

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.143-151>
УДК: 615.849:616.8-009



Неврологічні ускладнення променевої терапії: клінічний випадок післяпроменевої мієлопатії

Дубенко О.Є.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4911-5613>, e-mail: olgadubenko05@gmail.com
Кулініч Г.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0636-9621>, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Кульчаєва Т.В.¹, <https://orcid.org/0009-0001-3110-641X>, e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
Москаленко М.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6310-6660>, e-mail: moskalenkomarina67@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Neurological complications of radiation therapy: a clinical case of post-radiation myelopathy

Dubenko O.Ye.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4911-5613>, e-mail: olgadubenko05@gmail.com
Kulinich H.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0636-9621>, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Kulchaeva T.V.¹, <https://orcid.org/0009-0001-3110-641X>, e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
Moskalenko M.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6310-6660>, e-mail: moskalenkomarina67@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

променева терапія, злоякісні новоутворення, центральна нервова система, МРТ-діагностика, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

Дубенко Ольга Євгенівна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділення променевої патології та паліативної медицини;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: olgadubenko05@gmail.com

© Дубенко О.Є., Кулініч Г.В.,
Кульчаєва Т.В., Москаленко М.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Променева терапія є одним із головних методів лікування первинних та вторинних злоякісних новоутворень центральної нервової системи (ЦНС). Променева мієлопатія зустрічається рідко, але може бути руйнівним ускладненням опромінення, що викликає біль, парестезію, порушення чутливості, параліч, синдром Броун–Секара, нетримання кишечника/сечового міхура та визначається як неврологічний сенсорний або моторний дефіцит, спричинений променевою терапією за відсутності прогресування пухлини.

Мета роботи – поширити інформацію серед медичної спільноти про неврологічні ускладнення променевої терапії злоякісних новоутворень з боку центральної нервової системи на прикладі клінічного випадку післяпроменевої мієлопатії.

Матеріали та методи. Клінічне спостереження пацієнтки С., 72 роки, яка проходила обстеження та стаціонарне лікування у відділенні променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Результати та їх обговорення. У хворой на рак грудної залози через 6 років після встановлення діагнозу та лікування відбулось продовження хвороби у вигляді метастатичного ураження хребта, у зв'язку з чим отримала курс променевої терапії на зону 12-го грудного хребця. Через 11 місяців у неї підгостро розвинулася вогнищева неврологічна симптоматика з боку спинного мозку у вигляді повного поперечного ураження і найбільш вираженими порушеннями з боку задніх стовпів у вигляді повної анестезії глибокої чутливості, що відповідало виявленим вогнищам при МРТ обстеженні та співпадало з ділянкою опромінення. Це дозволило розцінити клінічні прояви як відстрочену післяпроменево мієлопатію.

Висновки. Післяпроменево мієлопатія є досить рідкісним, але тяжким ускладненням з боку ЦНС, яка має непередбачуваний перебіг. Лікування променевої мієлопатії може включати стероїди, пентоксифілін і гіпербаричну оксигенацію, але на жаль доказовість ефективності цих методів лікування для усунення наслідків радіаційного ураження невисока.

Для цитування:

Дубенко О.Є., Кулініч Г.В., Кульчаєва Т.В., Москаленко М.В. Неврологічні ускладнення променевої терапії: клінічний випадок післяпроменевої мієлопатії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2025. Т. 33. № 1. С. 143–151. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.143-151>

Key words:

radiation therapy, malignancies, central nervous system, MRI-diagnostics, clinical case.

For correspondence:

Dubenko Olga Yevgenievna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Care;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: olgadubenko05@gmail.com

© *Dubenko O.Ye., Kulinich H.V., Kulchaeva T.V., Moskalenko M.V., 2025*

ABSTRACT

Background. Radiation therapy is one of the main methods of treatment of primary and secondary malignancies of the central nervous system. Radiation myelopathy is a rare but potentially devastating complication of radiation exposure, which causes pain, paresthesia, numbness, paralysis, Brown–Séguard syndrome, bowel/bladder incontinence, and is defined as a neurological sensory or motor deficit caused by radiation therapy in the absence of tumor progression.

Purpose – to spread information among the medical community about the neurological complications of radiation therapy of malignant neoplasms of the central nervous system using the example of a clinical case of post-radiation myelopathy.

Materials and methods. Clinical observation of patient S., 72 years old, who underwent examination and inpatient treatment at the Department of Radiation Pathology and Palliative Care of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Results. In this clinical case, the patient had breast cancer, which progressed 6 years after the diagnosis and treatment in the form of a metastatic lesion of the spine, therefore she received a course of radiation therapy to the area of the 12th thoracic vertebra. After 11 months, she developed subacute focal neurological symptoms of the spinal cord issues in the form of a complete transverse lesion and the most pronounced abnormalities of the posterior columns in the form of complete anesthesia of deep sensitivity, which corresponded to the foci detected during the MRI examination and coincided with the area of irradiation. This made it possible to consider these clinical manifestations as delayed post-radiation myelopathy.

Conclusions. Post-radiation myelopathy is a fairly rare but severe complication of the central nervous system with an unpredictable course. Treatment for radiation myelopathy may include steroids, pentoxifylline, and hyperbaric oxygenation, but unfortunately, evidence of the effectiveness of these treatment methods to eliminate the consequences of radiation damage is not high.

