

УДК:616.155.392-0.36.11

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ И НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ С ЗАТЯЖНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ****PROGNOSTIC VALUE OF INDEXES OF PERMEABILITY OF BLOOD-BRAIN BARRIER OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND RECURRENT NEUROLEUKEMIA IN CHILDREN****И.А. Джаныбекова  
I.A. Djanybekova***Кыргызская государственная медицинская академия  
Кыргызстан, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92**Kyrgyz State Medical Academy  
Kyrgyzstan, 720020, Bishkek, Achunbaeva St., 92**E-mail: indirad8@mail.ru*

*Ключевые слова:* гематоэнцефалический барьер, цереброспинальная жидкость, острая лимфобластная лейкемия, нейролейкемия, дети.

*Key words:* blood-brain barrier, cerebrospinal fluid, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukemia, children.

*Аннотация.* Применявшаяся нами методика исследования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и спинномозговой жидкости (СМЖ) оказалась равноценной исследованиям с радиоактивными веществами и нейронспецифическими белками. Врожденный дискератоз определяет высокий риск острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и ЦНС-Лейкемии (ЦНСЛ), предрасполагает к затяжному и клиническому ЦНСЛ. Различные варианты клинической нейролейкемии (НЛ) отличались по исследованным показателям (концентрации общего белка, альбумина и глобулинов, суммарного  $\alpha$ -аминоазота) и отдельным нейроактивным аминокислотам (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамин-Глу) в СМЖ и сыворотке (S) крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период, ремиссия, КМ-рецидив и развившейся ЦНСЛ, доклинический и клинический варианты НЛ (СТ-ЦНС-3), инициальная НЛ у детей (СТ-ЦНС-6) на основании определения концентрационных градиентов (КпГр) СМЖ/ S для альбумина, суммарного  $\alpha$ -аминоазота, глутаминовой кислоты и глутамин в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС-3, СТ-ЦНС-6) у детей. Цитоз не всегда был показательным в отношении клиники и дальнейшего течения заболевания. Протокольная терапия показала лучшие результаты, как близкие, так и отдаленные, т.е. СМЖ санировалась быстро, встречаемость НЛ составила только 2.4%, что сопоставимо с данными оригинальных немецких протоколов (Рt). Интратекальная терапия 3-х компонентная (ТТТ), усиленная в острый период и в период консолидации показала лучшие исходы. За лейкемизацию ЦНС при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания по определявшимся показателям СМЖ более показательна и надежна N-ацетилнейраминаовая кислота (НАНК). Исследование коэффициентов проницаемости ГЭБ при ОЛЛ и нейролейкемии у детей показало их прогностическую значимость. Так, при НЛ с затяжным течением коэффициенты проницаемости не возвращаются к исходным величинам на фоне лечения

*Resume.* Our investigation method of blood-brain barrier (BBB) and cerebrospinal fluid (CSF) has been an equivalent research with radioactive nuclide and neurospecific proteins. Congenital dyskeratosis determines a high risk of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and neuroleukemia (NL), predisposes to a recurrent and clinical NL. Various variants of clinical NL differed in the researched parameters (concentrations of total protein, of albumin and globulines, of summary  $\alpha$ -aminonitrogen) and neuroactive aminoacids (glutamic acid, glutamine and Glu-glutamine) in cerebrospinal fluid and serum of blood during ALL (status CNS-1): acute period, remission, recurrence and CNS leukemia, (CNSL) or /NL: preclinical and clinical variants NL (CNS-3), initial NL in children (CNS-6). Based on the determination of the concentrations gradients CSF/S for albumin, summary  $\alpha$ -aminonitrogen, glutamic acid, glutamine in ALL,NL. Cytosis was not always indicative for the clinic and the further course of the disease. The protocol therapy has shown better results as near than far, i.e. CSF has been sanified quickly, the occurrence of NL was only 2.4% as in the original Germany's Protocol. The intrathecal therapy with 3 components (TIT), intensified in the acute period and of the consolidation, has shown best outcomes. For the leukemisation of the CNS during ALL and NL in the dynamic of the disease according to the identifying indicators of CSF the most indicative and reliable is NANA. The investigation of the permeability coefficients of BBB for children with ALL and NL show their prognostic value. So for a neuroleukemia with a prolonged course the permeability coefficients do not return to the previous values during the treatment.

