Д.Б. ХАНАВОВА, А. УРАЗБАГАМБЕТОВ, к.м.н., **В.М. ДЕЛЯГИН,** д.м.н., профессор, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России, Москва

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ

КАК ОБЩЕПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Больше половины впервые диагностированных злокачественных образований у детей имеют III или IV стадию развития, что стремительно снижает шансы на выздоровление, приводит к инвалидизации или смертности. Мы постарались конкретизировать симптоматику для своевременного выявления онкологии в детском возрасте, рассмотрев возрастную структуру и проанализировав первые неспецифические проявления опухолей у детей и подростков. Предоставили сведения о длительности течения манифестного заболевания до установления правильного диагноза. Обратили внимание на то, что длительная персистенция некоторых инфекционных агентов может привести к инициализации опухолевого роста.

Ключевые слова:
дети
опухоли
ранняя диагностика

Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями (ЗН) в России составляет 12,5 на 100 000 детского населения [1]. Но актуальность проблемы определяется не распространенностью состояния, а исходами и социальной значимостью.

Первые проявления опухолей неспецифичны, возможны «маски» затяжных или рецидивирующих инфекционных заболеваний, посттравматических болей, артрита и т. д. Первоначально эти пациенты обращаются к педиатрам, ревматологам, ортопедам, другим специалистам неонкологического профиля. Но 76,6% всех впервые выявленных случаев ЗН обнаруживаются на III–IV стадиях развития, что резко ухудшает прогноз. В 65% причинами позднего поступления детей со ЗН в специализированные центры является недостаточная онкологическая настороженность у врачей. Менее значимы оказались другие факторы: низкая медицинская активность родителей (17%) и объективные трудности диагностики (18%) [2]. На наш взгляд, тревожная ситуация обусловлена не только отсутствием «онкологической настороженности», но и недостаточным знанием врачами первичного звена медицинской службы общей симптоматики ЗН. К сожалению, пожелания по «онкологической настороженности» педиатров редко сопровождаются конкретными указаниями [3].

Любой врач начинает диагностический поиск с исключения критических и инвалидизирующих состояний и наиболее распространенных заболеваний. Потом учитывается ранжировка заболеваний по частоте. Если у взрослых преобладают опухоли из эпителиальной ткани (рак), то у детей – опухоли кроветворных органов, нервной ткани и костей [4–6]. Поэтому при реализации т. н. «онкологической настороженности» важны знания о частоте и спектре ЗН в возрастном аспекте (*табл. 1*).

По нашим данным, медиана срока от первых симптомов (при их ретроспективной оценке) до диагноза лейкоза составляет 12 нед., при солидных опухолях – до 14 нед., несколько превышая данные литературы: 9 и 11,6 нед. соответственно [7–9].

Первые признаки ЗН могут манифестировать остро (боли в костях после минимальной бытовой травмы) или постепенно, в течение недель – месяцев (интермиттирующие головные боли при опухолях мозга), системно – неспецифические (слабость, снижение аппетита) или локально (пальпируемое образование). Набор первых диагностических вмешательств определяется данными анамнеза и физикального обследования (*табл. 2, 3*).

Многие опухоли гормонально активны и могут симулировать эндокринные заболевания [10, 11]: несахарный диабет, преждевременное половое созревание, задержку полового созревания. Нарушения пубертата могут быть вызваны гормонально активными герминогенными опухолями или внутричерепными опухолями с гипопитуитаризмом (*табл. 4*).

Первые проявления опухолей неспецифичны, возможны «маски» затяжных или рецидивирующих инфекционных заболеваний, посттравматических болей, артрита и т. д. Первоначально эти пациенты обращаются к педиатрам, ревматологам, ортопедам, другим специалистам неонкологического профиля

Ложноотрицательная диагностика опухолей и сосредоточие внимания врачей на иных вероятных заболеваниях могут быть связаны с паранеопластическим синдромом, свойственным многим новообразованиям (*табл. 5*) и связанным с иммунными и эндокринными сдвигами.

