранней диагностики острого лейкоза у детей. Вестник НГУ. Серия: Биология и клиническая медицина 2011; 9(2): 211-214.
5. Cheng S., Pole J.D., Sung L. Early deaths in pediatric acute leukemia: a population-based study. LeukLymphoma 2014; 55(7): 1518-1522.
6. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей. Руководство для врачей. под ред. Л. А. Дурнова. М.: Медицина, 2001.
7. Меткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина, 2009; 384 с.
8. Pui C.-H. Acute lymphoblastic leukemia. In: Childhood leukemias. C.H. Pui (ed.), 2 nd ed. Cambridge University Press, 2006.
9. Akber J., Gallagher M., Mathew L., et al. Destructive skeletal lesions as the primary initial manifestation of acute childhood leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988; 10(3): 258-260.
10. Gallagher D., Heinrich S., Craver R., et al. Skeletal manifestations of acute leukemia in childhood. Orthopedics 1991; 14(4): 485-492.
11. Robazzi T., Barreto J., Silva L., et al. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29(9): 622-626.
12. Sinigaglia R., Gigante C., Bisinella G., et al. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. J Pediatr Orthop 2008; 28(1): 20-28.
13. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial presentation of acute lymphoblastic leukemia with osteoporosis and multiple spontaneous bone fractures. Iran Red Crescent Med J 2011; 13(1): 52-54.
14. Kizawa T., Katou S., Shigetomi H., et al. A case of acute lymphotic leukemia which was difficult to make a diagnosis of CRMO for moving arthralgia and periarticular swelling. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2012; 35(2): 150-155.
15. Tabarroni M., Sudanese A. Orthopaedic manifestations of leukemia during childhood: a rare case of isolated periosteal reaction. Chir Organi Mov 1993; 78(3): 191-194.
16. Duarte-Salazar C., Santillán-Chapa C., González-Rosado G., et al. Arthritis: an unusual and anticipatory clinical presentation of pediatric acute lymphoblastic leukemia. A case report. Circulation 2012; 80(5): 455-458.