**Введение**

Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) – на сегодня самое распространенное детское злокачественное новообразование кроветворной системы (25% – встречаемость среди всех опухолей и



75% – от всех гемобластозов у детей), причем со значительным уровнем летальности среди больных детей [Румянцев, 2015]. 30–40 случаев на 1 млн. населения в год – такая заболеваемость ОЛЛ в настоящее время. [Румянцева, 2011] Современное протокольное (Pt) лечение позволило добиться высоких результатов выживаемости, сопоставимых с данными зарубежных исследований. Ключевое значение оккультной нейрорлейкемии (НЛ/ЦНСЛ) – ОНЛ у детей позволило подойти к этой проблеме более внимательно. Так как НЛ, как считается на сегодня, имеется у каждого пациента, обуславливая развитие рецидивов, как ОЛЛ, так и НЛ, поэтому рассчитываются риск-фактор, группы риска, риски рецидивов ОЛЛ и НЛ, кумулятивные риски, в том числе и для нейрорецидивов (cumulative incidence of relapse CIR-NL). [Shrappe, 2004, Рогачева, 2007]. Профилактика НЛ улучшается благодаря ее интенсификации интратекальным (ИТ) введением препаратов в остром периоде (ОП), консолидации и на протяжении 1 года лечения, что позволило не применять в большинстве случаев краниальное облучение (КО), которое имеет много неблагоприятных последствий. Более 70% стала выживаемость детей в России благодаря применению Pt ALL-MB-2002, 2008 и др. Дальнейший анализ прогностических факторов (ПФ) позволил выявить подгруппы внутри основных групп риска. Многие ПФ не оправдали себя, как иммунофенотип, однако спленомегалия стала одним из ведущих ПФ на сегодня [Karachunsiy et al., 2015].

Таким образом, для оптимизации лечения и повышения выживаемости детей возможно нужны дополнительные мини-стратификационные критерии, в том числе и ЦСЖ.

### Цель

Цель исследования – изучение и оценка коэффициентов проницаемости гематоэнцефалического барьера (КПГЭБ) при ОЛЛ и НЛ у детей в динамике наблюдения и определение их прогностической значимости при затяжном течении (ЗТ) ЦНСЛ.

Задачи исследования:

1. Изучить концентрации общего белка (ОБ), альбумина (А) и глобулинов (Гб), суммарного  $\alpha$ -аминоазота (Ам) и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамин-Глу) в ЦСЖ и сыворотке (S) крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период (ОП), ремиссия (Рм), КМ-рецидив -КМРц) и развившейся ЦНСЛ, доклинический ДНЛ и клинический КНЛ варианты НЛ (СТ-ЦНС-3), ИНЛ – инициальной НЛ у детей (СТ-ЦНС-6).
2. На основании определения концентрационных градиентов (КцГр) ЦСЖ/S для альбумина, суммарного  $\alpha$ -аминоазота, глутаминовой кислоты и глутамин в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1: ОП, Рм, Рц) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС-3: ДНЛ, КНЛ, СТ-ЦНС-6: ИНЛ) у детей:
  - оценить проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ);
  - оценить динамику проницаемости ГЭБ в различные периоды ОЛЛ и при осложнении НЛ у пациентов с НЛ с исходом в ремиссию, с затяжным течением НЛ, с летальным исходом НЛ. Оценить значимость этих показателей в ранней диагностике и прогнозе НЛ;
  - сравнить концентрации исследованных показателей (ИП) при различных вариантах КНЛ;
  - сравнить концентрации ИП при различных цитозах НЛ, при различных видах терапии ОЛЛ, эффективность интратекальной терапии (ИТТ).
3. Сравнить и оценить лейкоцитизацию ЦНС при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания по определенным БХ ИП ЦСЖ.
4. Изучить и определить возможные границы ЦСЖ-параметров для оценки состояния ремиссии при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания.
5. Сравнить и оценить применявшуюся нами методику исследования ГЭБ и ЦСЖ с исследованиями, использовавшими радиоактивные элементы и нейронспецифические белки (НСБ).
6. Оценить практикующуюся стратификацию на группы риска согласно оригинальным немецким протоколам и необходимость и возможность проведения текущей мини-стратификации по данным ЦСЖ и ГЭБ.