For citation:

Dubenko OYe, Kulinich HV, Kulchaeva TV, Moskalenko MV. Neurological complications of radiation therapy: a clinical case of post-radiation myelopathy. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2025;33(1):143–151. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.143-151>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Визначення факторів прогнозу та індивідуалізованого лікування пізніх променевих ускладнень», номер державної реєстрації: 0118U001712, прикладна, термін виконання 2019–2021 рр., науковий керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Determining prognostic factors and individualized treatment of late radiation complications», registration number: 0118U001712, applied, period for performance: 2019–2021, led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВСТУП

Променева терапія є одним із основних методів лікування первинних та вторинних злоякісних новоутворень центральної нервової системи (ЦНС). Профілактичне опромінення головного мозку або краніоспінальної осі також виконується при ракових захворюваннях зі схильністю до поширення в нервову систему, щоб запобігти розвитку можливих метастазів у головний або спинний мозок. Незважаючи на удосконалення методів планування та проведення променевої терапії, існують неврологічні ускладнення, які можуть виникнути в результаті лікування [1, 2]. Загальновізнано, що сумарна доза опромінення, доза на фракцію, об'єм лікування, викорис-

INTRODUCTION

Radiation therapy is one of the main methods of treatment of primary and secondary malignancies of the central nervous system (CNS). Prophylactic cranial or craniospinal irradiation is also used in cases of cancers that might advance to the nervous system in order to prevent development of metastases to the brain or spinal cord. Despite significant improvement in the field of radiation therapy, there are neurological complications that can develop as a result of the treatment [1, 2]. It is commonly known that the total dose of irradiation, dose per fraction, treatment volume, and age are risk factors of neurological complications. Traditionally, neurological complications are classified based on the

тання хіміомодифікації та вік, є факторами ризику загальних та місцевих, у тому числі неврологічних, ускладнень. Традиційно неврологічні ускладнення класифікують на основі часового зв'язку з опроміненням: гострі (під час опромінення), ранні відстрочені (до 6 місяців після опромінення) та пізні відстрочені (>6 місяців до років після опромінення). Протягом останніх десятиліть все більше привертають увагу клінічні прояви неврологічних ускладнень і спроби звести до мінімуму токсичність, пов'язану з радіацією. До головних неврологічних ускладнень променевої терапії з боку головного мозку відносять гостру променеву енцефалопатію, ранню відстрочену променеву енцефалопатію, псевдопрогресію, радіонекроз. З боку спинного мозку описані рання та пізня відстрочена мієлопатія, спинномозковий крововилив та синдром нижнього мотонейрона [3]. Гостра променева енцефалопатія з'являється протягом двох тижнів після початку променевої терапії головного мозку та іноді через кілька годин після першої фракції. Найбільш поширеними симптомами є сонливість, головний біль, нудота та блювання разом із погіршенням наявних неврологічних розладів. Основним фактором ризику є розмір пухлини та доза на фракцію (зазвичай > 3 Гр/фракція). Стан пацієнта може швидко покращуватись, але можливі також дислокація мозку та смерть. Патофізіологія гострої променевої енцефалопатії може полягати в променево-індукованому порушенні гематоенцефалічного бар'єру та підвищенні внутрішньочерепного тиску. Рання відстрочена променева енцефалопатія починається від двох тижнів до шести місяців після завершення променевої терапії. Патофізіологією, ймовірно, є тимчасова демієлінізація, спричинена порушенням гематоенцефалічного бар'єру та/або олігодендрогліальним ушкодженням. Найпоширенішими симптомами є втома, сонливість, млявість, порушення пам'яті та уваги. Приблизно через 6–12 тижнів після закінчення променевої терапії у пацієнтів може спостерігатися погіршення вже існуючого неврологічного дефіциту, що призводить до підозри на прогресування пухлини. Цей феномен, відомий як «псевдопрогресія», зустрічається приблизно у 30% пацієнтів з гліобластомою, які одночасно отримували темозоломід і променеву терапію. Тим не менш, псевдопрогресія може бути пов'язана з кращою реакцією пухлини на терапію та протягом кількох тижнів або місяців може спостерігатись повільне радіологічне покращення. Пізні ускладнення зазвичай починаються через 6–12 місяців після завершення променевої терапії, але можуть бути відкладені на багато років або навіть десятиліть. Двома основними ускладненнями є радіонекроз і пізня відстрочена променева енцефалопатія. Радіонекроз найчастіше виникає після фокальної променевої терапії метастазів у головний мозок, але також може виникнути у пацієнтів, які отримували променеву терапію екстракраніальних та екстрааксіальних пухлин (рак голови та шиї, остеосаркома черепа), аденоми гіпофіза. Типовим прикладом є двобічний медіальний некроз скроневої частки після променевої терапії пухлин гіпофіза або раку носоглотки. Лікування променевих пошкоджень ЦНС полягає у призначенні кортикостероїдів, гіпербаричної оксигенації, пентоксифіліну, але без чітких