Успехи современной молекулярной генетики позволили выделить группу состояний, при которой чрезвычайно высока вероятность опухолей у их носителей или опухолей у потомства [12]. К таким генетическим состояниям

Таблица 1. Наиболее частые варианты гемобластозов и солидных ЗН в детском возрасте [по 1, 4–6]

Злокачественные новообразования (в т. ч. гемобластозы)	Частота в популяции (на 100 000 детского населения)	Частота в общем спектре злокачественных новообразований (%)	Наиболее частые клинические признаки
Острый лимфобластный лейкоз	3–4	32–40	Бледность, анорексия, утомляемость, лихорадка без видимых причин, персистирующие или рецидивирующие инфекции, петехии, боли в костях
Острый миелобластный лейкоз	0,3–0,4	20 (у детей 1 года жизни – 30% всех случаев лейкозов)	Бледность, анорексия, утомляемость, лихорадка без видимых причин, персистирующие или рецидивирующие инфекции, петехии, боли в костях, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия
Опухоли нервной системы	0,2	18–22,6	Персистирующие головные боли (в дебюте), преимущественно и максимально выраженные по утрам; тошнота, неврологические знаки, ухудшение успеваемости, необъяснимые изменения личности, нарушения походки, зрения, отек сосочка зрительного нерва, венозный застой на глазном дне, напряженный родничок, общее беспокойство
Лимфома Ходжкина	0,5–0,8	4,6–11,5	Лимфаденопатия, слабость, объемные образования в грудной и/или брюшной полостях, кашель (часто битональный). Ночные поты, лихорадка – не более чем в 40% случаях
Неходжкинская лимфома	0,8–0,9	7,3	Лимфаденопатия, лихорадка, слабость, потливость, кровоточивость, гепатоспленомегалия, тошнота. Рвота, боли в животе, запоры, объемные образования в грудной и/или брюшной полостях. Скорость роста опухолевой массы превосходит таковую при лимфоме Ходжкина
Нейробластома	0,1–0,2	7,6	Объемные образования (брюшная полость, шея), лимфаденопатия, анорексия, слабость, лихорадка, повышение артериального давления, боли в костях, синдром опсо-миоклонуса (редко), периферические параличи, запоры, обструктивная уропатия
Мягкотканные саркомы (прежде всего – рабдомиосаркома)	0,6	5,7–6,1	Пальпируемые объемные образования, сдавление окружающих структур, лимфаденопатия
Опухоли почек (прежде всего – опухоль Вильмса)	0,8–0,9	5,6–7,3	Объемное образование в брюшной полости, лихорадка, повышение артериального давления, боли в животе, безболевая гематурия, запоры, лихорадка
Герминогенные опухоли	0,1–0,2 (до 0,6 у подростков)	3,1	Объемные образования в мошонке, в яичниках, преждевременное половое созревание, вагинальные кровотечения, аменорея, кратковременное повышение потенции с последующей импотенцией. Неврологические, респираторные или абдоминальные симптомы (в зависимости от локализации)
Остеосаркома	0,23	2,3	Локальные боли в костях, объемные образования, деформация конечности, патологические переломы
Саркома Эвинга	0,21	2,1	Локальные боли в костях, объемные образования (в зависимости от локализации), лихорадка, астения
Ретинобластома	0,21	2,1	Лейкокория, косоглазие, слепота
Опухоли печени	0,1–0,2 (0,4 у детей 1–4 лет)	1,1	Увеличение объема живота, пальпируемое образование
Гистиоцитоз	0,03–0,04	< 0,5	Боли в костях (могут быть генерализованные), расшатывание и выпадение зубов, упорные экземоподобные поражения кожи, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, лихорадка, несахарный диабет
Рак щитовидной железы	0,1–0,2 (0,7 у подростков)	6,1 (у подростков)	Увеличение щитовидной железы (часто асимметричное), локальная лимфаденопатия. Предшествующий узловой зоб