### Материалы и методы исследования

В представленной работе проанализированы 103 пациента с ОЛЛ и НЛ (в возрасте от 3 до 18 лет), которым проведена германская Pt терапия ВФМ и стандартные курсы полихимиотерапии (СПХТ) в НЦЗД РАМН. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в клинике и на настоящее исследование получено.

В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с ремиссией ОЛЛ и НЛ. В процессе наблюдения дети переходили из одной группы в другие по мере протекания заболевания. НЛ наблюдалась нами с разделением по вариантам: ИНЛ, ДНЛ, КНЛ. Пациенты на Pt ВФМ-лечении распределялись по статусу ЦНС: ЦНС-1 (ОП, Рм, Рц); при НЛ – ЦНС-3 (ДНЛ, КНЛ); ЦНС-6 (ИНЛ у детей со-

гласно критериям немецкого оригинального Pt) и на три группы риска: 1 группа – стандартного риска (SRG); 2 – промежуточного риска (ImRG); 3 – высокого риска (HRG).

Биохимические (БХ) методы исследования. Были изучены концентрации (Кц) общего белка (ОБ), альбумина (А), глобулинов (Гб),  $\alpha$ -аминоазота ( $\alpha$ -Ам), глутаминовой кислоты (ГлуК) и глутамина (Глу) в ЦСЖ и сыворотке (S) крови, N-ацетилнейраминовой кислоты (НАНК) в ЦСЖ. Проницаемость ГЭБ оценивалась нами на основании вычисления концентрационных градиентов (КцГр) ЦСЖ/S для А (КА), К  $\alpha$ -Ам, КГлуК и КГлу. Реактивы использовались фирмы Berhinger (ФРГ), Sigma (США). Определения проведены на спектрофотометре «Atom» (Швеция), СФ-15а (Россия).

ЦСЖ брали у больных во время проведения контрольных люмбальных пункций (LP), одновременно интратекально вводили препараты: 1 – метотрексат (МТХ) или в сочетании 2 – МТХ и цитозин-арабинозид-ага-С или 3 – плюс преднизолон (ПРЕД) с профилактической и лечебной целью. Венозную кровь брали натощак в день проведения LP из крупных магистральных сосудов или из катетера в подключичной вене перед введением препаратов.

Все определения проводились как минимум в трех параллельных пробах, а средние значения были использованы для статистической обработки результатов. Определение каждого БХ показателя проведено в динамике заболевания: в разные периоды ОЛЛ от 1 до 5 раз, при осложнении ОЛЛ НЛ – от 1 до 12 раз (1621 образец ЦСЖ, 834 образец S – всего 2455 образца).

Оценка всех полученных результатов проведена в сравнении с группой детей с ОЛЛ, находящихся в Рм, а также с нормативами, принятыми в литературе для здоровых детей. При проведении каждой серии исследований использованы контрольные сыворотки (Precinorm S, Precinorm G, Precinorm U – Berhinger, ФРГ). Все результаты обработаны статистически на компьютере пакетом программ «Statistica».

### Результаты и их обсуждение

У больных детей с затяжным течением НЛ динамика коэффициента проницаемости для КА имела ремиттирующий характер. Динамика КА у этих больных представлена на рис. 1–3. Для иллюстрации наших наблюдений мы приводим историю болезни (ИБ) ребенка К-ш Р. №1367/91 8 лет, у которого развился клинический вариант НЛ, принявшей затяжное, ремиттирующее течение.

Выписка из ИБ больного К.Р., 8 лет. Ребенок поступил в клинику впервые в остром периоде заболевания с жалобами на увеличение шейных лимфоузлов, синяки на теле. Считается больным, когда на фоне ОРВИ родители отметили увеличение околушных лимфоузлов. При обследовании по месту жительства была заподозрена острая лейкемия. При обследовании в НЦЗД РАМН диагноз был подтвержден при клиническом и иммунологическом исследовании. Отмечался синдром Микулича, при рентгенологическом (R)-исследовании наблюдалось увеличение лимфоузлов средостения. При исследовании периферической крови был обнаружен гиперлейкоцитоз. При иммунологическом исследовании выявлен Т-ОЛЛ. Проводилась индукционная терапия по схеме, принятой в НЦЗД РАМН, достигнута полная ремиссия (ПР).