relationship of time with irradiation: acute (during irradiation), early-delayed (up to 6 months after irradiation), and late-delayed (> 6 months after irradiation). Over the last decades, as the effectiveness of anti-tumor therapy has increased, more and more attention has been paid to clinical symptoms of neurological complications and attempts to minimize radiation-induced toxicity. The main neurological complications of radiation therapy of the brain include acute radiation encephalopathy, early-delayed radiation encephalopathy, pseudoprogression, and radionecrosis. As for the complications of the spinal cord, early and late-delayed myelopathy, spinal hemorrhage, and lower motor neuron disorder have been described [3]. Acute radiation encephalopathy appears within 2 weeks of the start of brain radiation therapy and sometimes a few hours after the first fraction. The most common symptoms are drowsiness, headache, nausea, and vomiting together with a worsening of pre-existing neurological disorders. The main risk factor is the size of the tumor and the dose per fraction (usually > 3 Gy/fraction). Patients usually recover quickly although herniation and death have been reported. The pathophysiology of acute radiation encephalopathy might result from radiation-induced blood-brain barrier disruption and a rise in intracranial pressure. Early-delayed radiation encephalopathy starts from 2 weeks to 6 months after completing radiation therapy. The pathophysiology is probably transient demyelination caused by blood-brain barrier disruption and/or oligodendroglial injury. The most common symptoms include fatigue, drowsiness, lethargy, memory and attentional deficits. About 6–12 weeks after the end of radiation therapy, patients may experience worsening of pre-existing neurological disorders, leading to the suspicion of tumor progression. This phenomenon is known as «pseudoprogression» and occurs in up to 30% of patients with glioblastoma treated with concomitant temozolomide and radiotherapy. However, pseudoprogression may be associated with a better tumor response, and slow radiological improvement within a few weeks or months may be observed. Late complications usually start 6–12 months after completing radiation therapy but can be delayed by many years or even decades. The two main complications are radionecrosis and late-delayed radiation encephalopathy. Radionecrosis most commonly follows focal radiation therapy for a brain metastasis but can also occur in patients who have had radiation therapy for extracranial and extraaxial tumors (head and neck cancer, skull osteosarcoma, pituitary adenoma). A typical example is bilateral medial temporal lobe necrosis following radiation therapy for pituitary tumors or nasopharyngeal cancer. There have been attempts to treat the radiation disorders of the CNS with corticosteroids, hyperbaric oxygenation, pentoxifylline, but without clear evidence of efficacy. A recent systematic review concluded that bevacizumab appeared to be an effective treatment for radionecrosis [4].

доказів ефективності. Нещодавній огляд показав ефективність бевацизумабу в лікуванні радіонекрозу [4].

Мета роботи – поширити інформацію серед медичної спільноти про неврологічні ускладнення променевої терапії злоякісних новоутворень з боку центральної нервової системи на прикладі клінічного випадку післяпроменевої мієлопатії.

Objective – to spread information among the medical community about the neurological complications of radiation therapy of malignant neoplasms of the central nervous system using the example of a clinical case of post-radiation myelopathy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Пацієнтка С., 1952 р.н, надійшла на обстеження та стаціонарного лікування у відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» 16.10.2024 р. зі скаргами на слабкість у ногах, зниження чутливості в ногах, відчуття болючих стягувань у м'язах ніг. Скарги на слабкість і оніміння в ногах з'явилися у середині липня 2024 р. та поступово підсилювались. 04.10.2024 р. виникла гостра затримка сечі, у зв'язку з чим встановлений постійний катетер. Із анамнезу відомо, що в березні 2017 року пацієнтці встановлений діагноз – Інфільтруюча карцинома лівої грудної залози T2N0M0, друга клінічна група. В Обласному центрі онкології виконана радикальна мастектомія лівої грудної залози за Маденом, після чого отримувала гормонотерапію інгібіторами ароматази (Летрозол), профілактичне введення бісфосфонатів (золендронова кислота 4 мг в/в). З 2019 р. по 2023 рік перерва в лікуванні. З травня 2023 року по вересень 2024 року продовжила лікування препаратами «Летродей» 2,5 мг внутрішньо та золендронова кислота 4 мг внутрішньовенно. В січні 2023 р. стала відчувати біль у спині, у зв'язку з чим госпіталізована до Обласного центру онкології. При проведенні мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) головного мозку, органів грудної, черевної порожнини та малого таза (05.01.2023 р.) у тілі грудного хребця Th12 виявлений осередок остеолітичної деструкції 16×8 мм, з локальним порушенням кортикального шару (ймовірно вторинного генезу), дифузне зниження денситометричного показника губчатої речовини кісток з локальною імпресією верхньої замикаючої пластини хребця L4. Даних щодо місцевого рецидиву захворювання не виявлено. Повторне обстеження МСКТ (20.06.2023 р.) виявило патологічний перелом тіла Th12 на тлі збільшення об'єму осередка остеолітичної деструкції тіла та дуги Th12 справа до 23×18 мм з інтраспінальним та паравертебральними компонентами (негативна динаміка) (рис. 1).

З 24.08. по 04.09. 2023 р. хворій проведено променеве лікування на грудний відділ хребта (Th12), 11 сеансів за трипольною методикою:

- 1) Поле опромінення Th11-L1, розмір поля 7×9, глибина 8,0, осередкова доза 1,35 Гр;
- 2) Поле опромінення L справа 45°, розмір поля 6×9, глибина 13,0, осередкова доза 0,83 Гр;
- 3) Поле опромінення L зліва 45°, розмір поля 6×9, глибина 13,0, осередкова доза 0,83 Гр.

Сумарна разова доза 3,01 Гр.

Сумарна осередкова доза 33,11 Гр. що ізоєфективно ≈ 41 Гр за показником час-доза-фракціонування.

