



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оригинальная статья

УДК 616 -006.04

<https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-2-73-89>

Мультипараметрическая количественная МР-оценка изменения содержания миелина головного мозга после первого курса химиотерапии

Владислав Павлович Бондаренко¹, Дмитрий Алексеевич Куприянов²,
Антон Владимирович Артемов³, Галина Викторовна Терещенко⁴

^{1,2,3,4} ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

² ООО «Филипс Здравоохранение», Москва, Россия

¹ vlad-bondr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>

² dmitrii.kupriyanov@fccho-moscow.ru, <https://orcid.org/000-0002-5662-896X>

³ anton.artemov@fccho-moscow.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3708-112X>

⁴ galina.tereshenko@fccho-moscow.ru <https://orcid.org/000-0001-7317-7104>

Автор, ответственный за переписку: Владислав Павлович Бондаренко,
vlad-bondr@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: количественная оценка раннего изменения содержания миелина головного мозга после первого курса химиотерапии.

Методы исследования. До и после первого курса химиотерапии были получены карты T1- и T2-релаксации, а также карты распределения миелина методиками расчета фракции миелиновой воды (MWF) и фракции макромолекулярных протонов (MPF) головного мозга у 6 пациентов (средний возраст — $13,7 \pm 2,4$ года). Исследование проводилось с помощью МР-томографа с напряженностью поля 3 Тл. Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism.

Результаты. Выявлен параллельный рост значений MPF и T2 в таламусах и белом веществе затылочных долей головного мозга, в то же время увеличение MWF значений в мозжечке и уменьшение в белом веществе лобных долей. Для значений T1 значимых изменений обнаружено не было.

Обсуждение. В результате настоящего исследования выявлены структуры головного мозга, на которых в первую очередь отражается лечение токсическими препаратами, — белое вещество лобных долей головного мозга и мозжечок. В белом веществе лобных долей снижение MWF указывает на процесс демиелинизации. Наблюдаемый

© Бондаренко В. П., Куприянов Д. А., Артемов А. В., Терещенко Г. В., 2024

рост значений MWF в мозжечке может обуславливаться либо процессами ремиелинизации, либо неполным очищением макрофагами скопления миелиновых остатков в месте дегенерации.

Заключение. Полученные в ходе работы результаты продемонстрировали, что потенциальным биомаркером ранних проявлений нейротоксичности могут служить значения MWF. Показатель MPF, более чувствительный к отеку вещества головного мозга, может быть предиктором демиелинизации.

Ключевые слова: количественная МРТ, MPF-картирование, MWF-картирование, нейротоксичность, химиотерапия, миелин

Для цитирования: Бондаренко В. П., Куприянов Д. А., Артемов А. В., Терещенко Г. В. Мультипараметрическая количественная МР-оценка изменения содержания миелина головного мозга после первого курса химиотерапии // Радиология — практика. 2024;2:73-89. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-2-73-89>

Источники финансирования

Исследование финансировалось грантом РНФ 24-25-00398 «Количественная оценка процесса демиелинизации при проведении химиотерапии у детей с помощью МРТ».

Благодарности

Авторы выражают благодарность Василию Леонидовичу Ярных за оказанную помощь при проведении MPF-картирования и обработке результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Мнения, изложенные в статье, принадлежат авторам рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Соответствие принципам этики

Работа соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003.

ORIGINAL RESEARCH

Original research

Multiparametric Quantitative MRI Evaluation of Changes in Brain Myelin Content after the First Course of Chemotherapy

Vladislav P. Bondarenko¹, Dmitrii A. Kupriyanov²,
Anton V. Artemov³, Galina V. Tereshchenko⁴

^{1, 2, 3, 4} National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

² LLC Philips Healthcare, Moscow, Russia

¹ vlad-bondr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>

² dmitrii.kupriyanov@fccho-moscow.ru, <https://orcid.org/000-0002-5662-896X>

³ anton.artemov@fccho-moscow.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3708-112X>

⁴ galina.tereshenko@fccho-moscow.ru <https://orcid.org/000-0001-7317-7104>

Corresponding author: Vladislav P. Bondarenko, vlad-bondr@yandex.ru

Abstract

Objective. Quantitative assessment of changes in brain myelin content after the first course of chemotherapy

Materials and Methods. T1 and T2 maps as well as myelin water fraction (MWF) and macromolecular proton fraction (MPF) maps, reflecting myelin content, were acquired in 6 patients (mean age – 13.7 ± 2.4 years) before and after the first course of chemotherapy. The study was carried out using on 3T MRI scanner. Statistical data processing was carried out using the GraphPad Prism.

Results. MPF and T2 values showed an increase in the thalamus and white matter of the occipital lobes of the brain, while MWF values showed an increase in the cerebellum and a decline in the white matter of the frontal lobes. Significant changes were not found for T1 values.

Discussion. According to MWF the structures of the brain which are primarily affected by treatment with toxic drugs – the white matter of the frontal lobes and the cerebellum, were revealed. MWF values decreasing in the white matter of the frontal lobes may indicate the process of demyelination in this area, while increased MWF values in the cerebellum could be caused either by remyelination processes or by incomplete cleansing of myelin residues accumulation by macrophages at the site of degeneration.

Conclusion. The results obtained demonstrated high potential of MWF values serve as early changes biomarker of neurotoxicity after the chemotherapy treatment. Along with this, the MPF index, which is more sensitive to cerebral edema, may be a predictor of demyelination.

Keywords: quantitative MRI, MPF, MWF, neurotoxicity, chemotherapy, myelin

For citation: Bondarenko V. P., Kupriyanov D. A., Artemov A. V., Tereshchenko G. V. Multiparametric quantitative MRI evaluation of changes in brain myelin content after the first course of chemotherapy. *Radiology – Practice*. 2024;2:73-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-2-73-89>

Funding

The study was funded by the Russian Science Foundation grant 24-25-00398 «Quantitative process of demyelination during chemotherapy in children using MRI».

Acknowledgments

The authors express their gratitude to Vasiliy Leonidovich Yarnykh for his assistance in conducting MPF mapping and processing the results.

Conflicts of Interest

The authors state that this work, its topic, subject and content do not affect competing interests. The opinions expressed in the article belong to the authors of the manuscript. The authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Compliance with Ethical Standards

The work complies with the ethical standards of the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical Principles of conducting scientific medical research with human participation» as amended in 2008 and the «Rules of Clinical Practice in the Russian Federation» approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06/19/2003.