Однако через 9 месяцев у ребенка развился 1-й рецидив ДНЛ. При исследовании ЦСЖ цитоз в динамике имел следующие величины 355-7-3 кл/мм<sup>3</sup>. Видно, что произошла быстрая санация ликвора. Лечение НЛ проводилось эндолумбальным введением двух препаратов – МТХ и ага-С – в возрастной дозировке. По поводу ОЛЛ проводился курс реиндукции. Ребенок был выписан домой на поддерживающую терапию.

За время пребывания дома в течение 2 мес. у ребенка периодически отмечалась головная боль (ГБ), рвота (Рв). При контрольной госпитализации у ребенка был выявлен 2-й рецидив НЛ с проявлениями неврологической симптоматики в виде альтернирующего синдрома (АльтСм). Было проведено 4 LP с диагностической и лечебной целью. Цитоз составил в динамике 672-5-1-3 кл/мм<sup>3</sup>, то есть произошла вновь быстрая санация ликвора. Однако проявления Альт Сма в клинической картине НЛ оставались, в связи с чем ребенку была назначена неспецифическая нейротропная терапия. На фоне поддерживающего лечения ОЛЛ появились признаки цитостатической (ЦС) интоксикации, Рв, алопеция, появились нарушения психики в виде напряженности, страха, периодически ступорозного состояния, псевдогаллюцинаторного синдрома. Ребенок был проконсультирован психиатром, который выявил неврозоподобный синдром у аутичной личности на фоне органического поражения ЦНС. Ребенок начал принимать этаперазин с циклодолом с положительным эффектом.

Однако через 3 мес. в домашних условиях ребенка вновь стала беспокоить ГБ, Рв, повторились приступы немотивированного страха, заторможенность, по поводу чего снова начали принимать этаперазин. Через 5 мес. усилилась ГБ, вновь появились повторная Рв, гипертермия и нарушение зрения в правом глазу. Консультация окулиста не выявила патологии на глазном дне. Проводилось лечение основного заболевания с проведением химиотерапии НЛ эндолумбальными введениями комбинации двух препаратов. Была отмечена тенденция к положительной динамике развившейся НЛ на фоне сохранявшейся ремиссии ОЛЛ. У ребенка был еще выявлен врожденный дискератоз (ВДК), что и объясняет необычное течение ОЛЛ и НЛ [Ершов и др., 2014]. Еще через 3 мес. развился левосторонний гемисиндром.

Наблюдение за динамикой КА показало, что течение НЛ имело затяжной, ремиттирующий характер с очень высокими БХ показателями ЦСЖ. Клиническое течение НЛ характеризовалось нарастанием неврологической симптоматики.

Можно полагать, что значения коэффициента альбумина 38.7 и 11.4 соответствуют подострым периодам НЛ, о чем свидетельствует и динамика клинической симптоматики. Так, еще до поступления в клинику у ребенка началось обострение заболевания НЛ, и мать в домашних условиях начинала давать ему лекарственные препараты.

Кроме этого следует отметить, что ИБ этого ребенка приведена нами в качестве примера своеобразно развившейся клинической симптоматики. Сомнений в лейкоцитарной инфильтрации ЦНС не возникало, так как клиническая неврологическая симптоматика сопровождалась параллельным увеличением цитоза в ЦСЖ и имела тенденцию к прогрессированию. Однако не исключено, что резко увеличенные значения КА подчиняются другим закономерностям в отличие от низких величин. Возможно, этот случай представляет исключение и требует дополнительного наблюдения.

Так как у ребенка имелся ВДК, можно предполагать у него наличие дефекта фермента теломеразы, преждевременный апоптоз и, как следствие этого, недостаточность КМ. Пациенты с ВДК составляют группу высокого риска по развитию лейкемии. Описаний подобных зависимостей в доступной нам литературе не встретилось. Представляем еще подобные графические примеры больных К-в и К-а с затяжным течением НЛ. (рис. 2-3).