Таблица 2. Симптомы и наиболее вероятные злокачественные новообразования

Симптомы и синдромы	Общая клиническая характеристика	Вероятные злокачественные новообразования
Слабость, бледность, общее нездоровье	Сочетание с необъяснимой лихорадкой, рецидивирующими инфекциями, геморрагический синдром (инфильтрация костного мозга бластами), лимфаденопатия	Лейкозы, лимфомы, нейробластома, гистиоцитоз, саркома Эвинга
Анорексия, потеря массы тела	Потеря аппетита без видимых причин, выраженная потеря массы тела, бледность, рецидивирующие инфекции, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия	Лейкозы, лимфомы, нейробластома, саркома Эвинга, рабдомиосаркома, опухоли брюшной полости
Тошнота	Персистирующая, рецидивирующая, утренние головные боли, пальпируемые образования в брюшной полости	Опухоли мозга, нейробластома, нефробластома, гепатобластома, лимфома
Лихорадка	Длится более 2 нед., нет видимых причин, снижение массы тела, общая слабость, ночные поты, петехии, боли в костях, лимфаденопатия	Лейкозы, лимфома, нейробластома, гистиоцитоз, саркома Эвинга
Рецидивирующие инфекции, необъяснимо торпидные к терапии инфекции	Бледность, потеря массы тела, боли в костях, петехии, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, объемные образования	Лейкозы, лимфома, нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Эвинга
Лимфаденопатия локализованная	Персистирующая или прогрессирующая, не реагирующая на антибиотики, сохраняющаяся 4–6 и более недель, размеры лимфатических узлов более 2 см, плотные, сливные, без признаков воспаления, безболезненные, надключичные	Лимфома, рабдомиосаркома
Лимфаденопатия локализованная или генерализованная	Лихорадка, ночные поты, потеря массы тела, гепатоспленомегалия	Лимфома, лейкозы, нейробластома
Геморрагический синдром	В сочетании с другими признаками инфильтрации костного мозга (бледность, общая слабость, рецидивирующие инфекции)	Лейкозы, лимфомы, саркома Эвинга, нейробластома
Кровоточивость десен, гиперплазия десен	Нет стоматологических проблем, сахарного диабета и других причинных соматических расстройств	Лейкозы, гистиоцитоз
Дерматологические проблемы	Упорная экзема	Гистиоцитоз
	Подкожные узелки (хлоромы)	Миелолейкоз
Головные боли	Если были ранее – появление новых, персистирующие, упорные, особенно в затылке, утренние, вызывающие бессонницу, сочетающиеся с рвотой, изменениями на глазном дне и неврологическими знаками, усиливающиеся в положении лежа и при поджатии югулярных вен	Опухоли мозга, нейробластома, лимфома, нейролейкоз
Снижение успеваемости в школе, изменения личности и настроения	Нет иных объяснений, быстрое прогрессирование	Опухоли мозга
Боли в костях, артралгии, артрит, нарушение походки	Ночные боли в костях, мешающие спать, длящиеся более 2 нед., локализованные, не отвечающие на нестероидные противовоспалительные препараты, сопутствует местное опухание кости (или сустава), нет признаков ревматоидного или реактивного артрита, нет признаков остеомиелита	Остеосаркома, саркома Эвинга, лейкозы, нейробластома, гистиоцитоз
Боли в спине, кифосколиоз, лордоз, ригидная спина	Остро начавшиеся боли в спине, возраст до 5 лет, нет связи с травмой, ночные боли, не отвечают на нестероидные противовоспалительные препараты, неврологические знаки	Опухоли позвоночника, спинного мозга, нейробластома, лейкозы
Объемные образования на туловище, или конечностях, или голове, шее	Любые быстро или недавно возникшие образования, подфасциальные, безболезненные, плотные, диаметром более 2 см, сочетание с регионарной лимфаденопатией	Мягкотканные саркомы
Пальпируемые образования в брюшной полости	Любые объемные образования в брюшной полости крайне подозрительны на опухоль (у новорожденных пальпируемое объемное образование в брюшной полости может быть кровоизлиянием в надпочечник), особенно в сочетании с тошнотой, рвотой, болями в животе, запорами, артериальной гипертензией, гематурией	Нейробластома, нефробластома, лимфома, опухоли печени, опухоль яичников
Гепатоспленомегалия	Исключить злокачественное новообразование даже при отсутствии симптомов	Опухоль печени (типично для младенцев), лимфома, лейкозы
Энурез, задержка мочи	Неожиданно возникшие, сочетание с объемными образованиями в брюшной полости, неврологическими знаками	Нейробластома, опухоли позвоночника и спинного мозга, опухоли органов малого таза
Увеличение в размере мошонки, объемные образования в мошонке	Остро (быстро) возникшие, правостороннее варикоцеле	Герминогенные опухоли, лейкозы, мягкотканные саркомы, опухоли печени, лимфомы, саркома