Введение

Нейротоксический эффект на центральную и периферическую нервные системы является частым осложнением химиотерапии и отличается разнообразием неврологической симптоматики. Головная боль, судороги, парестезии конечностей, затруднения речи, проявления энцефалопатии — наиболее частые признаки нейротоксичности [1]. Описанные неврологические симптомы могут стать причиной снижения дозы химиопрепарата, увеличения интервалов между курсами и даже прекращения противоопухолевого лечения. В настоящее время диагностика нейротоксичности базируется на клинической симптоматике и ощущениях пациента. К моменту обнаружения побочных эффектов химиотерапии у пациента может возникнуть необратимое повреждение центральной нервной системы (ЦНС). По данным ряда исследований, одной из причин возникновения клинических проявлений нейротоксичности может быть демиелинизация [2–4]. Известно, что в результате токсического воздействия химических препаратов на олигодендроциты может сокращаться синтез миелина. Миелин образует оболочку нервных волокон, отвечающую за электроизоляцию нервных волокон, скорость передачи электрического импульса, защиту их от повреждений и трофику, таким образом, миелин имеет решающее значение для здорового функционирования мозга. Снижение синтеза миелина может привести к замедлению или прекращению передачи сигнала по аксонам. Количественное измерение содержания мие-

лина *in vivo* может быть потенциально перспективным для раннего прогноза развития нейротоксичности и выработки ранней тактики коррекции и лечения осложнений.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее перспективным методом оценки нейротоксичности благодаря разнообразию МР-последовательностей, позволяющих оценивать не только структурные изменения, но и биофизические, биохимические процессы с помощью количественных параметров. Несколько методик МРТ позволяют неинвазивно проводить оценку содержания миелина в структурах головного мозга. Наиболее распространенными являются метод фракции миелиновой воды (англ. Myelin water fraction, MWF) [5] и метод фракции макромолекулярных протонов (англ. Molecular proton fraction, MPF) [6]. Получение карт распределения MWF основан на мультиэкспоненциальном анализе кривой T2 затухания — протоны водорода, входящие в состав миелина, малоподвижны и имеют существенно более короткие времена T2-релаксации (≈ 20 мс), чем протоны, входящие в состав внутри- и внеклеточной воды других тканей (≈ 90 мс) и спинномозговой жидкости (≈ 200 мс). Методика MPF, в свою очередь, позволяет выделить сигнал, поступающий от протонов, входящих в состав малоподвижных макромолекул (например, входящих в состав белков), посредством явления переноса намагниченности (Magnetization transfer (MT) [7]). В результате данного метода выделяются компоненты сигнала, связанные с MPF клеточных мембран, основная

часть которых в головном мозге содержится именно в миелине [6].

Цель: ранняя количественная оценка изменения содержания миелина головного мозга после первого курса химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 6 детей в возрасте от 9 до 16 лет (средний возраст — $13,7 \pm 2,4$ года), госпитализированные в НМИЦ ДГОИ им. Рогачева с диагнозами острый лимфобластный лейкоз, саркома Юинга и остеосаркома для прохождения первого терапевтического курса химиотерапии. Критерии исключения из исследования: наличие неврологических заболеваний в анамнезе; видимые структурные изменения мозга, выявленные при первом сканировании; проводимые ранее курсы химиотерапии.

Каждому пациенту был назначен индивидуальный курс химиотерапии, включающий в себя несколько препаратов из следующего списка: винкристин, доксорубицин, циклофосфан, ифосфамид, винкристин, этопозид, дексаметазон, цитозар, метотрексат, циклофосфамид, онкаспар. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на использование получаемых данных в научных целях. Исследование было одобрено этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Рогачева.

Протокол исследования включал в себя две сессии получения МРТ-изображений: первое обследование МРТ головного мозга проводилось за несколько дней до начала прохождения пациентами курса лечения, а второе — в конце первого курса химиотерапии. Исследование проводилось с использованием МР-томографа Philips Achieva dStream 3.0T (Philips Healthcare, Best, the Netherlands) и 8-канальной приемной РЧ-катушки для головы. Научный протокол исследования включал в себя

получение карт распределения MPF [8] и MWF [9, 10].

MPF-картирование включало в себя получение нескольких изображений — T1- и PD-взвешенные изображения 3D градиентного эха (FA [угол опрокидывания, англ. Flip angle] = 20° и 3° соответственно): TE/TR = 2,3/50 мс; FOV — 240×240 мм, 180 срезов толщиной 2 мм с зазором 1 мм; размер воксела — $1 \times 1 \times 1$ мм; Sense фактор — 1,6 и 1,4 в направлениях AP и RL соответственно; 3D градиентное эхо с дополнительным поднаправляющим импульсом (sinc-импульс с аподизацией по Гауссу длительностью 15 мс, частотой, смещенной на 1,1 кГц от резонансной, и эффективным FA = 520°) и без него: TE/TR = 2,3/20 мс; FOV — 240×240 мм, 180 срезов толщиной 2 мм с зазором 1 мм; размер воксела — $1 \times 1 \times 1$ мм; Sense фактор — 1,6 и 1,4 в направлениях AP и RL. Карты распределения MPF головного мозга строились с помощью программного обеспечения, предоставленного центру НМИЦ ДГОИ им. Рогачева профессором Ярных В. Л. (Университет Вашингтона, Сиэтл, США, и Томский государственный университет) [8]. Помимо карты MPF данная программа позволила строить карты распределения T1-релаксации.

MWF картирование: последовательность турбо спин-эхо (TSE) с набором 32 TE от 10 до 330 мс с шагом в 10 мс; TR = 8490 мс; FOV — 230×176 мм, 40 срезов толщиной 3 мм и зазором 0,2 мм; размер воксела — $0,9 \times 0,9 \times 3$ мм; Sense фактор — 1,6 и 1,4 в направлениях AP и RL. Из полученных мульти-эхо-изображений MWF и T2 карты восстанавливались в программе NIFTY (NeuroImaging Functional Toolkit) [11]. Общее время MPF и WMF сканирования около 25 минут.

На каждой из четырех полученных карт (T1, T2, MWF, MPF) выделялись двенадцать зон интереса (ROI), как представлено на рис. 1 (слева и справа в белом веществе затылочных, темен-

