

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

На правах рукописи

УДК: 616.831-005-036.11-058.31=713

Кадырова Захро Абдусаматовна

**ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У
НОВОРОЖДЕННЫХ И РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ЕГО
ПОСЛЕДСТВИЙ**

14.00.13-Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ташкент – 2011

Работа выполнена в Ташкентском Педиатрическом медицинском институте Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Садыкова Гульчехра Кабуловна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Шамансуров Шоанвар Шамурадович

доктор медицинских наук, профессор
Муратов Фахмитдин Хайридинович

Ведущая организация: Самаркандский государственный
медицинский институт

Защита состоится «___» _____ 2011г. в _____ час на заседании Специализированного Совета Д 087.49.02 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (100007, г.Ташкент, ул. Паркентская, 51).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского института усовершенствования врачей.

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

**Ученый секретарь
Специализированного Совета
доктор медицинских наук**

С.З. Ешимбетова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы: Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из малоизученных проблем детской неврологии, актуальность которой определяется высокой степенью инвалидизации и смертности. Принято считать, что развитие острого нарушения мозгового кровообращения является прерогативой лишь людей пожилого возраста. Однако современная статистика отмечает значительное омоложение этого патологического состояния и увеличение его случаев у новорожденных и детей (Амос Е.Г., Потяшин А.Е., 2001).

Согласно данным Национального центра статистики здоровья США за 1999 год, распространенность этого заболевания в детской популяции составила 13,5/100000. Из них частота геморрагических инсультов регистрируется с частотой 2,9/100000 в год, ишемических - 7,8/100000 в год. Около 40% всех случаев инсульта приходится на возраст до года (Kramarow E., Lentzner H., 1999). В перинатальном периоде заболеваемость инсультом составляет 1/4000, что соответствует таковой у взрослых 50-55 лет (Lynch J.K., Nelson K.B., 2001).

Результаты эпидемиологических исследований последних лет, касающихся частоты встречаемости инсультов у новорождённых различны, но в большинстве работ она составляет 2/100000 – 3/100000 в год (Snossen M.H., van Ommen C.H., 2009).

По вопросу этиологии и факторов риска развития инсульта у новорождённых имеются значительные разногласия (Hunt R.W., Inder T.E., 2006). Ряд авторов связывают это с сопутствующими заболеваниями матерей, способствующих образованию предпосылок развития инсульта у новорожденных (Benders M.J., Groenendaal F., 2007). Другие утверждают, что развитие инсульта у новорожденных происходит во внутриутробном периоде, и связывают его с гипоплазией (аплазией) или окклюзией сосудов, кардиальной патологией, в том числе врожденными пороками сердца. Неопределённость во взглядах на этиологию и факторы риска обуславливают позднее выявление инсульта у новорождённых (Armstrong J.W. et al, 2009).

Клинические проявления инсульта у новорождённых весьма разнообразны, его диагностика значительно затруднена из-за отсутствия четкой идентификации и описания ощущений больными. Описанные в литературе клинические проявления и признаки инсульта недостаточно отражают всю сущность клинических проявлений инсульта у новорожденных. К сожалению, недостаточно описана клиника инсульта в зависимости от его типа (ишемический и геморрагический). Вследствие этого инсульт у новорождённых в большинстве случаев диагностируется поздно или вовсе не устанавливается, клинические проявления заболевания объясняются иными причинами.

Лечебно-профилактическая помощь во многих случаях запаздывает, что ведёт к развитию необратимых последствий и увеличению количества инвалидов детства, хотя во многих случаях это можно избежать.

Инсульт у новорожденных считается гетерогенным по этиопатогенезу и клиническому течению. Дальнейшее изучение в этой области необходимо для совершенствования лечебно-профилактической помощи детям и снижения количества инвалидов детства.

Степень изученности проблемы: Вопросы ранней диагностики расстройства мозгового кровообращения у новорожденных актуальны, не только потому, что среди патологических состояний они занимают одно из первых мест (Зыков В.П., 2006, Chalmers E.A., 2005), по сложности диагностики из-за большого клинического полиморфизма (Шамансуров Ш.Ш., 2010, Dudink J. et al, 2009), но и потому, что до сих пор недостаточно изучен механизм развития и характер сосудистых расстройств центральной нервной системы новорожденного под действием различных патогенных факторов (Golomb M.R. et al, 2006). Актуальность проблемы возрастает в связи с тенденцией увеличения частоты встречаемости патологии, недостаточным изучением ее последствий и методов ранней реабилитации.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР: Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентского педиатрического института. Номер госрегистрации: 000528.

Цель исследования: изучить причину возникновения и клинику инсульта у новорожденных с разработкой ранней реабилитации его последствий.

Задачи исследования:

1. Изучить этиологические факторы инсульта у новорожденных.
2. Выявить особенности клинического течения и разработать диагностические критерии ОНМК у новорожденных.
3. Изучить последствия острых нарушений мозгового кровообращения и состояние гемодинамики головного мозга у детей.
4. Разработать раннюю реабилитационную терапию последствий инсультов.

Объект и предмет исследования: обследовано 105 детей в возрасте от рождения до 6 лет, из них 52 новорожденных с острым нарушением мозгового кровообращения и 33 с его последствиями, контрольную группу составили 20 практически здоровых детей.

Методы исследования: анамнестические, клиничко-неврологические, нейрофизиологические (нейросонография, ТКДГ сосудов головного мозга) и нейровизуализационные (КТ, МРТ обследование) методы обследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. На основании полученных клиничко-неврологических и нейровизуализационных данных диагностированы типы острых нарушений мозгового кровообращения у новорожденных, выявлены дифференциальные особенности геморрагического и ишемического типа нарушений мозгового кровообращения.

2. Неврологический статус детей с перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения характеризуется гемиплегией сочетающейся с

задержкой психомоторного и интеллектуального развития, а также гемодинамически значимыми нарушениями кровотока.