НЛ с затяжным течением свидетельствует об оккультном течении ЦНС-лейкемии [Рогачева, 2007]. Возможно, данный вариант течения НЛ нуждается в интенсификации проводимой интратекальной терапии за счет учащения введения препаратов в спинномозговой канал и применения ТПТ в более ранние сроки наблюдения и лечения. Согласно литературным данным, период консолидации с этими ЦНС-направленными терапевтическими опциями значительно улучшает показатели CIR-NL – кумулятивных рисков развития НЛ, общую и 5-летнюю выживаемость, общий прогноз ОЛЛ [Karachunsiy et al., 2015].



Рис. 1. Динамика коэффициента проницаемости альбумина ГЭБ и ЦСЖ при нейролейкемии с затяжным течением у ребенка К-ш, №LP – порядковый номер люмбальной пункции

Fig. 1. Dynamics of Albumin's index of permeability of blood-brain barrier and CSF during recurrent neuroleukemia in child K-v, №LP – number lumbar puncture



Рис. 2. Динамика коэффициента проницаемости альбумина ГЭБ и ЦСЖ при нейролейкемии с затыжным течением у ребенка К-в, №LP – порядковый номер люмбальной пункции  
 Fig. 2. Dynamics of Albumin's index of permeability of blood-brain barrier and CSF during recurrent neuroleukemia in child K-v, , №LP – number lumbar puncture

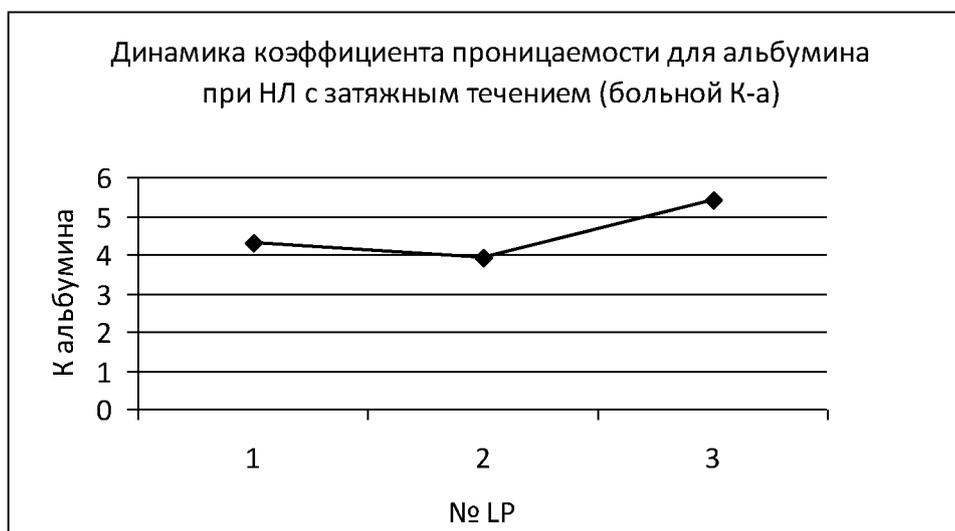


Рис. 3. Динамика коэффициента проницаемости альбумина ГЭБ и ЦСЖ при нейролейкемии с затыжным течением у ребенка К-ш, №LP – порядковый номер люмбальной пункции  
 Fig. 3. Dynamics of Albumin's index of permeability of blood-brain barrier and CSF during recurrent neuroleukemia in child K-a, №LP – number lumbar puncture

### Выводы

1. ВДК определяет высокий риск ОЛЛ и ЦНСЛ, предрасполагает к затыжному и клиническому ЦНСЛ.
2. Ремиттирующий характер ЦНСЛ может иметь неблагоприятный прогноз. Ранняя профилактика и лечение ЦНСЛ позволит купировать явления ОНЛ, ДНЛ, КНЛ.
3. ИП были повышенными во все периоды ОЛЛ, особенно ОП, Рц. Более высокие величины отмечались при НЛ (в возрастающем порядке: ДНЛ, КНЛ, ИНЛ. Максимальные пики ИП были выявлены у отдельных больных при ДНЛ, КНЛ, но у всех при ИНЛ.
4. КцГр позволили оценить проницаемость ГЭБ на протяжении всего заболевания ОЛЛ и НЛ: она оказалась повышенной во все периоды ОЛЛ для малых молекул, как аминокислоты, но более выражено при НЛ – для крупных молекул, таких, как А.
5. Динамика проницаемости ГЭБ также оказалась различной при разных течениях НЛ: при ЗТ она имела ундулирующий или ремиттирующий характер.
6. Различные варианты КНЛ отличались по ИП по тяжести и выраженности клинической картины НЛ.