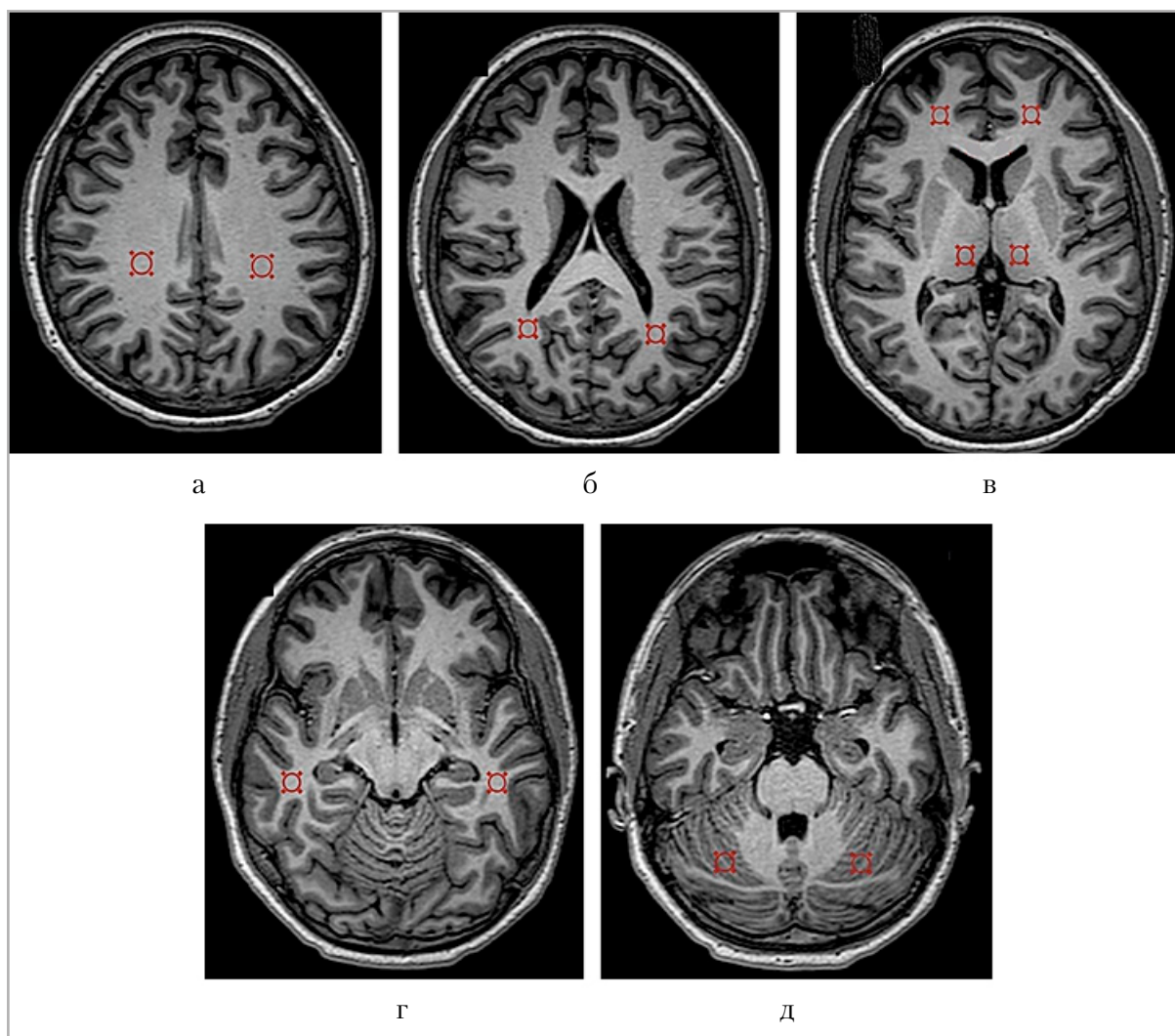


Рис. 1. Примеры ROI, выделенных на T1-взвешенных изображениях. Теменные доли (а), затылочные доли (б), лобные доли (в, *сверху*), таламусы (в, *снизу*), височные доли (г), мозжечок (д)

ных, височных и лобных долей головного мозга, в таламусах и мозжечке).

Для сравнения значений T1, T2, MWF и MPF в различных областях интереса до и после химиотерапии использовался парный критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed rank test) для двух зависимых выборок. Значимость критерия в обоих случаях определялась на уровне $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism.

Результаты

На рис. 2, а–г представлены построенные T1, MPF, T2, MWF карты

пациента с острым лимфобластным лейкозом до начала терапии. Карты MPF и MWF косвенно отображают распределение миелина в головном мозге. Так, к примеру, четко визуализируется контраст между серым и белым веществом головного мозга: миелин преимущественно содержится в белом веществе, что, несомненно, коррелирует с литературными данными.

Значения показателей T1, MPF, T2, MWF после первого курса химиотерапии, измеренные в различных анатомических областях головного мозга, представлены в табл. 1–4. По техническим причинам исследование

MWF и T2-картирование у пациента № 4 выполнено только до начала терапии.

Основные результаты статистического сравнительного анализа значений T1, MPF, T2, MWF после одного курса