3. Эффективность разработанного комплекса реабилитационных мероприятий оценивается положительной динамикой клинико-неврологических и гемодинамических параметров головного мозга у детей с последствиями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

Научная новизна. Изучены и детально описаны факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения у новорожденных, особенности клинического течения в зависимости от его типа.

Проведенные нейровизуализационные исследования (НСГ, МРТ) головного мозга у новорожденных позволили не только детализировать локализацию, размер очага, бассейн пораженного сосуда, наличие гематом и кистозных дегенерации, но и провести дифференциальный диагноз нарушений мозгового кровообращения у новорожденных в зависимости от его типа для обоснованного лечения.

Впервые определены диагностические и прогностические критерии острого нарушения мозгового кровообращения у новорожденных, которые позволяют своевременно его диагностировать, проводить лечение данного состояния и раннюю реабилитацию его последствий с включением цитиколина.

Транскраниальная доплерография наряду с клинико-неврологическими исследованиями позволяет оценить эффективность ранних реабилитационных мероприятий у детей с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Полученные результаты повысят качество ранней диагностики острых нарушений мозгового кровообращения у новорожденных в зависимости от их типа. Обоснована необходимость проведения ранних реабилитационных мероприятий с включением цитиколина. Предлагаемый комплекс реабилитационных мероприятий отвечает алгоритму качества: доступность, эффективность, безболезненность введения, отсутствие побочных эффектов, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

Реализация результатов. Результаты проведенных исследований внедрены в практику неврологического отделения клиники ТашПМИ и отделения патологии новорожденных республиканского перинатального центра.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на: научно-практической конференции «Основные направления в формировании гармонично развитого поколения в республике Узбекистан» (Ташкент, 2010), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Ташкент, 2010), заседании Ассоциации неврологов Республики Узбекистан (Ташкент, 2011). Работа апробирована на кафедральной апробации, протокол № 16 (Ташкент, 2011), на межкафедральной апробации

ТашПМИ протокол № 6 (Ташкент, 2011), на научном семинаре Специализированного Совета Д 087.49.02 при ТашИУВ протокол № 39 (Ташкент, 2011).

Опубликованность результатов: По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 журнальных статей (2 зарубежные), 7 тезисов и 1 методическая рекомендация.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 136 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 147 источников, русскоязычных 60 и 87 источников из дальнего зарубежья. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении изложена актуальность изучаемой проблемы, связь исследовательской работы с тематическими планами НИР, цель и задачи, научная новизна, научная и практическая значимость результатов исследования, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов в практику здравоохранения, апробация диссертации, структура и объем диссертации.

В первой главе представлено современное состояние вопроса острых нарушений мозгового кровообращения у новорожденных и ранней реабилитации его последствий.

Во второй главе отражены объекты, материалы и методы исследования, дается краткая характеристика проведенных исследований.

Для решения поставленных нами задач с 2009 по 2011 года в стационарных и амбулаторных условиях нами было обследовано 105 детей с рождения до 6 лет, из них 85 с диагнозом острые нарушения мозгового кровообращения и 20 практически здоровых детей. Этим детям проводилось целенаправленное клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование.

С целью выявления последствий у детей перенесших острое нарушение кровообращения в период новорожденности, как в ближайшем, так и в отдаленном периоде, нами были проанализированы 33 детей в возрасте от 2 месяца до 6 лет. Полученные данные были применены для разработки схемы реабилитационных мероприятий на ранних периодах.

В работе использованы клинико-неврологические, клинико-лабораторные и нейровизуализационные (НСГ, КТ, МРТ и ТКДГ обследование) методы исследования.

В третьей главе дается клинико-неврологическая характеристика обследованных детей с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

На основании полученных результатов можно выделить следующие факторы риска по развитию острого нарушения мозгового кровообращения у

новорожденных в антенатальном периоде: анемия ($70,6 \pm 4,8\%$), гестозы ($56,5 \pm 5,3\%$), преэклампсия ($32,9 \pm 5,1\%$), заболевания почек ($29,4 \pm 4,9\%$) у матери и патологии течения беременности. Тогда как в контрольной группе частота соматических заболеваний регистрировалась намного ниже ($P < 0,05$), анемия ($20 \pm 8,9\%$), эндокринные заболевания ($10 \pm 6,7\%$) и заболевания ЖКТ ($5 \pm 4,9\%$). Проведенные исследования показали, что у матерей, родивших новорожденных с нарушением мозгового кровообращения были выявлены гинекологические заболевания в виде эрозия шейки матки у 11 ($12,9 \pm 3,6$), хронического аднексита у 9 ($10,6 \pm 3,3$), а также TORCH 8 ($9,4 \pm 3,2$) - инфекции в виде носительства ЦМВ и ВПГ.

Не менее важную роль в возникновении острых нарушений мозгового кровообращения, играют интранатальные факторы, среди которых, раннее излитие околоплодных вод у 29 ($34,1 \pm 5,1\%$), загрязненные воды у 19 ($22,4 \pm 4,5\%$), с обвитием пуповины вокруг шеи родились 9 ($10,6 \pm 3,3\%$) новорожденных, у 13 ($15,3 \pm 3,9\%$) двух кратное обвитие пуповины вокруг шеи, быстрые роды имели место у 28 ($32,9 \pm 5,1\%$), ягодичное предлежание – у 12 ($14,1 \pm 3,7\%$), ножное – у 7 ($8,2 \pm 2,9\%$). Тогда как в контрольной группе наличие данных интранатальных факторов не выявлялось.

Среди перинатальных факторов риска развития у новорожденных ОНМК доля неблагоприятных исходов беременности составила 51,7% (наблюдались срочное кесарево сечение ($18,8 \pm 4,2\%$), травматические роды с применением щипцов и вакуум-экстракции ($23,5 \pm 4,6\%$)), что достоверно отличалось от показателей контрольной группы ($5,0 \pm 4,9\%$; $P < 0,01$).