19.08.2024 року у зв'язку з появою слабкості в ногах хворій виконано магнітно-резонансну томографію (МРТ, 3.0Т, №0830419) хребта. На серії томограм

Patient S., born in 1952, underwent examination and inpatient treatment at the Department of Radiation Pathology and Palliative Care of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» on 16.10.2024. She complained of leg weakness, decreased leg sensitivity, paresthesia, and urinary retention. Leg weakness and numbness appeared in the middle of July 2024 and got more severe over time. On 04.10.2024, acute urinary retention occurred, and for this reason, an undwelling urinary catheter was installed. According to the patient's medical history, in March 2017, she was diagnosed with infiltrating carcinoma of the left breast, T2N0M0, clinical group 2. The patient underwent Madden's radical mastectomy of the left breast in Regional Oncology Center, then she received hormone therapy (Letrozole) and preventive bisphosphonates (zoledronic acid 4 mg IV). There was a treatment break from 2019 to 2023. From May 2023 to September 2024, she continued treatment with «Letroday» 2.5 mg internally and zoledronic acid 4 mg intravenously. In January 2023, the patient started feeling back pain, therefore she was hospitalized to Regional Oncology Center. On 05.01.2023, multispiral computed tomography (MSCT) of the brain, chest, abdomen, and pelvic organs was performed. It showed an area of osteolytic destruction 16×8 mm in the Th12 vertebral body with local disruption of the cortical layer (possibly of secondary genesis), a diffuse decrease in density of cancellous bone with local impression of the upper end-plate of the L4 vertebra. No local recurrences of the disease were found. The follow-up MSCT (20.06.2023) detected a pathological fracture of the Th12 vertebra and an increase in the size of the area of osteolytic destruction of the Th12 vertebral body and arch to 23×18 mm on the right side with intraspinal and paravertebral components (negative progression) (Fig. 1).

From 24.08 to 04.09.2023, the patient received 3-field radiation treatment to the thoracic section of the spine (Th12), consisting of 11 sessions:

- 1) Th11-L1 irradiation field, field size 7×9, depth 8.0, focal dose 1.35 Gy;
- 2) Irradiation field L right 45°, field size 6×9, depth 13.0, focal dose 0.83 Gy;
- 3) Irradiation field L on the left 45°, field size 6×9, depth 13.0, focal dose 0.83 Gy.

The total single dose is 3.01 Gy.

The total focal dose is 33.11 Gy, which is isoeffectively ≈ 41 Gy according to the time-dose-fractionation indicator.

On 19.08.2024, the patient underwent magnetic resonance imaging (MRI, 3.0T, №0830419) of the spine because leg weakness had appeared. The tomographic images of the thoracic spine showed advanced dystrophic changes in the intervertebral discs. Structural changes of

грудного відділу хребта визначаються поширені дистрофічні зміни міжхребцевих дисків. Візуалізуються структурні зміни правої половини тіла та правої дуги хребця Th12 розмірами 17×30×33 мм з незначним зниженням висоти тіла, збереженою трабекулярністю патологічного осередку, гіперінтенсивним мр-сигналом в T2зз. Візуалізується набряк структури спинного мозку від нижнього краю Th9 до епіконусу із незначним потовщенням спинного мозку в структурі двох вогнищ постконтрастного підсилення: на рівні диска Th10-Th11 розмірами 17×7×8 мм, уражує задні стовпи спинного мозку, та на рівні диска Th12-L1 субтотально уражує поперечник спинного мозку із незначним переважанням праворуч, розмірами 12×11×11 мм. Обидва вогнища із кільцеподібним підсиленням мають дещо розмитий контур. Описані вогнища можуть бути зонами постпроменевого некрозу на фоні мієлопатії спинного мозку (відстрочений початок) (рис. 2).

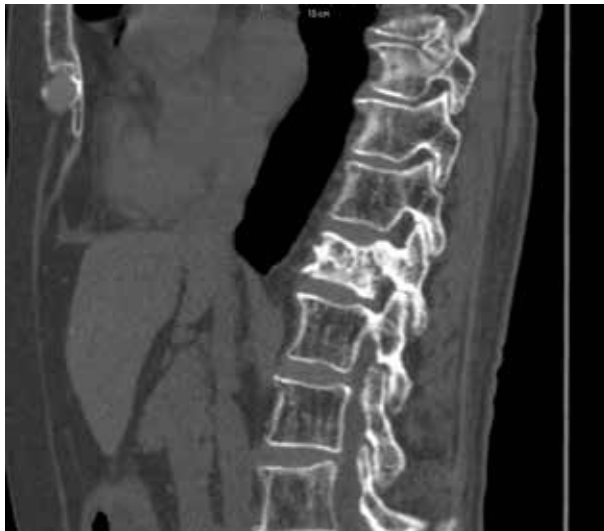


Рис. 1. МСКТ пацієнтки С.: патологічний перелом тіла Th12 хребця внаслідок остеолітичної деструкції тіла та дуги хребця

Fig. 1. MSCT of patient S.: pathological fracture of the Th12 vertebral body caused by the osteolytic destruction of the Th12 vertebral body and arch

Неврологічний статус при надходженні до відділення: свідомість не порушена, черепно-мозкова інервація не змінена, м'язова сила і тонус верхніх кінцівок не змінені, м'язова сила в лівій нозі знижена до трьох балів, в правій – до двох балів, м'язовий тонус у ногах змінений за пірамідним типом, сухожильні рефлексії рук середньої жвавості, симетричні, колінні та ахілові високі, клонуси стоп, підшовенні рефлексії знижені, розгинальні не викликаються; зниження усіх видів чутливості (больової, тактильної, глибокої) за провідниковим типом з рівня L2. Стійка затримка сечі (постійний катетер).