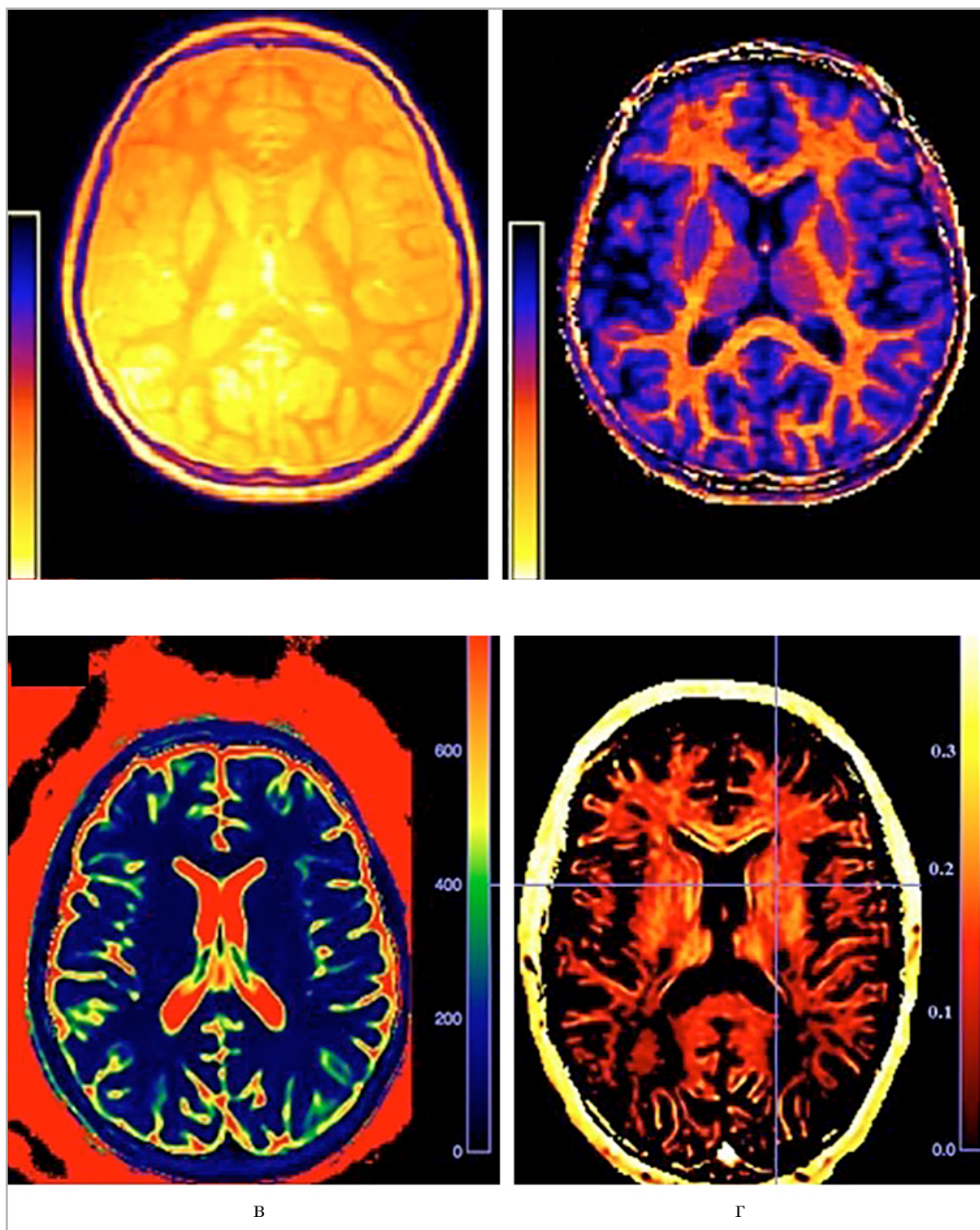


Рис. 2. Пациент Б., 8 лет, диагноз: острый лимфобластный лейкоз. T1, T2, MPF и MWF карты до начала терапии. T1 карта (a) отображает распределение значений продольной релаксации T1. T2 карта (б) отображает распределение значений поперечной релаксации T2. Карты молекулярной протонной фракции (MPF, в) и фракции миелиновой воды (MWF, z) косвенно отображают распределение миелина в головном мозге

Таблица 1

Показатели T1-релаксации в различных отделах головного мозга

Па- циент	Вре- менная точка изме- рения	Теменные доли		Лобные доли		Затылочные доли		Височные доли		Таламусы		Мозжечок	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
1	I	1001,6	1004,7	1061,4	1103,8	1023,8	1032,2	1078,8	963,38	1374,3	1428,8	1288,4	1346,4
	II	927,55	979,02	1012,8	974,5	1006,3	1028,3	973,68	962,94	1386,7	1331,7	1613,9	1669,6
	%	-7,39	-2,56	-4,58	-11,71	-1,71	-0,38	-9,74	-0,05	0,90	-6,80	25,26	24,00
2	I	1030	1057	1068	1055	1021	1050	1139	1132	1415	1436	1742	1715
	II	1009	995	1019	1011	999	1043	1083	1177	1523	1505	1731	1593
	%	-2,04	-5,87	-4,59	-4,17	-2,15	-0,67	-4,92	3,98	7,63	4,81	-0,63	-7,11
3	I	962,63	971,28	993,67	991,74	1016,2	979,75	1046,3	1005,3	1435	1322,6	1653,6	1680,3
	II	976,71	969,13	968,58	990,22	977,03	948,28	1017,9	1061,7	1428,2	1368,4	1541,4	1609,2
	%	1,46	-0,22	-2,52	-0,15	-3,85	-3,21	-2,71	5,61	-0,47	3,46	-6,79	-4,23
4	I	1016,5	1032	970,68	984,94	1001,8	1016,2	1023,2	1017,2	1381	1432,7	1626,6	1569,8
	II	1040,6	1058	991,5	1020,4	1035,5	1057,5	1084,1	1064,8	1457	1435,9	1704,2	1552,3
	%	2,37	2,52	2,14	3,60	3,36	4,06	5,95	4,68	5,50	0,22	4,77	-1,11
5	I	996,76	1040,8	931,12	959,03	981,75	976,32	1035,5	1159,3	1363,9	1340	1643,7	1515
	II	759,18	911,47	792	985,32	698,57	988,47	1049,3	1101,3	620,68	1087,8	1431,9	1470
	%	-23,84	-12,43	-14,94	2,74	-28,84	1,24	1,33	-5,00	-54,49	-18,82	-12,89	-2,97
6	I	990,74	946,39	958,87	944,07	1000,4	1030,3	1015,1	999,03	1375,2	1267,3	1720,7	1699,5
	II	942,6	984,83	963	997,03	954,06	999,88	972,77	966,25	1282,5	1390,3	1803,4	1681,7
	%	-4,86	4,06	0,43	5,61	-4,63	-2,95	-4,17	-3,28	-6,74	9,71	4,81	-1,05

Примечание: I – первое сканирование, выполненное до начала терапии; II – второе сканирование, выполненное после 1-го курса химиотерапии. Зеленая ячейка – повышение значения показателя в %; красная – снижение.

Таблица 2

Показатели T2-релаксации в различных отделах головного мозга

Па- циент	Вре- менная точка изме- рения	Теменные доли		Лобные доли		Затылочные доли		Височные доли		Таламусы		Мозжечок	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
1	I	177	131,39	159,09	158,83	144,89	125,07	122,76	156,62	94,98	91,63	156,84	138,24
	II	192,84	189,9	164,26	193,21	126,95	126,85	161,35	112,37	282,26	379,02	161,11	131,67
	%	8,95	44,53	3,25	21,65	-12,38	1,42	31,44	-28,25	197,18	313,64	2,72	-4,75

Продолжение таблицы 2

Па- циент	Вре- менная точка изме- рения	Теменные доли		Лобные доли		Затылочные доли		Височные доли		Таламусы		Мозжечок	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
2	I	144,61	117,2	132,59	121,34	153,75	99,38	166,46	142	98,15	89,34	154,93	154,98
	II	124,08	109,85	108,18	117,34	127,82	122,71	162,94	157,7	191,5	204,85	171,69	160,83
	%	-14,20	-6,27	-18,41	-3,30	-16,87	23,48	-2,11	11,06	95,11	129,29	10,82	3,77
3	I	71,96	70,97	81,94	80,16	85,14	84,45	91,42	83,33	75,75	77,41	97,84	97,85
	II	75	67,58	97,62	94,02	73,27	76,65	97,74	100,84	73,99	71,91	94,3	99,6
	%	4,22	-4,78	19,14	17,29	-13,94	-9,24	6,91	21,01	-2,32	-7,11	-3,62	1,79
4	I	72,41	75,03	98,92	100,35	83,84	84,32	101,47	93,98	75,64	75,26	103,94	107,9
5	I	69,37	69,31	82,55	83,45	75,24	74,43	82,92	77,38	73,51	70,02	89,71	90,03
	II	109,8	115,94	115,52	135,57	109,68	112,08	118,53	144,48	109,54	110,8	148,89	175,58
	%	58,28	67,28	39,94	62,46	45,77	50,58	42,95	86,71	49,01	58,24	65,97	95,02
6	I	71,22	71,91	86,33	86,66	76,43	83,72	87,31	84,26	70,55	68,4	135,87	153,27
	II	96,65	85,78	95,47	96,13	76,96	89,37	99,62	88,74	70,94	71,48	164,68	162,64
	%	35,71	19,29	10,59	10,93	0,69	6,75	14,10	5,32	0,55	4,50	21,20	6,11

Примечание: I — первое сканирование, выполненное до начала терапии; II — второе сканирование, выполненное после 1-го курса химиотерапии. Зеленая ячейка — повышение значения показателя в %; красная — снижение.