7. Цитоз не всегда был показательным в отношении клиники и дальнейшего течения заболевания.

8. Рт терапия показала лучшие результаты, как близкие, так и отдаленные, т.е. ЦСЖ санировалась быстро, встречаемость НЛ составила только 2.4%, что сопоставимо с данными оригинальных немецких Рт.

9. ИТГ 3-х компонентная (ТИТ), усиленная в ОП и консолидации показала прекрасные исходы.

10. За лейкемизацию ЦНС при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания по определявшимся БХ ИП ЦСЖ более показательна и надежна НАНК.

11. Возможные границы ЦСЖ-параметров для оценки состояния ремиссии при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания оказались в пределах нормативов для здоровых детей и согласовывались с литературными данными.

12. Применявшаяся нами методика исследования ГЭБ и ЦСЖ оказалась равноценной исследованиям с радиоактивными веществами и нейронспецифическими белками (НСБ).

13. Используемая стратификация на группы риска, согласно оригинальным немецким Рт, согласно нашим и литературным данным, в том числе и в России, могла бы предполагать дополнительную рабочую (текущую) мини-стратификацию и по данным ЦСЖ и ГЭБ.

### Список литературы References

Румянцев А.Г. 2015. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2: 5–15.

Romiantsev A.G. 2015. Evolucia lechenia ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei: empiricheskie, biologicheskie i organizacionnie aspekty. Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii [Evolution treatment acute lymphoblastic leukemia in children; empiric, biological and organization's aspects], 2: 5–15. (in Russian)

Румянцева Ю.В. 2011. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB-2002: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2011

Romiantseva J.V. 2011. Risk-adaptirovannaya terapiya ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei i podrostkov v issledovanii [Risk-adapting therapy acute lymphoblastic leukemia in children and teenagers in research]. ALL-MB-2002: Abstract. dis. ... doc. med. sciences. M.; 2011. (in Russian)

Рогачева Е.Р. 2007. Оптимизация ЦНС-направленной терапии в программном лечении острого лимфобластного лейкоза у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2007

Rogacheva E.R. 2007. Optimizaciy CNS-napravlennoi terapii v programmnom lechenii ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei [Optimization CNS-target therapy acute lymphoblastic leukemia in children]. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. M.; 2007. (in Russian)

Ершов Н.М., Овсянникова Г.С., Хачатрян Л.Л., Цетлина В.А., Сунцова Е.Н., Байдильдина Д.Д., Татаринова О.С., Горонкова О.В., Шелихова Л.Н., Масчан М.А., Плясунова С.А., Коновалов Д.М., Терешенко Г.В., Сметанина Н.С. 2014. Врожденный дискератоз: анализ клинических случаев. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 6:90-95

Ershov N.M., Ovsynnikova G.S., Chachtryn L.L., Cetlina V.A., Suncova E.N., Baidildina D.D., Tatarinova O.S., Goronkova O.V., Shelichova L.N., Maschan M.A., Plysunova S.A., Konovalov D.M., Tereshenko G.V., Smetanina N.S. 2014. Vrojdennii diskertoz: analiz klinicheskix sluchaev [Congenital dyskeratosis: analysis clinical cases] Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii, 6:90-95. (in Russian)

Shrappe M. 2004. Evolution of BFM trials for childhood acute lymphoblastic leukemia. Ann.Hematol. 83(1): 121–123.

Karachunsiy A., Romiantseva J., Lagoiko S., Buhner C., Tallen G., Aleinikova O. 2015. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB-2002. Leukemia. 10(1038): 63–66.