Таблица 3. Рекомендации по обследованию ребенка на первом врачебном этапе при подозрении на злокачественное новообразование

Симптоматика (любое сочетание)	Первоочередные диагностические вмешательства
Персистирующая лихорадка, лихорадка неясного генеза, бледность, геморрагический синдром, гематоспленомегалия, лимфаденопатия	Общий анализ крови, показатели свертываемости крови, ЛДГ
Лимфаденопатия (диаметр узла более 2 см) длительность более 4–6 нед., не отвечающая на антибиотики, лихорадка (или без лихорадки), ночные поты, потеря массы тела, гепатоспленомегалия, одышка, битональный кашель	Общий анализ крови, ЛДГ, рентгенография грудной клетки, УЗИ лимфоузлов (определить размеры, кровоток, сохранность формы лимфоузла)
Неожиданно возникшие головные боли или изменение уже бывших головных болей, персистирующая цефалгия, боли в затылке, анорексия, тошнота, рвота, нарушение сна, заторможенность, изменение личности	Исключить синусит, мигрень, нарушение зрения, головные боли напряженного типа. По результатам обследования у невролога – нейровизуализация
Любые объемные образования в брюшной полости, гепатоспленомегалия, анорексия, рвота, лихорадка, боли в животе	Ультразвуковое исследование
Боли в костях персистирующие, нарушающие сон, не отвечающие на нестероидные противовоспалительные препараты, увеличение конечности в объеме	Рентгенография в 2 проекциях, С-реактивный белок, общий анализ крови
Персистирующие боли в позвоночнике (особенно если ребенок младше 5 лет), неврологические знаки	Общий анализ крови, С-реактивный белок, рентгенография позвоночника
Любое пальпируемое образование в мягких тканях, безболезненное (особенно при диаметре более 2 см)	Ультразвуковое исследование (с доплерографией), при показаниях – МРТ

относятся нейрофиброматоз, болезнь Гиппель – Линдау, множественная эндокринная дисплазия, ретинобластома, семейный аденоматозный полипоз кишечника, ювенильный полипоз кишечника, синдром Ли – Фраумени. Риск злокачественных новообразований выше у детей и подростков:

- страдающих некоторыми генетическими синдромами;
- иммунодефицитами;
- с семейными формами рака; сиблинги в близнецовых парах, в которых один из детей страдает злокачественным новообразованием;
- леченных по поводу злокачественных новообразований;
- перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов;
- подвергавшихся ионизированному облучению (*табл. 6*).

Многие опухоли гормонально активны и могут симулировать эндокринные заболевания: несахарный диабет, преждевременное половое созревание, задержку полового созревания. Нарушения пубертата могут быть вызваны гормонально активными герминогенными опухолями или внутричерепными опухолями с гипопитуитаризмом

Отдельного обсуждения требует взаимосвязь инфекции и ЗН. 23% всех случаев ЗН в развивающихся странах и 8% в развитых обусловлены инфекцией [13].