Результаты исследований показали, что тяжесть состояния новорожденных усугублялась наличием сопутствующих заболеваний, такие как анемия (у 23,1%), конъюгационная желтуха (13,4%), гипотрофия (26,9%), синдрома дыхательных расстройств (32,7%) и сердечной (40,4%) недостаточности, эндотоксикоза (7; 13,5%), кишечной непроходимости (8; 15,4%). У данных детей отмечалась манифестация одного или нескольких очагов инфекции (бронхопневмония – 75% (39), некротический энтероколит – 9,6% (5) сепсис – 15,4%), которые в значительной степени ухудшали соматический статус.

При анализе клинического течения ОНМК в остром периоде выделяются следующие основные клиничко-неврологические синдромы: синдром церебральной депрессии (22; $42,3 \pm 6,8\%$), синдром церебральной возбудимости (9, $17,3 \pm 5,2\%$), синдром ликворо-сосудистой дистензии (внутричерепная гипертензия) (10; $19,2 \pm 5,5\%$), синдром вегето-висцеральных расстройств (7; $13,5 \pm 4,7\%$), судорожный синдром (20; $38,5 \pm 6,7\%$) и другие нарушения мышечного тонуса (синдром двигательных нарушений) (8; $15,4 \pm 5,0\%$) (Шамансуров Ш.Ш., 2010). У 24 детей ($46,2 \pm 6,9\%$) отмечается сочетание указанных синдромов. Распределение обследованных новорожденных согласно выявленным клиническим синдромам в зависимости от типа ОНМК представлено в таблице 1.

При ишемическом типе ОНМК достоверно чаще встречались судорожный синдром ($53,3 \pm 6,8\%$) и другие нарушения мышечного тонуса

(40,0±12,6), тогда как при геморрагическом типе чаще выявлялись синдромы: церебральной депрессии (48,6±8,2), церебральной возбудимости (21,6±6,7), судорожный синдром (32,4±7,7) и ликворо-сосудистых дистензий (18,9±6,4).

Таблица 1

Наличие клинических синдромов в зависимости от типа ОНМК у обследованных новорожденных (n=52)

Синдромы	Обследованные новорожденные			
	Геморрагический тип ОНМК (n=37)		Ишемический тип ОНМК (n=15)	
	Абс.	%	Абс	%
Синдром церебральной депрессии	18	48,6±8,2	4	26,7±11,4
Синдром церебральной возбудимости	7	18,9±6,4	2	13,3±8,8
Синдром вегето-висцеральных расстройств	5	13,5±5,6	2	13,3±8,8
Синдром ликворо-сосудистой дистензии (внутричерепная гипертензия)	7	18,9±6,4	3	20,0±10,3
Судорожный синдром	12	32,4±7,7	8	53,3±6,8*
Другие нарушения мышечного тонуса (синдром двигательных нарушений)	2	5,4±3,7	6	40,0±12,6**

Примечание: * - достоверность данных между типами ОНМК (* - P<0,05; ** - P<0,01)

Клинически с учетом неврологических симптомов поражения ЦНС и нейровизуализационных данных были определены типы нарушений мозгового кровообращения, такие как геморрагический (37; 71,2±6,3%) и ишемический (15; 28,8±6,3%, P<0,01).

Геморрагический тип нарушений мозгового кровоизлияния у новорожденных характеризуется внутречерепными кровоизлияниями и классифицируется в зависимости от области повреждения головного мозга (Lynch J.K. et al, 2002): на внутрижелудочковые (11; 29,7±7,5%), паренхиматозные (12; 32,4±7,7%), внутримозжечковые (2; 5,4±3,7%), субарахноидальные (9; 24,3±7,1%), эпидуральные (1; 2,7%) и субдуральные кровоизлияния (2; 5,4±3,7%).

У новорожденного в клинике с эпидуральным кровоизлиянием после "светлого промежутка" через 4,5 часа развился синдром сдавления мозга. Ребенок стал резко беспокойный, появился мидриаз на пораженной стороне, возникли судороги клонико-тонического характера, так же наблюдалась прогрессирующая внутречерепная гипертензия с выбуханием большого родничка. Отмечались нарушение в сердечно-сосудистой системе – брадикардия и снижение артериального давления, так же зарегистрирован респираторный синдром.

Субдуральные кровоизлияния (5,4±3,7%) имели травматическую природу, характеризовались признаками сдавления ствола мозга, такими как отклонение глазных яблок в сторону, анизокорией с отсутствием реакции зрачков на свет и сопорозным состоянием. В неврологическом статусе

отмечалась очаговая симптоматика в виде гемипареза с поворотом глаз и головы в сторону очага, а также фокальные клонические судороги.

При внутрижелудочковых кровоизлияниях ($29,7\pm 7,5\%$), в большинстве случаев наблюдались клинические проявления ВЖК IV степени, осложнившееся геморрагическим инфарктом. У данной категории детей в остром периоде наблюдалось угнетение сознания в виде комы. Распределение по синдромам было следующим: синдром церебральной возбудимости сменяющейся угнетением встречался у 4 новорожденных ($36,4\pm 14,5\%$), судороги наблюдались у 4 детей ($36,4\pm 14,5\%$), прогрессирующая внутричерепная гипертензия, приведшая к гидроцефалии регистрировалась у 4 больных ($36,4\pm 14,5\%$), нарушения со стороны респираторной и сердечно-сосудистой системы отмечались у 3 пациентов ($27,3\pm 13,4\%$).

Клиническая картина субарахноидального кровоизлияния ($24,3\pm 7,1\%$) развивалась сразу после рождения у 2-х детей и у 3-х на 3-4 день жизни. В неврологическом статусе у 2 ($22,2\pm 13,8\%$) новорожденных был выявлен синдром церебральной возбудимости, который проявлялся возбуждением, гиперестезией, двигательным беспокойством, усилением рефлексов и мышечным гипертонусом и менингеальным симптомом.