17. Kato M., Kikuchi A., Oshima K., et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia initially presenting with bone marrow necrosis. Rinsho Ketsueki 2007; 48(2): 140-143.
18. Maman E., Steinberg D., Stark B., et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. J Child Orthop 2007; 1(1): 63-68.
19. Marwaha R., Kulkarni K., Bansal D., Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. Ann Hematol 2010; 89(3): 249-254.
20. Kameda G., Vieker S., Duck C., et al. Paraneoplastic myopathy as a very rare manifestation of acute lymphoblastic leukemia. Klin Padiatr 2010; 222(6): 386-387.
21. Theodorpoulos-Papadimitriou K., Donta A.N., Kosmidi E.B. Incidence of oral manifestations in children with acute leukemia. Odontostomatol Proodos 1989; 43(4): 357-363.
22. Silva B., Siqueira C., Castro P., et al. Oral manifestations leading to the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in a young girl. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2012; 30(1): 66-68.
23. Anderson P., Stotland M., Dinulos J., Perry A.Acute lymphocytic leukemia presenting as an isolated scalp nodule in an infant. Ann Plast Surg 2010; 64(2): 251-253.
24. Taljanovic M., Hulett R., Graham A., et al. Acute lymphoblastic leukemia of the skin and subcutaneous tissues; the first manifestation of disease in a 6-month-old infant: a case report with literature review. Emerg Radiol 2004; 11(1): 60-64.
25. Pacini D., Trevorrow T., Rao M., et al. Malignant external otitis as the presentation of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr* Infect Dis J 1996; 15(12): 1132-1134.
26. Kincaid M., Green W. Ocular and orbital involvement in leukemia. Surv Ophthalmol 1983; 27(4): 211-232.
27. Одинец Ю.В., Панфилова Е.А., Панфилов К.В. Дебютные «маски» острых лейкозов у детей. Здоровье ребенка 2008; (3): 37-41.
28. Russo V., Scott I., Querques G., et al. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. Eur J Ophthalmol 2008; 18(4): 619-623.
29. Taamallah-Malek I., Chebbi A., Bouladi M., et al. Massive bilateral subconjunctival hemorrhage revealing acute lymphoblastic leukemia. J Fr Ophtalmol 2013; 36(3): 45-48.
30. Malbora B., Avci Z., Alioglu B., et al. A case with mature B-cell acute lymphoblastic leukemia and pancreatic involvement at the time of diagnosis. J Pediatr Hematol Oncol 2008; 30(1): 87-89.
31. Chen M., Lin H., Yi C., et al. Typhlitis as the Initial Presentation of Acute Lymphocytic Leukemia — A Case Report. Tzu Chi Med J 2006; 18(2): 133-136.
32. Gilboa N., Lum G., Urizar R. Early renal involvement in acute lymphoblastic leukemia and nonHodgkin's lymphoma in children. J Urol 1983; 129(2): 364-367.
33. Ali S., Yacoub F., Al-Matar E. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral renal enlargement in a child. Med Princ Pract 2008; 17(6): 504-506.
34. Gupta N., Gupta S., Rathi S., et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as non-oliguric renal failure and hypertension. Leuk Res 2010; 34(7): 150-151.
35. Sengul E., Dervisoglu E., Kus E., et al.Acute lymphoblastic leukaemia presenting with acute renal failure: report of two cases. J Pak Med Assoc 2008; 58(9): 512-514.
36. Pradeep R., Madhumathi D., Lakshmidevi V., et al. Bilateral nephromegaly simulating wilms tumor: a rare initial manifestation of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2008; 30(6): 471-473.
37. Boueva A., Bouvier R. Precursor B-cell lymphoblastic leukemia as a cause of a bilateral nephromegaly. Pediatr Nephrol 2005; 20(5): 679-682.
38. Escobar H., Häffner K., Pohl M., et al. Acute renal failure associated with bilateral enlargement of the kidneys: a rare manifestation of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Klin Padiatr 2009; 221(3): 176-178.
39. Otsubo K., Nomura K., Miyawaki T., Kanegane H. Nocturnal enuresis as a first manifestation of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int 2013; 55(1): 126-127.
40. Katz J., Peretz B. Trismus in a 6 year old child: a manifestation of leukemia? J Clin Pediatr Dent 2002; 26(4): 337-339.
41. Kraigher-Krainer E., Lackner H., Sovinz P., et al. Numb chin syndrome as initial manifestation in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 51(3): 426-428.
42. Steele J., Hull D. Acute lymphoblastic leukaemia presenting with an isolated sixth cranial nerve palsy in an adult. Eur J Emerg Med 1994; 1(4): 203-204.
43. Averbuch-Heller L., Gillis S., Ben-Hur T. Transient sixth-nerve palsy as the first presentation of acute leukaemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57(4): 506.
44. Bielorai B., Fisher T., Waldman D., et al. Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxia-telangiectasia variant. Pediatr Hematol Oncol 2013; 30(6): 574-582.
45. Chicot R., Coccia P., Sather H. Mediastinal mass in acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1984; 12(1): 9–16.
46. Масчан М.А., Маякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология 2006; 1(2).
47. Brix N., Rosthøj S. Bone marrow involvement is not manifest in the early stages of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Dan Med J 2014; 61(8).
48. Chien A., Argenyi Z., Colven R., Kirby P. Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child. J Am Acad Dermatol 2004; 51(5, Suppl.): 151-155.
49. Gökçe M., Unal S., Gülşen H., et al. A rare metabolic complication of acute lymphoblastic leukemia in childhood: lactic acidosis. Turk J Pediatr 2012; 54(1): 61-63.
50. Liu M., Luo X., Lu Y. Childhood acute lymphoblastic leukemia presenting with hypercalcemia as first manifestation at initial onset, report of one case. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2008; 46(2): 151-152.
51. Trehan A., Cheetham T., Bailey S. Hypercalcemia in acute lymphoblastic leukemia: an overview. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31(6): 424-427.
52. Andiran N., Alikaşifoğlu A., Küpeli S., Yetgin S. Use of bisphosphonates for resistant hypercalcemia in children with acute lymphoblastic leukemia: report of two cases and review of the literature. Turk J Pediatr 2006; 48(3): 248-252.
53. Hibi S., Funaki H., Ochiai-Kanai R., et al. Hypercalcemia in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 1997; 66(3): 353-357.
54. Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood 2003; 102: 2321–2333.
55. Балашева И.И., Десятова Л.Ф. Роль конституционального фактора в клиническом полиморфизме у детей с острым лимфобластным лейкозом. Сибирский онкологический журнал 2012; (6): 64-67.
56. Гематология/онкология детского возраста. под ред. Румянцева А.Г., Самочатовой Е.В. М.: ИД МЕДПРАКТИКА, 2004; 792 с.
57. Радченко В.Г. Основы клинической гематологии. Справочное пособие. Диалект, 2003; 304 с.
58. Kaushansky K. Williams Hematology, 8th ed. McGraw: Hill Professional, 2010; 2460 p.
59. Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2008; 543 с.
60. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. USA: W.B. Saunders Company, 2000; 2414 p.
61. Blood diseases of infancy and childhood: in the tradition of C.H. Smith. 7th ed. MosbyYear Book, Inc. Printed in the USA, 1995; 1041 p.
62. Pizzo P.A., Poplack D.G. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 1692 p.

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

63. Кривцова Л.А, Осмульская Н.С., Коцкая Н.Н. Острый лимфобластный лейкоз у детей Омской области: клиника и исход в зависимости от его иммунологического фенотипа. Мать и дитя в Кузбассе 2010; (3): 22-25.
64. Blood diseases of infancy and childhood: in the tradition of C.H. Smith. 7th ed. MosbyYear Book, Inc. Printed in the USA, 1995; 1041 p.
65. Глузман Д.Ф., Абраменко И.В. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний. К., 1998; 265 с.
66. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001; 576 с.