Подавление иммунного контроля на фоне ВИЧ-инфекции или у пациентов после трансплантации, хроническое воспаление при персистировании инфекции

Таблица 4. Эндокринные нарушения и наиболее вероятные злокачественные новообразования

Эндокринопатии	Наиболее вероятные опухоли
Отставание в росте	Герминома, гистиоцитоз, краниофарингиома, супраселлюлярные опухоли гипофиза
Несахарный диабет	Герминома, гистиоцитоз, краниофарингиома, супраселлюлярные опухоли гипофиза или гипоталамуса
Преждевременное половое созревание	Опухоли центральной нервной системы, надпочечников; герминогенные опухоли, продуцирующие хорионический гонадотропин
Задержка полового развития	Опухоли гипофиза

ведут к резкому возрастанию риска заболевания опухолями. Существует определенная избирательность в связях между инфекцией и характером опухоли. Например, число случаев опухолей неинфекционной природы у ВИЧ-положительных немногим выше, чем у ВИЧ-отрицательных. Но среди ВИЧ-положительных в 37,7 раза чаще встречаются плоскоклеточный рак анального отверстия, лимфома Ходжкина, рак кожи, рак легкого [14]. 75% случаев рака желудка в развивающихся странах и 60% в развитых являются результатом персистенции *H. pylori* с метаплазией эпителия желудка [15]. Хроническая инфекция вирусами гепатитов В или С через стадию цирроза ведет к раку печени. Инфицирование вирусом папилломы человека или Эпштейна – Барр завершается переносом в клетки хозяина онкогенов из генома вируса, что и стимулирует онкогенез с

развитием в первом случае рака аногенитальной зоны и ротоглотки, а во втором – лимфом или назофарингеальной карциномы [16].

***Helicobacter pylori*, рак и лимфома желудка**. От 60 до 75% всех случаев рака желудка связаны с *H. pylori*. Этот же возбудитель ответственен за развитие слизисто-ассоциированной лимфомы кишечника (MALT) [17]. Распространенность *H. Pylori*-инфекции в России составляет 90% у взрослых и 70% у подростков, причем этническая принадлежность не определяет степень инфицированности [18, 19]. Первая встреча с указанным возбудителем происходит, как правило, в детстве.

Вирусы гепатитов В, С и гепатоцеллюлярный рак. Несмотря на вакцинацию от гепатита В, распространенность хронических гепатитов В и С остается высокой. Хроническая инфекция вирусом гепатита В увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 20 раз.

Вирус Эпштейна – Барр длительное время считался ответственным за инфекционный мононуклеоз. Этот же вирус ответственен за 20–40% всех случаев лимфомы

Таблица 5. Наиболее вероятные паранеопластические синдромы при злокачественных новообразованиях у детей и подростков

Паранеопластические синдромы или симптомы	Манифестация	Наиболее вероятные опухоли
Синдром избыточной секреции катехоламинов	Приступы потливости, приливы, сердцебиение, повышение артериального давления, экскреция ванилинминдальной кислоты	Нейробластома
Гиперкальциемия	Слабость, полидипсия, полиурия, тошнота, рвота, повышение АД, лабораторные находки	Лейкозы, опухоль Вильмса, феохромоцитома (множественный эндокринный аденоматоз II типа)
Артериальная гипертензия, синдром Кушинга, эритроцитоз, симптоматика болезни Вилебрандта		Опухоль Вильмса
Упорная водянистая диарея	Гиперсекреция вазоактивного интестинального пептида	Нейробластома
Остеопороз	Боли в костях, характерная рентгенологическая картина	Гепатобластома
Ревматические синдромы	Боли в мышцах, лихорадка, артрит, феномены «часовых стекол и барабанных палочек», эритема кожи	Лейкозы, нейробластома, лимфома, саркома Эвинга, мелкоклеточный рак легкого
Опсо-миоклонус (редкое состояние)	«Синдром танцующих глаз, танцующих ног»	Нейробластома