По данным наших исследований паренхиматозные кровоизлияния встречались у $32,4\pm 7,7\%$. Диапедезные кровоизлияния отмечались у 5 ($41,7\pm 14,2\%$) новорожденных со стертой клинической картиной. В неврологической картине наблюдались - мышечная гипотония, судороги, очаговые двигательные расстройства, крупноразмашистый тремор, слабый стон, сонливость и брадикардия.

При ишемическом типе нарушения мозгового кровообращения ($28,8\pm 6,3\%$), клиническая картина у данных детей развивалась сразу после рождения у 4 ($26,7\pm 11,4\%$) и у 11 детей ($73,3\pm 11,4\%$) на 2-14 день жизни. В после родовом периоде синдромом церебральной депрессии у 4 ($26,7\%$), наряду с этим у 3 ($20,0\pm 10,3\%$) новорожденных отмечались признаки ликворо-сосудистой дистензии, у 6 ($40\pm 12,6\%$) детей при неврологическом осмотре выявлен легкий гемипарез на стороне противоположной очагу ишемии головного мозга, судорожный синдром который был зарегистрирован у $53,4\%$ (8) новорожденных. Следует отметить, что у детей данная патология возникла вследствие: сепсиса ($20,0\pm 10,3\%$), дегидратации ($26,7\pm 11,4\%$), врожденного порока сердца ($13,3\pm 8,8\%$), легочной гипертензии ($6,7\pm 6,4\%$), внутриутробной гипоксией и асфиксией в родах ($33,3\pm 12,2\%$), что так же согласуется с данными литературы (Elizabeth A., 2005).

При НСГ исследовании у 15 ($28,8\pm 6,3\%$) детей первой недели жизни (0-7 дней) с ишемическим типом ОНМК были выявлены гиперэхогенные очаги в паренхиме мозга в одном ($93,3\pm 6,4\%$) или обоих полушариях ($6,7\pm 6,4\%$). В дальнейшем гиперэхогенные очаги сменялись гипоэхогенными что прослеживалось в течение 2-4 недели жизни. НСГ картина геморрагического типа нарушения головного мозга характеризовалась локальным повышением эхогенности головного мозга (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-нейросонографические критерии дифференциальной диагностики при геморрагических и ишемических типах ОНМК у новорожденных

	Геморрагический тип	Ишемический тип
Алгоритм	Синхронный: очаг патологической плотности появляется одновременно с ухудшением состояния ребенка	Асинхронный: отсроченное формирование гиперэхогенной зоны.
плотность очага	Гиперэхогенный, гомогенный очаг, плотность которого равна сосудистому сплетению	Гиперэхогенный сменяющийся на гипоехогенный, негетогенный очаг, менее плотный, чем сосудистое сплетение
Граница	Четкая	Чаще менее четкая
Локализация	Нет типичной локализации	В паренхиме мозга, фокальные очаги локализуется в регионах основных сосудистых бассейнов.
Масса-эффект	Соответствует величине гиперэхогенной зоны	Не соответствует величине гиперэхогенной зоны (менее выражена)
Симметричность	С одной стороны	Чаще с одной стороны, редко с двух сторон
Прогноз	Формирование внутримозговых кист	Формируются порэнцефалические кисты различных размеров и локализации

Анализ заключений МР-томограмм по геморрагическому типу показал, что кровоизлияния идентифицируются как изоинтенсивный сигнал при T1-взвешенном изображении и гипоинтенсивный сигнал при T2-взвешанном изображении, однако в последующем в обоих режимах сигнал становится гиперинтенсивным, который быстрее формируется при T1-взвешанном сканировании. У новорожденных с ОНМК по ишемическому при T1-взвешанном сканировании выявлялись гипоинтенсивные очаги в паренхиме мозга и гиперинтенсивные очаги T2- взвешенном изображении.

Исходя из вышеизложенных данных нами были выделены дифференциально диагностические критерии острых нарушений мозгового кровообращения у новорожденных (табл. 3).

В четвертой главе дается характеристика ранних и отдаленных последствий у детей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Изучение психомоторной функции у 33 детей с последствиями ОНМК показало, что в основной группе отмечается задержка психомоторного развития, дети которые удерживали голову в вертикальном положении по сравнению с контролем в возрасте до 3 месяцев, составили $(24,2 \pm 7,5)$, тогда как у детей старше 3 месяцев эта цифра составила $72,7 \pm 7,5\%$. Так же у данных детей в $3,0 \pm 2,9\%$ регистрировалось не держание головы в возрасте 6 месяцев.

Таблица 3

**Критерии дифференциальной диагностики острых нарушений
мозгового кровообращения у новорожденных**

Признаки	Геморрагический тип ОНМК у новорожденных	Ишемический тип ОНМК у новорожденных
Срок манифестации	Наличие светлого промежутка от 2 часов до 4 дней	Клинические проявления от рождения до 18 дней
Неврологическая симптоматика		
Нарушения ЧМН	3, 4, 6, 7, 12 пары	3, 4, 6, 7, 12 пары
Двигательные нарушения	Гемипарез, опистотонус, диффузная мышечная гипотония, менингеальные симптомы	Гемипарез
Судороги	Парциальные, генерализованные, тонические, клонические	Преимущественно клонические, парциальные
Осмотр офтальмолога	Анизокория на стороне поражения головного мозга (гематома)	Без патологии
НСГ	Гомогенные гиперэхогенные образования различной локализации в областях головного мозга	Гиперэхогенные очаги в паренхиме мозга переходящие на 2-4 неделю в гипоехогенные очаги в зоне артериального кровоснабжения
МРТ	Изоинтенсивный сигнал при T1-взвешенном изображении и гипоинтенсивный сигнал при T2 взвешенном изображении, однако в последующем в обоих режимах сигнал становится гиперинтенсивным, который быстрее формируется при T1-взвешенном сканировании.	T1-гипоинтенсивные очаги в паренхиме мозга T2-гиперинтенсивные очаги в паренхиме мозга
Исход	Чаще постгеморрагическая и окклюзионная гидроцефалия, грубая задержка психомоторного развития, детская гемиплегия	Детская гемиплегия, отставание в психоречевом развитии, симптоматическая парциальная эпилепсия.