Таблица 3

**Показатели MPF (молекулярной протонной фракции)
в различных отделах головного мозга**

Па- циент	Вре- менная точка изме- рения	Теменные доли		Лобные доли		Затылочные доли		Височные доли		Таламусы		Мозжечок	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
1	I	11,33	11,29	11,94	13,66	10,91	10,77	11,52	14,25	6,08	7,16	4,91	5,12
	II	11,96	13,15	12,31	12,14	10,94	11,26	9,86	12,34	7,53	7,29	7,17	6,75
	%	5,56	16,47	3,10	-11,13	0,27	4,55	-14,41	-13,40	23,85	1,82	46,03	31,84
2	I	11,14	10,95	10,47	10,64	11,07	11,14	10,29	10,43	6,17	6,43	5,48	6,05
	II	12,16	12,05	11,32	10,81	11,96	11,5	10,46	10,76	7,31	6,98	5,37	5,37
	%	9,16	10,05	8,12	1,60	8,04	3,23	1,65	3,16	18,48	8,55	-2,01	-11,24
3	I	12,26	11,89	13,72	13,04	11,8	11,76	11,33	11,47	7,37	7,2	5,58	5,84
	II	11,9	12,74	12,04	12,94	11,61	12,46	9,92	9,3	6,82	7,42	5,12	5,31
	%	-2,94	7,15	-12,24	-0,77	-1,61	5,95	-12,44	-18,92	-7,46	3,06	-8,24	-9,08

Продолжение таблицы 3

Па- циент	Вре- менная точка изме- рения	Теменные доли		Лобные доли		Затылочные доли		Височные доли		Таламусы		Мозжечок	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
4	I	11,02	11,92	13,34	13,17	10,81	11,6	10,63	10,74	7,15	7,95	5,68	5,9
	II	11,92	11,94	12,08	12,29	11,19	11,36	10,63	11,29	7,6	7,13	5,69	5,77
	%	8,17	0,17	-9,45	-6,68	3,52	-2,07	0,00	5,12	6,29	-10,31	0,18	-2,20
5	I	11,66	11,98	12,35	12,8	11,3	12,17	11,6	11	7,39	7,11	5,63	5,82
	II	13,8	13,4	14,8	13,1	13,6	13	9,97	15,9	9,8	8,3	7,7	7,5
	%	18,35	11,85	19,84	2,34	20,35	6,82	-14,05	44,55	32,61	16,74	36,77	28,87
6	I	13,23	13,25	12,77	13,31	11,96	11,54	14,84	14,83	7,65	7,98	5,57	6,28
	II	11,93	12,02	12,95	11,12	10,93	12,42	12,99	13,25	8,47	8,22	5,1	6,29
	%	-9,83	-9,28	1,41	-16,45	-8,61	7,63	-12,47	-10,65	10,72	3,01	-8,44	0,16

Примечание: I — первое сканирование, выполненное до начала терапии; II — второе сканирование, выполненное после 1-го курса химиотерапии. Зеленая ячейка — повышение значения показателя в %; красная — снижение.

Таблица 4

Показатели T1-релаксации в различных отделах головного мозга

Па- циент	Вре- менная точка изме- рения	Теменные доли		Лобные доли		Затылочные доли		Височные доли		Таламусы		Мозжечок	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
1	I	0,348	0,307	0,332	0,357	0,295	0,248	0,345	0,371	0,404	0,378	0,249	0,274
	II	0,344	0,325	0,352	0,331	0,248	0,234	0,319	0,353	0,36	0,379	0,306	0,258
	%	-1,15	5,86	6,02	-7,28	-15,93	-5,65	-7,54	-4,85	-10,89	0,26	22,89	-5,84
2	I	0,2588	0,2602	0,3132	0,3341	0,3112	0,3017	0,2827	0,2704	0,3058	0,3039	0,1848	0,1993
	II	0,2436	0,257	0,2953	0,3024	0,2509	0,2654	0,2578	0,2504	0,3141	0,3033	0,2	0,1992
	%	-5,87	-1,23	-5,72	-9,49	-19,38	-12,03	-8,81	-7,40	2,71	-0,20	8,23	-0,05
3	I	0,297	0,298	0,386	0,412	0,31	0,265	0,353	0,301	0,395	0,385	0,168	0,157
	II	0,273	0,298	0,355	0,364	0,275	0,287	0,286	0,392	0,417	0,389	0,196	0,166
	%	-8,08	0,00	-8,03	-11,65	-11,29	8,30	-18,98	30,23	5,57	1,04	16,67	5,73
4	I	0,2129	0,2301	0,3583	0,3421	0,2119	0,2306	0,2669	0,2568	0,3369	0,3447	0,1688	0,1943
5	I	0,2571	0,2791	0,3891	0,4004	0,2794	0,2616	0,318	0,3237	0,3941	0,4136	0,2129	0,2028
	II	0,2569	0,2742	0,3429	0,3357	0,2801	0,2538	0,2669	0,2918	0,3524	0,378	0,1839	0,198
	%	-0,08	-1,76	-11,87	-16,16	0,25	-2,98	-16,07	-9,85	-10,58	-8,61	-13,62	-2,37

Продолжение таблицы 4

Па- циент	Вре- менная точка изме- рения	Теменные доли		Лобные доли		Затылочные доли		Височные доли		Таламусы		Мозжечок	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
6	I	0,2535	0,262	0,3931	0,363	0,2491	0,2645	0,2852	0,2793	0,408	0,3878	0,2376	0,2175
	II	0,2952	0,3074	0,3458	0,3519	0,2281	0,3188	0,3279	0,3037	0,4153	0,409	0,2996	0,2575
	%	16,45	17,33	-12,03	-3,06	-8,43	20,53	14,97	8,74	1,79	5,47	26,09	18,39

Примечание: I — первое сканирование, выполненное до начала терапии; II — второе сканирование, выполненное после 1-го курса химиотерапии. Зеленая ячейка — повышение значения показателя в %; красная — снижение.

химиотерапии в различных зонах головного мозга представлены в табл. 5. В результате выявлены значимые изменения MPF, MWF и T2. Рост значений MPF выявлен в белом веществе затылочных долей головного мозга и в таламусах. В тех же областях наблюдается рост значений поперечной релаксации T2, что может свидетельствовать о развитии отека в данной области. В полушариях мозжечка отмечался рост показателей MWF, а в белом веществе лобных долей — тренд на падение (табл. 5). Достоверных изменений значений T1 в какой-либо области выявлено не было.