Дані додаткових методів дослідження: у всіх клінічних та біохімічних аналізах крові не визначено клінічно значущих відхилень від норми.

the right side of the Th12 vertebral body and arch with dimensions of 17×30×33 mm were visible. The vertebral body height was slightly decreased, trabecularity of the pathological area was preserved, and hyperintense MR-signal was present on T2-weighted images. In addition, spinal cord edema located between the lower edge of Th9 and the epiconicum with slightly thickened spinal cord in two areas of post-contrast enhancement was visualized: at the Th10-Th11 vertebral level with dimensions of 17×7×8 mm affecting posterior columns of the spinal cord and at the Th12-L1 vertebral level with dimensions of 12×11×11 mm subtotally affecting the spinal cord, with right side being slightly more affected than the left one. Both areas had ring-shaped enhancement and somewhat blurry contour. The described areas can be zones of post-radiation necrosis with myelopathy of the spinal cord (delayed beginning). In the Th6 vertebral body, there was a dorso-basal osteosclerotic area with a diameter of up to 8 mm with post-contrast enhancement, possibly of secondary character (Fig. 2).



Рис. 2. МРТ хребта та спинного мозку хворої С. (T1 та STIR зображення): структурні зміни правої половини тіла та правої дуги хребця Th12 із незначним потовщенням спинного мозку в структурі двох вогнищ постконтрастного підсилення

Fig. 2. MRI of the spine and spinal cord of patient S. (T1 and STIR image): structural changes in the right side of the Th12 vertebral body and arch. Spinal cord edema with slightly thickened spinal cord in two areas of post-contrast enhancement

Neurological status at admission to the hospital: non-impaired consciousness, craniocerebral innervation is normal, muscle power and tone of the upper extremities are normal, muscle power in the left leg is decreased to 3 points, in the right one – to 2 points, pyramidal decrease in muscle tone in the lower extremities, moderate tendon reflexes in the arms, symmetrical, ankle-jerk and Achilles reflexes high, clonuses of the feet, decreased plantar reflexes, stretch reflexes are absent; Loss of all types of sensation (pain, tactile, deep) by conductive type from the L2 level. Constant urinary retention (indwelling catheter).

No clinically significant deviations from the norm were determined in all clinical and biochemical blood tests.

Онкомаркер СА 15-3 (високоспецифічний до карциноми грудної залози) – 25,0 Од/мл (норма 0–36,5).

ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС 84 в 1 хвилину.

Проведене лікування: метилпреднізолон 1000 мг в/в крапельно № 5, потім метилпреднізолон внутрішньо 32 мг щоденно, пентоксифілін 100 мг внутрішньовенно крапельно №10, баклофен 20 мг/добу, прегабалін 150 мг/добу.

Оцінка неврологічного статусу в динаміці лікування на 10-ту добу виявила покращення стану пацієнтки, зменшення відчуття напруження м'язів стегон та литок, збільшення м'язової сили зліва до 4 балів, справа – до 3 балів, зниження рівня больової гіпестезії до сегментів L5, але залишається повна відсутність глибокої чутливості в нижніх кінцівках з віраженою сенситивною атаксією.

Пацієнтка виписана для подальшого спостереження з діагнозом: Рак лівої грудної залози T2N0M0, II А ст., стан після хірургічного лікування (03.2017 р.), гормонотерапії (2017–2020 р.р.). Prolong morbi, метастатичне ураження кісткової системи, патологічний компресійний перелом хребця Th12, стан в процесі терапії бісфосфонатами (05.2023–09.2024 р.р.), після курсу ДГТ на Th12, СОД 33,11 Гр. (08.2023 р.). Відстрочена післяпроменева мієлопатія з грубим нижнім паразетозом, парагіпестезією, сфінктерними порушеннями.

За ступенем доказовості дослідження належить до категорії «опис окремих випадків».

Tumor marker of breast (CA15-3) – 25.0 U/mL (normal range: 0–36.5).

ECG: sinus rhythm, heart rate 84 BPM.

Performed treatment: methylprednisolone 1000 mg IV infusion №5, then methylprednisolone 32 mg orally daily, pentoxifylline 100 mg IV infusion №10, baclofen 20 mg/day, pregabalin 150 mg/day.

Assessment of the neurological status over the treatment course showed improvement in the condition of the patient on day 10: decreased tension in hip and gastrocnemius muscles, increased muscle power on the left side to 4 points, on the right side to 3 points, decreased level of pain hypesthesia up to the L5 segments. However, there remains a complete absence of deep sensation in the lower extremities with sensory ataxia.

The patient was discharged from the hospital for further follow-up with the following diagnosis: breast cancer T2N0M0, stage II A, condition after surgery (03.2017), hormone therapy (2017–2020). Prolong morbi, metastatic lesion of the skeletal system, pathological compression fracture of the Th12 vertebra, condition in the process of therapy with bisphosphonates (05.2023-09.2024), after DGT to the Th12, total radiation dose of 33,11 Gy (08.2023). Delayed post-radiation myelopathy with severe lower paraparesis, parahypesthesia, and sphincter impairments.

According to the degree of evidence, the study belongs to the category «description of individual cases».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

В представленому клінічному випадку у хворої на рак грудної залози через 6 років відбулось продовження хвороби у вигляді метастатичного ураження хребта, у зв'язку з чим отримала курс променевої терапії на зону 12-го грудного хребця. Через 11 місяців у хворої підгостро розвинулася вогнищева неврологічна симптоматика з боку спинного мозку у вигляді повного поперечного ураження і найбільш вираженими порушеннями з боку задніх стовпів у вигляді повної анестезії глибокої чутливості, що відповідало виявленим вогнищам при МРТ обстеженні (на рівні диска Th10-Th11 розмірами 17×7×8 мм, уражує задні стовпи спинного мозку, та на рівні диска Th12-L1 субтотально уражує поперечник спинного мозку із незначним переважанням праворуч, розмірами 12×11×11 мм та співпадало з ділянкою опромінення. Це дозволило розцінити ці клінічні прояви як відстрочену післяпроменевою мієлопатію. Незважаючи на те, що толерантна доза опромінення на тканини не була перевищена, у хворої відбулися променево ускладнення з боку центральної нервової системи.