По данным наших исследований дети из основной группы в $63,6 \pm 8,4\%$ сидят с поддержкой или же не сидят вообще в $15,2 \pm 6,2\%$, что достоверно отличается от показателей контрольной группы ($P < 0,01$).

Задержка становления функции ходьбы была весьма существенной, так до 12 месяцев самостоятельно ходили лишь $15,2 \pm 6,2\%$ детей, в то время как в контрольной группе $60 \pm 10,9\%$ ($P < 0,01$). В 15 месяцев самостоятельно ходили $27,3 \pm 7,7\%$ детей из основной группы и $35 \pm 10,7\%$ детей контрольной группы. Большая масса детей из основной группы начинали ходить после 17 месяцев и составили $42,4 \pm 8,6\%$ ($P < 0,01$). $15,2 \pm 6,2\%$ детей из основной группы не способны удержать тело в равновесии и контролировать свои шаги в перед.

При неврологическом осмотре отмечались черепно-мозговые нарушения в виде сходящегося косоглазия ($100 \pm 0,0\%$, $61,1 \pm 11,5\%$ и $62,5 \pm 17,1\%$ соответственно; $P < 0,05$) и горизонтального нистагма ($28,6 \pm 17,1\%$; $61,1 \pm 11,5\%$ и $75 \pm 15,7\%$ соответственно).

Обращает на себя внимание тенденция снижения встречаемости глазодвигательных расстройств с возрастом, что свидетельствует о восстановлении глазодвигательного, блоковидного и отводящего нервов. У данной категории детей так же наблюдаются поражения лицевого нерва (100%; 72,2% и 100% соответственно возрасту), характеризующиеся центральным парезом.

Бульбарные нарушения характеризовались поперхиванием и нарушением глотания у детей первого года жизни ($57,1 \pm 18,7\%$), в раннем и дошкольном возрасте дизартрией ($44,4 \pm 11,7\%$ и $12,5 \pm 11,7\%$ соответственно).

В большинстве случаев регистрировался правосторонний гемипарез (14; 42,4%), тогда как левосторонний в 27,3% случаев (9 детей), что свидетельствует о поражении в большей степени левого полушария головного мозга, что согласуется с данными литературы (Nelson K.B., Lynch J.K 2002). Тетрапарез в нашем исследовании встречался в 15,2% случаях.

По степени тяжести гемипарез был разделен на легкую, куда вошли дети с неярко выраженными ограничениями движений верхних и нижних конечностей с нарушением походки (11; 47,8%), и тяжелую степень, когда гемисиндром характеризовалась ярко выраженными ограничениями движений, которые были заметны уже в первое полугодие жизни (12; 52,2%). Таким детям часто неправильно был выставлен диагноз ДЦП гемипаретическая форма.

При исследовании мышечного тонуса у обследованных детей во всех возрастных группах отмечается гипертонус ($57,1 \pm 18,7\%$, 77,8% и 87,5% соответственно), который свидетельствует о поражении пирамидной системы.

Гиперкинезы в раннем возрасте составили 16,7%, а в дошкольном возрасте 25%.

Судорожные пароксизмы встречались у 15 детей (45,5%), и у 6 детей в последующем развилась сосудистая эпилепсия (40%). Повышение сухожильных рефлексов сопровождалось гипертонусом и характеризовалось расширением их зоны и клонусом стоп у ($57,1 \pm 18,7\%$) обследованных детей.

МРТ картина у всех детей была характерна для перенесенного нарушения мозгового кровообращения. Причем, патологическая интенсивность наблюдалась в большей степени в левом полушарии головного мозга. КТ признаки перенесенного ОНМК, которые характеризовались снижением плотности мозговой паренхимы, расширением ликворных пространств, мультифокальные кортикальные и субкортикальные очаги пониженной плотности, изменение плотности базальных ганглиев и таламуса и порэнцефалические кистозные полости.

Транскраниальное доплерографическое исследование сосудов головного мозга позволило оценить гемодинамическую значимость нарушений кровотока. В ряде случаев удалось выявить прямые признаки сужения просвета (70,4%), петлистость и извитость сосудов (66,7%). Проведение комплексного клиничко-нейровизуализационного и нейрофизиологического исследования позволило уточнить основные критерии поражения головного мозга у детей (табл. 4).

Таблица 4

Количественные показатели транскраниальной доплерографии у обследованных детей (n=47)

Показатели		Контрольная группа n=20	Основная группа n=27
СМА			
Систолическая скорость кровотока	S	120,2±6,1	106,8±6,5*
	D	121,4±5,8	103,0±5,5*
Диастолическая скорость кровотока	S	52,6±4,8	45,9±3,4
	D	54,6±4,5	44,6±3,0
Индекс резистентности	S	0,55±0,02	0,6±0,03
	D	0,55±0,02	0,61±0,03
ПМА			
Систолическая скорость кровотока	S	84,2±3,7	82,04±5,2
	D	85,2±3,4	80,4±4,2
Диастолическая скорость кровотока	S	35,6±2,6	35,8±2,6
	D	36,8±2,5	36,9±2,6
Индекс резистентности	S	0,58±0,01	0,58±0,02
	D	0,58±0,01	0,56±0,02
ЗМА			
Систолическая скорость кровотока	S	67,4±3,1	68,1±5,2
	D	69,1±2,8	72,2±5,6
Диастолическая скорость кровотока	S	32,5±2,4	30,3±2,3
	D	33,2±2,4	32,7±2,4
Индекс резистентности	S	0,55±0,003	0,53±0,02
	D	0,55±0,003	0,55±0,02
ВСА			
Систолическая скорость кровотока	S	121,0±6,5	125,8±4,6
	D	121,6±6,0	119,8±5,9
Диастолическая скорость кровотока	S	50,6±4,1	54,3±2,3
	D	52,1±4,1	50,4±3,0
Индекс резистентности	S	0,61±0,02	0,73±0,03**
	D	0,61±0,03	0,76±0,03**
Базальная артерия			
Систолическая скорость кровотока		70,1±3,4	69,8±4,8
Диастолическая скорость кровотока		32,3±2,6	29,8±2,7
Индекс резистентности		0,55±0,01	0,57±0,02

примечание: * - достоверность данных по сравнению с контролем (* - P<0,05; ** - P<0,01;)

В пятой главе приведены разработанные ранние реабилитационные мероприятия у детей с последствиями перенесших ОНМК у детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет.