Таблица 6. Генетические синдромы, ассоциирующиеся со злокачественными новообразованиями

Синдромы	Вероятные злокачественные новообразования
Синдромы со сниженной репаративностью ДНК (атаксия-телеангиоэктазия, анемия Фанкони, синдром Блума)	Лейкозы, лимфома, миелодиспластический синдром, опухоль Вильмса, опухоль печени, карциномы желудка, толстой кишки, молочной железы
Дени – Драша синдром (сочетание опухоли Вильмса, врожденной нефропатии, интерсексуальный фенотип), мутация гена-супрессора опухоли Вильмса (WT-1). Возможна полная триада или сочетания опухоли Вильмса и интерсексуального фенотипа	Опухоль Вильмса
Синдром Дауна	Лейкозы
Семейная ретинобластома	Ретинобластома, остеосаркома
Семейный полипоз кишечника	Опухоли кишечника, гепатобластома, медуллобластома
Видемана – Беквита синдром (гемигипертрофия)	Опухоль Вильмса, гепатобластома
Синдромы первичного иммунодефицита (особенно тяжелый комбинированный иммунодефицит, Вискотта – Олдрича синдром)	Лейкозы, неходжкинская лимфома
Ли – Фраумени синдром (мутация гена TP-53, супрессора опухолей, отвечающего за фактор транскрипции p53)	У детей в возрасте до 10 лет – мягкотканные саркомы, опухоли мозга, надпочечников. У подростков – остеосаркомы
Нейрокутанные синдромы (нейрофиброматоз, туберозный склероз, болезнь Гиппель – Линдау)	Глиомы, опухоли оболочек периферических нервов, нейрофибромы, нейрофибросаркомы, лейкозы, опухоль Вильмса, опухоли мозга
Синдром Тернера	Гонадобластомы
WAGR-синдром (аниридия, аномалии мочеполового тракта, задержка умственного развития). Потеря части короткого плеча 11 хромосомы	Опухоль Вильмса (более 1/3 носителей WAGR-синдрома)
Пигментная ксеродерма, альбинизм	Рак кожи, меланома

Ходжкина (лимфогранулематоза), а также за назофарингеальную карциному и лимфому Беркита. Обсуждается связь этого вируса с раком молочной железы [20, 21].

Вирус герпеса 8-го типа, как и вирус Эпштейна – Барр, относится к γ-герпес-вирусам и считается причиной развития саркомы Капоши, редкого вида опухоли, происходящей из стенок кровеносных сосудов. До эпидемии СПИДа саркома Капоши была известна у стариков и иммунокомпрометированных пациентов.

Вирус папилломы человека ответственен за развитие 100% случаев рака шейки матки, 90% – анального рака, 40% случаев рака вульвы, влагалища и полового члена, 12% – орофарингеального, 3% – полости рта [22].

Список инфекций, способствующих онкогенезу, значительно больше. Известна связь между шистосомиазом и раком желчного пузыря, вирусом HMRV и раком простаты, *Mycobacterium ulcerans* (язва Бурулли) и плоскоклеточным раком кожи [23].

Заключение. Биология злокачественных новообразований и их структура у детей принципиально отличаются от взрослых. Если у взрослых можно говорить о профилактике некоторых форм рака (например, отказ от курения как профилактика рака легкого), то разговоры о профилактике опухолей у детей и подростков крайне сомнительны. Проводить скрининговые исследования с целью ранней диагностики опухолей у детей абсолютно нецелесообразно. Поэтому так важно знать о первых проявлениях онкологических заболеваний, проонкологических генетических синдромах.