Обсуждение

В настоящей работе проведена оценка изменений миелинового со-

става в различных областях головного мозга пациентов после химиотерапии двумя основными MPT методиками MWF и MPF. Так, значения MPF растут в таламусах и затылочных долях. В тех же самых областях наблюдается параллельный рост значений T2 (табл. 2), который свидетельствует о процессе развития отека в данных участках мозга. В ряде публикаций [7, 12] описывается, что наличие отека (которое сопровождается ростом T2) может оказывать существенное влияние на значения MPF. В соответствии с литературными данными отек вещества головного мозга может являться одним из патогенетических факторов демиелинизации, так как увеличение количества жидкости сдавливает при-

Таблица 5

Статистические изменения (p-values) значений T1, T2, MWF, MPF в зонах интереса после курса химиотерапии

	Теменные доли	Лобные доли	Затылочные доли	Височные доли	Таламусы	Мозжечок
T1	0,13	0,34	0,18	0,79	0,97	0,85
T2	0,91	0,13	0,08	0,97	0,06	0,18
MWF	0,72	0,07	0,37	> 0,9999	0,49	0,09
MPF	0,13	0,62	0,08	0,17	0,04	0,66

Примечание: синий — результаты статистически не значимы; темно-зеленый — рост ($p < 0,05$), светло-зеленый — тренд на рост, оранжевый — тренд к падению ($0,05 < p < 0,1$).

лежащие ткани и снижает кровоснабжение в них [13].

Таким образом, рост значений МРФ, обнаруженный в таламусах и белом веществе затылочных долей, может объясняться как наличием отека, так и ранними процессами демиелинизации.

Метод MWF показал рост содержания миелина в полушариях мозжечка и падение в лобных долях. В работе [7] было указано, что отек также может влиять и на значения MWF. Однако в нашей работе в областях, где были обнаружены изменения MWF, не наблюдалось образования отека (рост значений T2 отсутствовал). Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что MWF является более корректным биомаркером процессов разрушения миелиновой оболочки или нарушения ее синтеза при химиотерапии, чем МРФ. Одновременное построение как карты распределения миелина, так и карты T2 для оценки возникновения отека является дополнительным плюсом к использованию MWF в отличие от МРФ, где строится карта значений T1, которые не имеют статистически значимых различий ни в одной из областей.

Падение значений MWF в белом веществе лобных долей головного мозга может четко указывать на процесс демиелинизации в данной области, вызванный химиотерапией. Возможной причиной роста MWF в мозжечке может быть скопление «миелинового мусора». Миелиновые остатки находятся в месте дегенерации до полного очищения макрофагами в течение нескольких месяцев [7]. Также не исключено, что на изменения MWF в лобных долях и мозжечке повлиял компенсаторный эффект, причем к моменту второго сканирования в полушариях мозжечка уже успела пройти ремиелинизация, а в лобных долях нет. Ремиелинизация, как уже было сказано ранее, осуществляется за счет олигодендроцитов, которые мигрируют в область повреждения и восстанавливают более

тонкую миелиновую оболочку. Данный процесс плохо изучен, однако известно, что, начиная с рождения, образование миелина происходит неравномерно [14]: раньше других начинают миелинизироваться периферические нервы, затем аксоны в спинном мозге, стволовой части головного мозга, мозжечке и позже – в больших полушариях головного мозга.

Функция лобных долей связана с организацией произвольных движений, двигательных механизмов речи и письма, регуляцией сложных форм поведения, процессов мышления [15]. Одними из симптомов поражения лобных долей при нейротоксичности выступают парезы, параличи, что косвенно подтверждает выдвинутую гипотезу о процессах демиелинизации в данной области. Основной функцией мозжечка является контроль движений, скорость и координация тела, также мозжечок принимает активное участие в запоминании [16]. Характерными проявлениями нарушения функций мозжечка являются тремор и мышечная слабость. Все вышеупомянутые симптомы проявляются в результате лечения онкологических заболеваний токсическими препаратами [17, 18], что также косвенно подтверждает полученные в настоящей работе результаты.

Таламусы преимущественно состоят из серого вещества, однако малое количество миелина в таламусах присутствует. В данном исследовании измерения в таламусах проводились с целью получения референсных значений для сравнения с показателями в белом веществе. Также таламус является ключевым узлом множества проводящих путей белого вещества. Результаты предыдущих исследований показали структурное повреждение таламуса при некоторых психиатрических состояниях. В частности, диффузионно-тензорное исследование (DTI) показало повреждение таламофронтального пути белого вещества у пациентов с генерализованным депрессивным расстройством [19].

Анализ литературы показал, что на сегодняшний день существует только одно пробное исследование нейротоксичности химиотерапии с помощью MWF картирования [20], в котором участвовали всего три добровольца. При сравнении карт MWF здорового добровольца и пациента с острой нейротоксичностью, вызванной лечением лейкоза, авторы обнаружили сильное расхождение значений MWF в белом веществе лобных долей: волонтер – 11%, пациент – 1,9%. Результаты этой статьи также подтверждают достоверность полученных нами данных. В работе [20] обследовался пациент с явными проявлениями острой нейротоксичности, в то время как в нашем исследовании на момент второго сканирования у пациентов еще не было выявлено никаких побочных симптомов, что подтверждает способность MWF метода фиксировать ранние изменения в структурах мозга.

Ограничением данной работы является достаточно маленькая выборка пациентов. Основная цель настоящего исследования – выявление биомаркера ранних изменений фракции миелина (MWF) после химиотерапии и поиск областей, чувствительных к ранним изменениям миелинового состава. Важно отметить, что у участвующих в исследовании пациентов после первого курса химиотерапии не было выявлено негативных симптомов, однако процессы демиелинизации уже присутствуют в критически важных областях головного мозга. Необходим более длительный период наблюдения для установки отдаленных влияний химиотерапии на вещество головного мозга и корреляции с клинической симптоматикой.

Второе ограничение – различные заболевания и разные курсы химиотерапии у данных пациентов. Данное исследование было первым по измерению содержания миелина по данным МРТ в нашем центре. Далее рекомендуется исследование в более гомогенной группе.

Еще одним существенным ограничением данной работы является ручное выделение ROI. Замена этого способа на автоматизированный расчет значений в структурах мозга с использованием морфологических атласов [21] позволит увеличить не только точность расчетов, но и количество структур головного мозга для оценки в них изменений миелинового состава.

Заключение

Результаты, полученные в ходе работы, продемонстрировали, что потенциальным биомаркером ранних проявлений нейротоксичности могут служить значения WMF. Данный метод показал наилучшую чувствительность к ранним изменениям миелинового состава, а также выявил структуры, на которых в первую очередь отражается лечение токсическими препаратами, – белое вещество лобных долей и мозжечок. При этом в белом веществе лобных долей снижение WMF указывает на процесс демиелинизации в данной области, в то время как в мозжечке наблюдаемый рост значений WMF может обуславливаться либо процессами ремиелинизации, либо неполным очищением макрофагами скопления миелиновых остатков в месте их дегенерации. Показатель MPF, более чувствительный к отеку вещества головного мозга, может быть предиктором демиелинизации.