Комплекс реабилитационных мероприятий включал специальные физиотерапевтические методики, адаптированные для подобных детей: массаж, ЛФК с использованием специальных методик (мягкая,

адаптированная мануальная терапия), ортопедическую коррекцию, электростимуляцию, рефлексотерапию, а также медикаментозную терапию.

Курс реабилитации с включением в комплекс цитиколина прошли 34 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 3 лет (основная группа), из них до 1 года – 23 ребенка и 1-3 года - 11 детей.

Цитиколин назначался детям в возрасте от 2 месяцев до 1 года по 100 мг (1 мл суспензии) 2 раза в день, детям 1 – 3 года по 100 мг (1 мл суспензии) 3 раза в день, перорально. Недоношенным детям с малой массой он назначался в дозе 50 мг 2 раза в день, при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов дозировка увеличивалась до 100 мг 2 раза в день. Рекомендовался прием в утреннее и дневное время, последний прием препарата не позднее 17 ч. Курс лечения составлял 1,5 месяца с повторным курсом через 3 месяца, до 2 недель в условиях стационара, а затем — амбулаторно. Группу сравнения составили 17 детей аналогичного возраста, из них до 1 года – 10 детей и 1-3 года - 7 детей. Данным детям был назначен курс реабилитации с включением в комплекс препаратов пантокальцин 0,25 $\frac{1}{4}$ x 2 раза в день и диабазол 0,002 утром 1 раз в день.

Включение цитиколина в комплекс ранней реабилитации детей перенесших ОНМК является эффективным, особенно для детей первого года жизни, у которых отмечался более выраженный эффект, когда лечение начиналось с 2 месяцев жизни, что позволило значительно уменьшить неврологический дефицит у данной группы пациентов. Так же отмечается выраженное влияние цитиколина на когнитивную и речевую сферы. Побочных действий при применении цитиколина не выявлено, что подтверждает его хороший профиль безопасности, также длительное применение не сопровождалось токсическими эффектами.

С целью определения эффективности проведенных реабилитационных мероприятий с включением цитиколина нами было проведено транскраниальное доплерографическое исследование в динамике.

По результатам исследования отмечается заметная положительная тенденция к улучшению показателей транскраниальной доплерографии по всем исследуемым артериям. Особенно достоверно выраженные положительные изменения прослеживаются по СМА, если до лечения систолическая скорость кровотока составляла у детей на первом году жизни по левой стороне $109,3 \pm 6,7$, то после лечения – $114,4 \pm 10,4$ и приближалась к показателям контрольной группы. Такая же тенденция наблюдается и у детей в возрасте от 1 до 3 лет, до лечения – $98,6 \pm 7,9$, а после – $105,8 \pm 5,4$ ($P < 0,05$). Увеличение систолической скорости кровотока справа так же регистрируется в обеих возрастных группах после лечения.

Достоверное снижение индекса резистентности по ВСА отмечается и на первом году жизни и у детей раннего возраста после лечения ($P < 0,05$), особенно выраженное справа.

Эффективность проведенных реабилитационных мероприятий с включением цитиколина по транскраниальной доплерографии оценивали как «хороший» результат, т.е. наблюдалось динамическое улучшение

гемодинамических параметров, «удовлетворительный» - незначительное динамическое улучшение гемодинамических параметров и «неудовлетворительный» - динамических улучшений нет.

Исходя из вышеизложенного в нашем наблюдении регистрировались хороший (19; 70,4%) и удовлетворительный результат (8; 29,6%) проведенных реабилитационных мероприятий.

Хороший результат характеризовался улучшением состояния артериовенозного равновесия, улучшения гемодинамических параметров в бассейне СМА, ВСА. Заметно повышение линейной скорости кровотока по обеим средним мозговым артериям. Доминирующие признаки дефицита кровотока в бассейне передней и средней мозговых артерий исчезали или в меньшей степени, но сохранялись. Данных за повышение интракраниального давления не обнаружено у 92,6%. Смещения артерио-венозного равновесия не наблюдалось у 81,5% и незначительное у 18,5%. Патологическая извитость и перегибы, клиническое значение которых обусловлено сужением просвета позвоночных артерий в области перегибов регистрировалось у 7,4%.

Удовлетворительный результат после проведенных реабилитационных мероприятий был зарегистрирован у 8 детей (29,6%). Он характеризовался некоторыми улучшениями гемодинамических параметров в бассейне СМА, ВСА и умеренно выраженными признаками дефицита мозгового кровотока. Равномерное снижение кровотока по интракранеальным сегментам обеих позвоночных артерий наблюдалось у данного контингента детей, а так же незначительно выраженная перегрузка позвоночных венозных сплетений. Уменьшение признаков ишемии в проекции исследуемых артерий была констатирована у 37,5%. Легкая асимметрия кровотока по исследуемым артериям наблюдалась у 50% детей. Полученные данные согласовались с клинической картиной обследованных детей, которым были проведены реабилитационные мероприятия с включением цитиколина, что дает надежду на выздоровление и уменьшение выраженности неврологического дефицита в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы:**