Подавление иммунного контроля на фоне ВИЧ-инфекции или у пациентов после трансплантации, хроническое воспаление при персистировании инфекции ведут к резкому возрастанию риска заболевания опухолями

Онкологическая настороженность педиатров должна проявляться прежде всего по отношению к детям, уже леченным по поводу злокачественных новообразований, перенесшим трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов, с первичными и вторичным иммунодефицитами, получавшим цитотоксическую и радиотерапию, с ранее обсуждаемыми генетическими синдромами, матери которых страдали раком молочной железы в возрасте до 25 лет или с наличием родственников первой степени родства, страдавших любыми формами рака в возрасте до 45 лет. Длительная персистенция некоторых инфекционных агентов может привести к инициализации опухолевого роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М. Эпидемиология злокачественных заболеваний у детей в России. *Онкопедиатрия*, 2014, 1: 7-12.
2. Современные аспекты онкологической помощи детям Российской Федерации. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. НИИ детской онкологии. vsem-mirom.narod.ru/krizis/bond.ppt.
3. Fragkandrea I, Nixon J, Panagopoulou P. Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition. *Am Family Physician*, 2013, 88 (3): 185-192.
4. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. (ред.). Гематология/онкология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004, IV.
5. Hartmann J, Lorch A. Solide Tumoren bei jungen Patienten. *Onkologie*, 2011, 34 (suppl. 5): 12-16.
6. Borchmann P, Gükbuget N, Wulf G, Trümper L. Lymphatische Neoplasien bei jungen Patienten. *Onkologie,* 2011, 34 (suppl 5): 6-11.
7. Thulesius H, Pola J, Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies – a population-based study. *Acta Oncol*, 2000, 39 (7): 873-876.
8. Loh A, Ha C, Chua J et al. Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31 (10): 734-738.
9. Ahrensberg J, Olesen F, Hansen R et al. Childhood cancer and factors related to prolonget diagnostic intervals: a Danish population based study. *BJC*, 2013, 108 (6): 1280-1287.
10. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. Endocrine symptoms as the initial manifestation of Wilson's disease. *Yale J Biol Med*, 2012, 85 (2): 249-254.
11. Ferri F. Ferri's Clinical adviser. Philadelphia, Mosby, 2015, 885-886 e1.
12. Lindor N, McMarter M, Lindor C, Green M. Concise handbook of familiar cancer susceptibility syndromes. 2-nd Ed. *J. Nat. Cancer Inst. Monographs*, 2008, (38): 1-93.
13. World Cancer Report. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/.
14. Silverberg M, Chao C, Leyden W et al. ВИЧ-инфекция и риск развития злокачественных новообразований с установленной инфекционной этиологией и без таковой. *AIDS (русское издание)*, 2009, 2 (4): 314-322.
15. Parkin D. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer,* 2006, (118): 3030-3044.
16. Siegenthaler W. (Hrsg.) Differentialdiagnose innerer Krankheiten. – 18. neubearbeitete Auflage. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.
17. Frazer I, Lowy D, Schiller J. Prevention of cancer through immunization: prospects and challenges for the 21st century. *Eur J Immun*, 2007, (37): Suppl. 1: 148-155.
18. Вавилова А.М., Ильина Н.А., Нечаева И.А. Распространенность Helicobacter pylori-инфекции у подростков и возможности повышения эффективности ее лечения. *Вопр. совр. пед*., 2007, (5): 53-56.
19. Цуканов В.В., Хоменко О.В., Рисавичева О.С. и соавт. Распространённость *Helicobacter pylori* и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2009, (3): 38-41.
20. Cickusic E, Mustedanagic-Mujanovic C, Jljazovic E et al. Association of Hodgkin lymphoma with Epstein-Barr virus infection. *Bosn. J. Basic Med Sc*, 2007, (7): 58-65.
21. Glaser S, Hsu J, Gully M. Epstein-Barr virus infection and breast cancer: state of evidence for viral carcinogenesis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2004, (13): 688-697.
22. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV) and HPV vaccines. WHO, Geneva. WHO/RHR/0814, 2007
23. Frimpong-Boateng K. Infectious Disease and Cancer in Africa. A medical and Demographical Reality. Global Health Mol Med. Hannover, 2010: 1-12. http://www.ourcommonfuture.de/fileadmin/user_upload/dateien/Reden/Frimbong_Boateng.pdf.