Променева терапія пошкоджує спинний мозок майже так само, як і головний мозок, хоча використовується не часто через відносну рідкість пухлин спинного мозку порівняно з пухлинами головного мозку. Однак спинний мозок є критично важливим органом ризику при плануванні та проведенні променевої терапії пухлин, не пов'язаних з ЦНС, включаючи рак голови та шиї та паравертебральний рак [5]. Рання відстрочена променевою мієлопатія відбувається після опромінення шийного або грудного відділу хребта, найчастіше після променевої терапії

In this clinical case, the patient had breast cancer, which progressed 6 years after the diagnosis and treatment in the form of a metastatic lesion of the spine, therefore she received a course of radiation therapy to the area of the 12th thoracic vertebra. After 11 months, she developed subacute focal neurological symptoms of the spinal cord issues in the form of a complete transverse lesion and the most pronounced abnormalities of the posterior columns in the form of complete anesthesia of deep sensitivity, which corresponded to the foci detected during the MRI examination (at the level of the Th10-Th11 disc with dimensions of 17×7×8 mm affecting posterior columns of the spinal cord and at the level of Th12-L1 disc with dimensions of 12×11×11 mm subtotally affecting the spinal cord, with right side being slightly more affected than the left one) and coincided with the area of irradiation. This made it possible to consider these clinical manifestations as delayed post-radiation myelopathy. Despite the fact that the tolerable radiation dose to the tissues was not exceeded, the patient experienced radiation complications from the central nervous system.

Radiation therapy damages the spinal cord in much the same way as with the brain, although it is less common due to the relative rarity of spinal cord tumors compared with brain tumors. Nevertheless, the spinal cord is a critically important organ at risk in the planning and delivery of radiation therapy for non-CNS tumors, including head and neck and paravertebral cancers. Early-delayed radiation myelopathy usually follows radiation to the cervical or thoracic cord, most commonly after mantle radiation therapy for Hodgkin's disease

хвороби Ходжкіна в шийному відділі. Клінічні симптоми включають феномен Лермітта, ймовірно викликаний транзиторною демієлінізацією в задніх стовпах внаслідок вторинної втрати олігодендрогліальних клітин. Пізня відстрочена променева мієлопатія виникає через 1–10 років після променевої терапії, і, як і у випадку нейротоксичності мозку, фактори ризику включають літній вік, загальну дозу опромінення (понад 60 Гр), вищу дозу на фракцію та об'єм опроміненої ділянки. Пізня відстрочена променева мієлопатія проявляється поєднанням повільно прогресуючого сенсомоторного дефіциту, синдрому половинного ураження (Брун–Секара) з ураженням сечового міхура, що зрештою призводить до парапарезу або тетрапарезу. МРТ-зображення спочатку може бути нормальним, але зазвичай спостерігається набряк спинного мозку та посилення накопичення гадолінію. Згодом виникає атрофія спинного мозку з розвитком кістозної порожнини. Діагноз встановлюється, якщо зміна сигналу з боку спинного мозку знаходиться в радіаційно опроміненій зоні та виключено всі інші потенційні причини мієлопатії. Природний перебіг змінюється: в одних хворих симптоми стабілізуються, в інших відбувається прогресування неврологічного дефіциту. Нейропатологічні зміни включають демієлінізацію, вогнищевий некроз і втрату аксонів разом із фібриноїдним некрозом стінок судин, периваскулярним фіброзом та іноді васкулітом. Можливим механізмом пошкодження є ураження судинних ендотеліальних клітин, а також гліальних клітин. Існують також локально-регіональні відмінності в радіочутливості спинного мозку – опромінення центральної сірої речовини або довгих шляхів білої речовини. Різниця пояснюється як відмінностями у васкуляризації, розподілі попередників олігодендроцитів, так і функціональними відмінностями між регіонами (тракти білої речовини проти тіл клітин сірої речовини) [6, 7].

Опромінення нервової системи викликає серію тимчасових ушкоджень нормальної тканини та пов'язаних з нею кровоносних судин, що призводить до тимчасових та/або постійних змін. Нещодавній прогрес у фундаментальних і клінічних дослідженнях демонструє, що неврологічні ускладнення променевої терапії опосередковуються клітинними ушкодженнями та особливостями деяких типів клітин. Точні механізми, відповідальні за радіаційну токсичність для нервової системи, до кінця не вивчені. Зниження нейрокогнітивних властивостей, спричинене опроміненням може бути пов'язано з тим, що радіація знижує нейрогенез у гіпокампі, причому доклінічні моделі показують виснаження нейронних клітин-предників, що відбувається під час численних поділів клітин. Зміни клітинного мікрооточення також є основним фактором у визначенні клітинної частки та зниженні нейрогенезу. Окиснювальний стрес, викликаний радіацією, призводить до посилення прозапальних шляхів і збільшення кількості активованої мікроглії, яка діє як потужні інгібітори нейрогенезу. Опромінення також може спровокувати загибель ендотеліальних клітин, спричиняючи утворення тромбів та закупорку дрібних судин. Крім того, прискорення атерогенезу і мікроангіопатія після опромінення можуть призвести до судинної недостатності та інфарктів у ЦНС [8–10].