1. Ряд неблагоприятных изменений у беременных (анемия (70,6%), гестозы (56,5%), преэклампсия (32,9%), раннее излитие около плодных вод (34,1%)), а также патология родовой деятельности (51,7%), являются важнейшей предпосылкой в формировании гипоксии плода, которая в свою очередь является высоким фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения у новорожденных.
2. В неврологическом статусе при геморрагическом типе ОНМК чаще выявлялись синдромы: церебральной депрессии, церебральной возбудимости, судорожный синдром и ликворо-сосудистых дистензий,

- тогда как при ишемическом типе достоверно чаще наблюдались судорожный синдром и другие нарушения мышечного тонуса.
3. Нейровизуализационные исследования показатели нарушения мозгового кровообращения у детей позволили выявить характерные особенности геморрагических инсультов у детей: НСГ картина характеризовалась наличием гомогенных гиперэхогенных образований различной локализации, а МРТ - изоинтенсивным сигналом при T1- изображениях и гипоинтенсивным сигналом при T2 изображении в виде очагов кровоизлияния различной локализации. Для ишемического типа ОНМК характерно: на НСГ наблюдались наличие гиперэхогенных очагов в паренхиме мозга, переходящих на 2-4 неделе в гипоэхогенные очаги в зоне артериального кровоснабжения, а на МРТ - T1-гипоинтенсивные очаги и в T2-гиперинтенсивные очаги в паренхиме мозга в виде наличия кистозной дегенерации, порэнцефалитической кисты, кистозной энцефаломалиции.
 4. У детей с последствием ОНМК характерно поражения ЧМН, пирамидной системы и задержка темпов моторного, когнитивного и психоречевого развития. Гемодинамическая значимость нарушений кровотока у данных детей характеризуется резким снижением скорости кровотока в пораженных артериях с асимметрией его.
 5. Включение цитиколина в комплекс ранней реабилитации детей перенесших ОНМК является эффективным, безопасным, не инвазивным способом лечения, который может быть включен в комплекс реабилитационных мероприятий наряду с лечебной физкультурой, массажем, парафином и другими мероприятиями.

Практические рекомендации:

1. Факторами перинатального риска для новорожденных являются, наличие тяжёлых хронических заболеваний у матери и патология периода беременности, перинатальные и антенатальные осложнения, что в свою очередь нужно учитывать при первичном осмотре неонатолога родильного комплекса.
2. Необходимо проведение ранней диагностики ОНМК у новорожденных, которая основывается на применении клиничко-неврологических и нейровизуализационных методов (НСГ, МРТ и КТ) исследования. Правильная клиническая диагностика в первые дни жизни новорожденного является залогом успеха проводимых далее лечебных мероприятий.
3. У новорожденных с ОНМК реабилитационные мероприятия с включением цитиколина необходимо начинать сразу же после выписки из ОРИТ на ранних этапах. Цитиколин назначался детям в возрасте от 2 месяцев до 1 года в дозе по 100 мг (1 мл суспензии) 2 раза в день, детям 1 – 3 года по 100 мг (1 мл суспензии) 3 раза в день, перорально. Недоношенным детям с малой массой он назначался в дозе 50 мг 2 раза в день, при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов

дозировка увеличивалась до 100 мг 2 раза в день. Рекомендуются прием в утреннее и дневное время, последний прием препарата не позднее 17 ч. Курс лечения составлял 1,5 месяца с повторным курсом через 3 месяца, до 2 недель в условиях отделения стационара, затем — амбулаторно.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Садыкова Г.К., Кадырова З.А. Ишемический инсульт у детей // Неврология. – Ташкент, 2009. - № 3. – С. 58-61.
2. Садыкова Г.К., Кадырова З.А. Острые нарушения мозгового кровообращения у новорожденных // Врач аспирант. - Воронеж, 2010. - № 5.2(42). – С. 325-329.
3. Садыкова Г.К., Кадырова З.А. Диагностические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения у новорожденных // Сборник тезисов 6-го съезда педиатров Узбекистана. – Ташкент, 2009. – С. 383-384.
4. Садыкова Г.К., Кадырова З.А. Эффективность применения Сомазина в лечении последствий острых нарушений мозгового кровообращения у новорожденных // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство» - Москва, 2010. - С. 457.
5. Кадырова З.А., Халилова А.Э. Анализ неврологических нарушений у новорожденных с острым нарушением мозгового кровообращения // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» сборник тезисов. - Ташкент, 2010.- С. 105.
6. Кадырова З.А., Хасанова С.С. Эффективность методов нейровизуализации у больных с перинатальным инсультом // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» сборник тезисов. - Ташкент, 2010. - С. 106.
7. Садыкова Г.К., Кадырова З.А. Поздно диагностированный перинатальный инсульт у детей // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» сборник тезисов. - Ташкент, 2010. - С. 123-124.
8. Кадырова З.А. Факторы риска развития перинатального инсульта у новорожденных // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» сборник тезисов. - Ташкент, 2010.- С. 104-105.
9. Садыкова Г.К., Кадырова З.А. Мероприятия ранней реабилитации детей, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения в перинатальном периоде // Неврология. - Ташкент 2011. - № 2. - С.34-38.
10. Кадырова З.А. Клинико-неврологическая характеристика новорожденных с нарушением мозгового кровообращения // Врач аспирант. - Воронеж, 2011. - № 3.3(46). – С. 436-445.
11. Ашурова Д.Т., Кадырова З.А. Последствия перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в неонатальном периоде у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2011. - №1-2. – С. 83-87.

12. Кадырова З.А. Роль клинико-диагностических методов исследования в диагностике перинатального инсульта // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство» - Москва, 2011. - С. 313-314.
13. Садыкова Г.К., Кадырова З.А. Клинико-неврологические аспекты нарушений мозгового кровообращения у новорожденных и пути ранней реабилитации его последствий: Методическая рекомендация. – Ташкент, 2011. – 31с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Кадырова Захро Абдусаматовнанинг 14.00.13- Асаб касалликлари ихтисослиги бўйича “Чақалоқларнинг бош миёсида қон айланиш ўткир бузилиши ва уларнинг асоратларини эрта реабилитацияси” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: бош миёда ўткир қон айланишининг бузилиши, гемаррагик инсульт, ишемик инсульт, болалар.