Список источников

1. Magge R. S., DeAngelis L. M. The Double-edged Sword: Neurotoxicity of Chemotherapy // Blood Rev. 2015 Mar;29(2):93-100. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.012>
2. Бондаренко В. П., Жуковская Е. В. Оценка нейротоксичности терапии острых лейкозов у детей в период реабилитации по данным МРТ головного мозга // Педиатрический вестник Южного Урала. 2018. № 2. С. 56–57.

3. Ватутин Н. Т., Складная Е. В., Эль-Хатиб М. А., Макарова М. В., Старченко С. В. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы // *Hematology and transfusiology*. 2016. № 61(2). С. 15–109. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109>
4. Мещерякова А. В., Зоркин Е. К. Поражение периферической нервной системы в структуре постхимиотерапевтических осложнений. Обзор литературы // *Ростовский научный журнал*. 2017. № 9. С. 95–104. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230517>
5. MacKay A. L., Laule C. Magnetic Resonance of Myelin Water: An in vivo Marker for Myelin // *Brain Plasticity*. 2016. N 2. P. 71–91. <https://doi.org/10.3233/BPL-160033>
6. Коростышевская А., Савелов А., Приходько И., Исаева Я., Ярных В. Миелিনовая защита нейрона: все начинается до рождения // *Наука из первых рук*. 2020. № 3.
7. Suleiman L. I, Weber K. A., Rosenthal B. D., Bhatt S. A., Savage J. W., Hsu W. K., Patel A. A., Parrish T. B. High-resolution Magnetization Transfer MRI in Patients with Cervical Spondylotic Myelopathy // *J. Clin. Neurosci*. 2018. N 51. P. 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.02.023>
8. Yarnykh V. L. Time-Efficient, High-resolution, whole Brain Three-Dimensional Macromolecular Proton Fraction Mapping // *Magn. Reson. Med*. 2016. N 75(5). P. 2100–2106. <https://doi.org/10.1002/mrm.25811>
9. Melbourne A., Toussaint N., Owen D., Simpson I., Anthopoulos T., De Vita E., Atkinson D., Ourselin S.. Ourselin NiftyFit: a Software Package for Multi-parametric Model-Fitting of 4D Magnetic Resonance Imaging Data // *Neuroinformatics*. 2016. N 14(3). P. 319–337. <https://doi.org/10.1007/s12021-016-9297-6>
10. MacKay A. L., Laule C. Magnetic Resonance of Myelin Water: An in vivo Marker for Myelin // *Brain. Plast*. 2016. N 2(1). P. 71–91. <https://doi.org/10.3233/BPL-160033>
11. Heule R., Ganter C., Bieri O. Variable Flip Angle T1 Mapping in the Human Brain with Reduced T2 Sensitivity Using Fast Radiofrequency-Spoiled gradient echo imaging // *Magn Reson Med*. 2016. N 75(4). P. 1413–1422. <https://doi.org/10.1002/mrm.25668>
12. Arnholt J. C., Hanson D. P., Robb R.A. «NIFTY (NeuroImaging Functional Toolkit): an Interactive Program for Functional MRI Data Processing and Visualization», *Proc. SPIE* 2433, Medical Imaging 1995: Physiology and Function from Multidimensional Images (24 May 1995). <https://doi.org/10.1117/12.209701>
13. Yarnykh V. L., Bowen J. D., Samsonov E., Repovic P, Mayadev A., Qian P., Gangadharan B., Keogh B. P., Maravilla K. R., Jung L. K. Henson Fast Whole-Brain Three-Dimensional Macromolecular Proton Fraction Mapping in Multiple Sclerosis // *Radiology*. 2015. N 274(1). P. 210–220. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140528>
14. Barz H., Schreiber A., Barz U. Demyelinating Diseases as a Result of Cerebral Edema? // *Medical hypotheses*. 2017. Vol. 104. P. 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.010>
15. Любимова З. В. Возрастная анатомия и физиология в 2 т. Т. 1. Организм человека, его регуляторные и интегративные системы. 2-е изд. М.: Юрайт, 2016. 447 с.
16. Атлас «Нервная система человека. Строение и нарушения» / под ред. В. М. Астапова и Ю. В. Микадзе. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ПЕР СЭ, 2004. 80 с.
17. Функциональная анатомия центральной нервной системы: учеб. пособие / сост.: В. Ш. Вагапова, О. Х. Борзилова, Д. Ю. Рыбалко, О. Р. Шангина. – 2-е изд., испр. и доп. Уфа: Изд-во ФГБОУ

- ВО БГМУ Минздрава России, 2018. 111 с.
18. Кулева С. А., Белогунова М. Б., Колыгин Б. А. Поздняя нейротоксичность противоопухолевого лечения у детей: ч. 1 // Онкопедиатрия. 2014. № 2. С. 11–16.
 19. Shim J.-M., Cho S.-E., Kang C.-K., Kang S.-G. Low Myelin-Related Values in the Fornix and Thalamus of 7 Tesla MRI of Major Depressive Disorder Patients. *Front. Mol. Neurosci.* 2023;16:1214738. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1214738>
 20. Junyu Guo, Qing Ji, Wilburn E. Reddick. Multi-slice Myelin Water Imaging for Practical Clinical Applications at 3.0 T // *Magn. Reson. Med.* 2013. № 70 (3). С. 813–822. <https://doi.org/10.1002/mrm.24527>
 21. Liu H., Xiang Q.-S., Tam R. Myelin Water Imaging Data Analysis in Less than one Minute // *NeuroImage*. 2020. N 210. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116551>
- ## References
1. Magge R. S., DeAngelis L. M. The Double-edged Sword: Neurotoxicity of Chemotherapy. *Blood Rev.* 2015 Mar; 29(2):93-100. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.012>
 2. Bondarenko V. P., Zhukovskaya E. V. Neurotoxicity Evaluation of the Treatment of Acute Leukemias in Children in the Rehabilitation Period According to Brain MRI. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2018;2:56-57. (In Russ.).
 3. Vatutin N. T., Sklyannaya E. V., El-Khatib M. A., Makarova M. V., Starchenko S. V. Peripheral Neuropathies Induced by Various Chemotherapeutic Agents: Current State of the Problem. *Russian Journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(2):105-109. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109>
 4. Meshcheryakova A. V., Zorkin E. K. Damage to the Peripheral Nervous System in the Structure of Post-Chemotherapy Complications. Literature Review. *Rostov Scientific Journal*. 2017;9:95-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230517>
 5. MacKay A. L., Laule C. Magnetic Resonance of Myelin Water: An in Vivo Marker for Myelin // *Brain Plasticity*. 2016;2:71-91. <https://doi.org/10.3233/BPL-160033>
 6. Korostyshevskaya A., Savelov A., Prikhodko I., Isaeva Ya., Yarnykh V. Myelin Protection of the Neuron: it all Starts Before Birth. *Science first hand*. 2020;3. (In Russ.).
 7. Suleiman L. I, Weber K. A., Rosenthal B. D., Bhatt S. A., Savage J. W., Hsu W. K., Patel A. A., Parrish T. B. High-Resolution Magnetization Transfer MRI in Patients with Cervical Spondylotic Myelopathy. *J. Clin Neurosci*. 2018;51:57-61. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.02.023>
 8. Yarnykh V. L. Time-Efficient, High-Resolution, whole Brain Three-Dimensional Macromolecular Proton Fraction Mapping. *Magn. Reson. Med.* 2016;75(5): 2100-2106. <https://doi.org/10.1002/mrm.25811>
 9. Melbourne A., Toussaint N., Owen D., Simpson I., Anthopoulos T., De Vita E., Atkinson D., Ourselin S. NiftyFit: a Software Package for Multi-Parametric Model-Fitting of 4D Magnetic Resonance Imaging Data. *Neuroinformatics*. 2016;14 (3):319-337. <https://doi.org/10.1007/s12021-016-9297-6>
 10. MacKay A. L., Laule C. Magnetic Resonance of Myelin Water: An in vivo Marker for Myelin. *Brain. Plast.* 2016;2(1):71-91. <https://doi.org/10.3233/BPL-160033>
 11. Heule R., Ganter C., Bieri O. Variable Flip Angle T1 Mapping in the Human Brain with Reduced T2 Sensitivity Using Fast Radiofrequency-Spoiled Gradient Echo Imaging. *Magn. Reson. Med.* 2016;75(4):1413-1422. <https://doi.org/10.1002/mrm.25668>
 12. Arnholt J. C., Hanson D. P., Robb R. A. «NIFTY (NeuroImaging Functional Toolkit): an Interactive Program