within the cervical cord. The clinical symptoms include Lhermitte's phenomenon, presumably caused by transient demyelination in the posterior columns, secondary to oligodendroglial cell loss. Late-delayed radiation myelopathy occurs 1 to 10 years after exposure to radiation therapy and, as with brain neurotoxicity, risk factors include older age, total radiation dose (above 60 Gy), higher dose per fraction, and the volume of cord irradiated. Late-delayed radiation myelopathy presents with a combination of slowly progressive sensorimotor deficits, a hemicord (Brown–Sequard) syndrome, with bladder involvement eventually leading to paraparesis or tetraparesis. MR imaging may be initially normal but the cord usually becomes swollen and, in about half of cases, there is gadolinium enhancement. Eventually, spinal cord atrophy occurs with the development of a cystic cavity. The diagnosis can be made only if the cord signal change lies within the radiation-exposed area and if having excluded all other potential causes of myelopathy. The natural history varies – in some patients, the symptoms stabilize, in others, they progress to a complete deficit. Neuropathological findings include demyelination, focal necrosis and axonal loss, together with fibrinoid necrosis of the vessel walls, perivascular fibrosis and sometimes vasculitis. They may be caused by the damage to the vascular endothelial and glial cells. There are also some local-regional differences in radiosensitivity of the spinal cord – irradiation of central gray matter or long tracts of white matter. It can be explained by differences in vascularization, oligodendrocyte progenitor cell distribution, as well as by functional differences between the regions (tracts of white matter versus cell bodies of gray matter) [6, 7].

Irradiation of the nervous system results in a series of temporary injuries of the normal tissue and blood vessels that are related to them, leading to temporary and/or permanent changes. Recent progress in fundamental and clinical research demonstrates that neurological complications of radiation therapy are mediated by cellular damage and specific features of a range of cell types. Accurate mechanisms that are responsible for radiation neurotoxicity have not been completely studied yet. Radiation-related decrease in neurocognitive abilities may be explained by the fact that radiation reduces neurogenesis in hippocampus, and preclinical models show attenuation of progenitor neuron cells, which occurs during numerous cell divisions. Changes in cellular microenvironment are also the main factor in determining cellular fate and reduction of neurogenesis. Radiation-induced oxidation stress leads to enhancement of pro-inflammatory pathways and an increase in the number of activated microglia, which act as powerful inhibitors of neurogenesis. Irradiation may also lead to death of endothelial cells, causing formation of thrombi and occlusion of small vessels. In addition, accelerated atherogenesis and microangiopathy after radiation might result in circulatory insufficiency and infarcts in the CNS [8–10].

ВИСНОВКИ

Післяпроменева мієлопатія є досить рідкісним, але тяжким ускладненням з боку ЦНС, яка має непередбачуваний перебіг. Лікування променевої мієлопатії може включати стероїди, пентоксифілін і гіпербаричну оксигенацію, але на жаль, доказовість ефективності цих методів лікування для усунення наслідків радіаційного ураження невисока.

CONCLUSIONS

Post-radiation myelopathy is a fairly rare but severe complication of the central nervous system with an unpredictable course. Treatment for radiation myelopathy may include steroids, pentoxifylline, and hyperbaric oxygenation, but unfortunately, evidence of the effectiveness of these treatment methods to eliminate the consequences of radiation damage is not high.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Rahman R., Alexander B.M., Wen P.Y. Neurologic complications of cranial radiation therapy and strategies to prevent or reduce radiation toxicity. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020. Vol. 20, № 8. 34 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01051-5>
2. Mahumud R.A., Shahjalal M., Dahal P.K., Mosharaf P., Hoque M.E., Wawryk O. Systemic therapy and radiotherapy-related complications and subsequent hospitalization rates: a systematic review. *BMC Cancer*. 2024. Vol. 24. 826 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12560-8>
3. Kosmin M., Rees J. Radiation and the nervous system. *Practical Neurology*. 2022. Vol. 22. P. 450–460. DOI: <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003343>
4. Liao G., Khan M., Zhao Z., Arooj S., Yan M., Li X. Bevacizumab treatment of radiation-induced brain necrosis: a systematic review. *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. 593449 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593449>
5. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiation Oncology Journal*. 2020. Vol. 38, № 2. P. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00213>
6. Schultheiss T.E. The radiation dose–response of the human spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008. Vol. 71, № 5. P. 1455–1459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.075>
7. Jacob J., Feuvret L., Simon J.M., Ribeiro M., Nichelli L., Jenny C., Ricard D., Psimaras D. Neurological side effects of radiation therapy. *Neurological Sciences*. 2022. Vol. 43, № 4. P. 2363–2374. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05944-w>
8. Tanguturi S.K., Alexander B.M. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurologic Clinics*. 2018. Vol. 36, № 3. P. 599–625. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.012>
9. Flemming K.D. Neurologic complications of radiation therapy and chemotherapy. *Mayo Clinic Neurology Board Review*, 2nd edn. New York: Oxford Academic, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/med/9780197512166.003.0108>
10. Bodensohn R., Forbrig R., Quach S., Reis J., Boulesteix A.-L., et al. MRI-based contrast clearance analysis shows high differentiation accuracy between radiation-induced reactions and progressive disease after cranial radiotherapy. *ESMO Open*. 2022. Vol. 7. 100424 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100424>
11. Soria B., Martin-Montalvo A., Aguilera Y., Mellado-Damas N., López-Beas J., et al. Human mesenchymal stem cells prevent neurological complications of radiotherapy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. Vol. 13. 204 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00204>