Тадқиқот объекти: туғилгандан 6 ёшгача бўлган 105 бола текширилди, шулардан 85 тасида бош миёда ўткир қон айланишининг бузулиши ташхиси қайд этилган, назорат гуруҳини худди шу ёшдаги, амалий жихатдан соғлом 20 нафар болалар ташкил этди.

Ишнинг мақсади: чақалоқларнинг бош миёсида ўткир қон айланиш бузилишини келиб чиқиш сабаблари ва клиникасини ўрганиш, ва улар асоратларини эрта реабилитация қилиш.

Тадқиқот услублари: ишда анамнез, клиник маълумотлар, нейрофизиологик (нейросонография, ТКДГ бош миё қон томирлари) ва нейровизуализацион (КТ, МРТ) текширув усуллари қўлланилди.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: биринчи марта чақалоқларда бош миё ўткир қон айланиши бузилишларини диагностик ва прогностик мезонлари аниқланган ва бу ўз вақтида ташхислаш ва цитиколин ёрдамида асоратларнинг эрта реабилитацион давосини ўтказишга имкон беради. Клинико-неврологик текширувлар билан бирга транскраниал доплерография, МРТ ва КТ текширувлари ўтказилиши болаларда ўтказилган бош миё ўткир қон айланиши бузилишларини эрта реабилитацион даво муолажаларининг самарадорлигини баҳолаш имкониятини беради.

Амалий аҳамияти: Замонавий нейропротектор цитиколин қўшилган эрта реабилитацион муолажаларни ўтказиш зарурияти асослаб берилган. Таклиф этилган реабилитацион комплекс муолажалари сифат алгоритми талабларига (қўлланилиш осонлиги, самарадорлиги, қўлланилишнинг оғриқсизлиги, ножўя таъсирларнинг йўқлиги) жавоб бериб, уларни амалий соғлиқни сақлаш тизимида кенг тадбиқ этишни тавсия этади.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Ўтказилган тадқиқотлар натижалари ТошПТИ клиникаси неврология бўлими ва Республика перинатал марказнинг янги туғилган чақалоқлар патологияси бўлимида тадбиқ этилган.

Қўлланиш соҳаси: тиббиёт(неврология).

РЕЗЮМЕ

диссертации Кадыровой Захро Абдусаматовны на тему: «Острое нарушение мозгового кровообращения у новорожденных и ранняя реабилитация его последствий», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.13. – нервные болезни

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, дети.

Объект исследования: обследовано 105 детей с рождения до 6 лет, из них 85 с диагнозом острые нарушения мозгового кровообращения контрольную группу составили 20 практически здоровых детей, аналогичного возраста.

Цель исследования: изучить причину возникновения и клинику инсульта у новорожденных с разработкой ранней реабилитации его последствий.

Методы исследования: анамнестические, клиничко-неврологические, нейрофизиологические (нейросонография, ТКДГ сосудов головного мозга) и нейровизуализационные (КТ, МРТ обследование) методы обследования.

Полученные результаты и их новизна: Впервые определены диагностические и прогностические критерии острого нарушения мозгового кровообращения у новорожденных, что позволяет своевременно диагностировать и проводить раннюю реабилитацию его последствий с включением цитиколина. Проведение транскраниальной доплерографии, МРТ и КТ исследования наряду с клиничко-неврологическими исследованиями позволяют оценить эффективность ранних реабилитационных мероприятий у детей острым нарушением мозгового кровообращения.

Практическая значимость: Обоснована необходимость проведения ранних реабилитационных мероприятий с включением современного нейропротектора цитиколина. Предлагаемый комплекс реабилитационных мероприятий отвечает алгоритму качества: доступность, эффективность, безболезненность введения, отсутствие побочных эффектов, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты проведенных исследований внедрены в практику клиники ТашПМИ в неврологическое отделение и в Республиканский перинатальный центр в отделение патологии новорожденных.

Область применения: медицина (неврология).

RESUME

Thesis of Kadirova Zakhro Abdusamatovna on the scientific degree competition of the doctor of sciences (philosophy) in medicine on speciality 14.00.13 - nerve disease subject: «Acute failure of brain blood circulation at newborns and early rehabilitation of it's consequences»

Key words: Acute failure of brain blood circulation, hemorrhagic insult, ischemic insult, children.

Subjects of research: investigated 105 children aged since a birth till 6 years, 85 of them with diagnosis acute failure of brain blood circulation and control group consist from healthy 20 children.

Purpose of work: To study the reason of occurrence and clinic of a stroke at newborns with working out of early rehabilitation of it's consequences.

Methods of research: anamnestic, clinic-neurologic, neurophysiologic (neurosonography, transcranial dopplerography of brain vessels) and neurovisual (CT, MRI) survey methods.

The results obtained and their novelty: For the first time defined diagnostic and prognostic criteria of acute failure of brain blood circulation at newborns which allow to diagnose and spend early rehabilitation of it's consequences with inclusion of Tsitikolin. Carrying out of transcranial dopplerography, MRI and CT along with clinic-neurologic researches allow to estimate efficiency of early rehabilitation at children with consequences of the transferred acute failure of brain blood circulation.

Practical value: Necessity of carrying out of early rehabilitation actions with inclusion of modern neuroprotector Tsitikolina is proved. The offered complex of rehabilitation corresponds to algorithm of quality: availability, efficiency, painlessness of introduction, absence of by-effects that allows to recommend it for wide introduction in practical public health services.

Degree of embed and economic effectivity: Results of the spent researches are introduced in practice in neurologic branch of TashPMI clinic and in branch of a pathology of newborns of the Republican perinatal center.

Field of application: medicine (neurology).