- for Functional MRI Data Processing and Visualization», Proc. SPIE 2433, Medical Imaging 1995: Physiology and Function from Multidimensional Images, (24 May 1995). <https://doi.org/10.1117/12.209701>
13. Yarnykh V. L., Bowen J. D., Samsonov F., Repovic P, Mayadev A., Qian P., Gangadharan B., Keogh B. P., Maravilla K. R., Jung L. K. Henson Fast Whole-Brain Three-Dimensional Macromolecular Proton Fraction Mapping in Multiple Sclerosis. *Radiol.* 2015;274(1):210-220. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140528>
14. Barz H., Schreiber A., Barz U. Demyelinating Diseases as a Result of Cerebral Edema? *Med. hypotheses.* 2017;104:10-14. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.010>
15. Lyubimova Z. V. Age-Related Anatomy and Physiology in 2 Vol. Vol. 1 The Human Body, its Regulatory and Integrative Systems. 2nd ed. M.: Yurayt, 2016. P. 447. (in Russ.).
16. Atlas «Human Nervous System. Structure and Volations». Edited by V. M. Astapov and Yu. V. Mikaze. 4th Edition, Revised and Additional. M.: PER SE, 2004. P. 80. (In Russ.).
17. Functional Anatomy of the Central Nervous System: Textbook / comp.: V. Sh. Vagapova, O. Kh. Borzilova, D. Yu. Rybalko, O. R. Shangina. 2nd ed.; corr. and additional. Ufa: Publishing House of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia. P. 111. (In Russ.).
18. Kulyova S. A., Belogurova M. B., Kolygin B. A. Tardive Neurotoxicity of Antineoplastic Therapy in Children: Part 1. *Onco-pediatrics.* 2014;2:11-16. (In Russ.).
19. Shim J-M., Cho S-E., Kang C-K., Kang S-G. Low Myelin-related Values in the Fornix and Thalamus of 7 Tesla MRI of Major Depressive Disorder Patients. *Front. Mol. Neurosci.* 2023;16:1214738. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1214738>
20. Guo Ju., Ji Q., Reddick W. E. Multislice Myelin Water Imaging for Practical Clinical Applications at 3.0 T. *Magn. Reson. Med.* 2013;70(3):813-822. <https://doi.org/10.1002/mrm.24527>
21. Liu H., Xiang Q-S., Tam R. Myelin Water Imaging Data Analysis in Less than one Minute. *NeuroImage.* 2020;210. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116551>

Сведения об авторах / Information about the authors

Бондаренко Владислав Павлович, врач-рентгенолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия.

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

+7 (495) 287-65-70 (доб. 4508)

Вклад автора: подготовка и редактирование статьи, подбор пациентов.

Bondarenko Vladislav Pavlovich, radiologist Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia.

1, st. Samory Mashela, Moscow, 117997, Russia.

+7 (495) 287-65-70 (add. 4508)

Author contributions: article preparation and editing, patient selection.

Куприянов Дмитрий Алексеевич, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия.

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

Старший специалист по поддержке научных исследований ООО «Филипс Здравоохранение», Москва, Россия.

123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, 13, 4-й этаж; БЦ «Марп Плаза».

+7 (495) 287-65-70 (доб. 4508)

Вклад автора: создание и апробация протоколов получения T1, T2, MPF и WMF.

Kupriyanov Dmitry Alekseevich, PhD, Researcher, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia.

1, st. Samory Mashela, Moscow, 117997, Russia.

Senior Research Support Specialist, Philips Healthcare, Moscow, Russia.

13, st. Sergei Makeev, Moscow, 123022, Russia.

+7 (495) 287-65-70 (add. 4508)

Author's contribution: creation and testing of protocols for receiving T1, T2, MPF and WMF.

Артемов Антон Владимирович, врач-рентгенолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия.

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

+7 (495) 287-65-70 (доб. 4508)

Вклад автора: подготовка и редактирование статьи, подбор пациентов.

Artemov Anton Vladimirovich, radiologist Dmitry Rogachev National Medical

Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia.

1, st. Samory Mashela, Moscow, 117997, Russia.

+7 (495) 287-65-70 (add. 4508)

Author contributions: article preparation and editing, patient selection.

Терещенко Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая рентгенологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия.

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

+7 (495) 287-65-70 (доб. 1220)

Вклад автора: формирование идеи исследования, общее руководство, редактирование статьи.

Tereshchenko Galina Viktorovna, PhD. Med., Head of the Radiology Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia.

1, st. Samory Mashela, Moscow, 117997, Russia.

+7 (495) 287-65-70 (add. 1220)

Author's contribution: formation of the research idea, general guidance, editing the article.

Статья поступила в редакцию 24.12.2023;
одобрена после рецензирования 13.02.2024;
принята к публикации 13.02.2024.

The article was submitted 24.12.2023;
approved after reviewing 13.02.2024;
accepted for publication 13.02.2024.