REFERENCES

1. Rahman R., Alexander BM, Wen PY. Neurologic complications of cranial radiation therapy and strategies to prevent or reduce radiation toxicity. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020;20(8):34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01051-5>
2. Mahumud RA, Shahjalal M, Dahal PK, Mosharaf P, Hoque ME, Wawryk O. Systemic therapy and radiotherapy-related complications and subsequent hospitalization rates: a systematic review. *BMC Cancer*. 2024;24:826. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12560-8>
3. Kosmin M, Rees J. Radiation and the nervous system. *Practical Neurology*. 2022;22:450–60. DOI: <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003343>
4. Liao G, Khan M, Zhao Z, Arooj S, Yan M, Li X. Bevacizumab treatment of radiation-induced brain necrosis: a systematic review. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:593449. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593449>
5. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiation Oncology Journal*. 2020;38(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00213>
6. Schultheiss TE. The radiation dose–response of the human spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008;71(5):1455–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.075>
7. Jacob J, Feuvret L, Simon JM, Ribeiro M, Nichelli L, Jenny C, Ricard D, Psimaras D. Neurological side effects of radiation therapy. *Neurological Sciences*. 2022;43(4):2363–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05944-w>
8. Tanguturi SK, Alexander BM. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurologic Clinics*. 2018;36(3):599–625. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.012>
9. Flemming KD. Neurologic complications of radiation therapy and chemotherapy. *Mayo Clinic Neurology Board Review*, 2nd edn. New York: Oxford Academic, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/med/9780197512166.003.0108>
10. Bodensohn R, Forbrig R, Quach S, Reis J, Boulesteix A-L, et al. MRI-based contrast clearance analysis shows high differentiation accuracy between radiation-induced reactions and progressive disease after cranial radiotherapy. *ESMO Open*. 2022;7:100424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100424>
11. Soria B, Martin-Montalvo A, Aguilera Y, Mellado-Damas N, López-Beas J, et al. Human mesenchymal stem cells prevent neurological complications of radiotherapy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;13:204. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00204>

Перспективи подальших досліджень

Дослідження молекулярних механізмів і клінічних проявів неврологічної токсичності, спричиненої опроміненням, є важливим для розробки нових підходів до зниження частоти та тяжкості неврологічних ускладнень, пов'язаних із таким лікуванням. Перспективним може бути застосування мезенхімальних стовбурових клітин для запобігання побічним ефектам променевої терапії при лікуванні онкологічних захворювань. Результати експериментальних досліджень є багатообіцяючими для їх клінічного використання при неврологічних ускладненнях променевої терапії [11].

Prospects for further research

The study of molecular mechanisms and clinical manifestations of radiation-induced neurological toxicity is essential for developing new approaches to reduce the frequency and severity of neurological complications associated with this treatment. The use of mesenchymal stem cells may be an attractive option to prevent side effects of radiation therapy in the treatment of oncological diseases. The results of experimental studies are promising for their clinical use in neurological complications of radiotherapy [11].

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості в підготованні даної статті

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest and financial interest.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Дубенко Ольга Євгенівна – доктор медичних наук, професор, старший науковий співробітник відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; професор кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: olgadubenko05@gmail.com
Тел.: (050) 660-14-42

Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті, консультація пацієнтки, написання літературної частини.

Кулінич Галина Василівна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: kulinich.galina@gmail.com
моб.: +38 (067) 799-08-36

Внесок автора: написання клінічної частини, редагування тексту, загальне керування проектом.

Кульчаєва Тетяна Вікторівна – лікар онколог відділення клінічної онкології та гематології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
моб.: +38 (067) 950-92-03

Внесок автора: курація пацієнтки під час спеціального лікування, збір, опрацювання та аналіз інформації, вибір та надання фотоматеріалів.

Москаленко Марина Володимирівна – лікар-радіолог відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: moskalenkomarina67@gmail.com
моб.: +38 (093) 015-12-70

Внесок автора: обстеження та лікування хворої, написання тексту статті.

Dubenko Olha Yevheniivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher of the Department of Radiation Pathology and Palliative Care of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Professor of Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: olgadubenko05@gmail.com
tel.: +38 (050) 660-14-42

Author's contribution: information search and analysis of scientific publications on the topic of the article, consultation of the patient, writing the literature part.

Kulinich Halyna Vasyliivna – Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Radiation Pathology and Palliative Care, Senior Researcher of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: kulinich.galina@gmail.com
tel.: +38 (067) 799-08-36

Author's contribution: writing the clinical part, text editing, general management of the project.

Kulchaeva Tetiana Viktorivna – Oncologist of Department of the Clinical Oncology and Hematology of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: tanyatanya1175@gmail.com
tel.: +38 (067) 950-92-03

Author's contribution: follow-up of the patient during the special treatment, collection, processing, and analysis of information, selection and provision of photographic materials.

Moskalenko Maryna Volodymyrivna – Radiologist of Department of the Radiation Pathology and Palliative Care of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: moskalenkomarina67@gmail.com
tel.: +38 (093) 015-12-70

Author's contribution: examination and treatment of the patient, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
08.11.2024

Отримано після рецензування
Received after review
28.12.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
28.03.2025

Опубліковано
Published
31.03.2025