© Коллектив авторов, 2015

Ю.И. Ровда[1], К.И. Ворошилина[2], О.С. Бадьина[3], С.А. Шмулевич[4], Е.В. Иванова[5], И.А. Селиверстов[1]

СОНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТИМУСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ 3- И 12-МЕСЯЧНОГО КОРРИГИРОВАННОГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ, ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

[1]ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ,
[2]ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой»,
[3]Управление здравоохранения администрации г. Прокопьевска, [4]МБУЗ КО ККД,
[5]Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области, г. Кемерово, РФ

Y.I. Rovda[1], K.I. Voroshilina[2], O.S. Badyina[3], S.A. Shmulevich[4], E.V. Ivanova[5], I.A. Seliverstov[1]

SONOMETRIC THYMUS PARAMETERS IN PRETERM INFANTS WITH CORRECTED AGE 3 AND 12 MONTHS, BORN WITH EXTREMELY LOW, VERY LOW AND LOW BIRTH WEIGHT

[1]Kemerovo State Medical Academy, [2]Regional Clinical Perinatal Center n.a. L.A. Reshetova,
[3]Health Department of Prokopyevsk Administration, [4]Kemerovo Cardiology Clinic
[5]Public health Departmentof the Kemerovo region, Kemerovo, Russia

Цель исследования – оценить морфометрические параметры тимуса у детей 3- и 12-месячного корригированного возраста, рожденных недоношенными. Представлены результаты сонографии вилочковой железы (ВЖ) 100 недоношенных детей в 3-месячном и 12-месячном корригированном возрасте. Недоношенные дети демонстрируют в сравнении с контролем более низкие показатели объема ВЖ в самой многочисленной прослойке (25–75-й перцентиль), что, вероятно, связано с общей соматотипической и висцеральной незрелостью. Параметры объема ВЖ в вышеобозначенных коридорах перцентильного распределения рассматриваются не в качестве нормативных (поскольку состояние недоношенности афизиологично по определению), а в качестве среднеадаптивных, присущих большинству детей с этими состояниями. У них, как и у детей из популяции (приблизительно равного возраста), также документированы биполярные трансформации ВЖ (синдром увеличения ВЖ, тимомегалия, синдром малого и синдром критически малого тимуса). Установленные в процессе исследования особенности требуют изучения в катамнезе и сопоставления их с условиями медико-профилактической помощи и качеством внутриутробного развития и жизни недоношенных детей.

Ключевые слова: *тимус, сонография, недоношенные дети с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела при рождении.*

Objective of the research – to evaluate morphometric thymus parameters in preterm children 3 and 12 months corrected age. The article presents thymus sonography results of 100 premature infants in

Контактная информация:
Ворошилина Ксения Игорьевна – врач-педиатр, ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой»
Адрес: Россия, 650000, г. Кемерово, Октябрьский пр-кт, 22
Тел.: (3842) 39-22-34, **E-mail:** kivoroshilina@mail.ru
Статья поступила 27.05.15, принята к печати 23.09.15.

Contact Information:
Voroshilina Xenia Igorevna – pediatrician, Regional Clinical Perinatal Center n.a. L.A. Reshetova
Address: Russia, 650000, Kemerovo, Oktyabrsky pr., 22
Tel.: (3842) 39-22-34, **E-mail:** kivoroshilina@mail.ru
Received on May 27, 2015, submitted for publication on Sep. 23, 2015.

Final_1_16.indd 61 21.01.2016 9:37:53

3-month and 12-month corrected age. Compared to control group, preterm infants had lower rates of thymus volume in the largest stratum (25–75th percentile), probably due to the general somatotopic and visceral immaturity. Thymus volume parameters in mentioned percentile distribution areas are considered not as normative, but as «average», inherent to the majority of children with these conditions. They, like children of the population (approximately at the same age), have thymus bipolar transformation (increased thymus syndrome, thymomegalia, syndrome of small and critically small thymus). The observed features require study in catamnesis and matching with preventive health care terms and quality of prenatal development and life of premature babies.

Keywords: *thymus, sonography, premature babies with extremely low, very low and low birth weight.*

Недоношенность представляет собой важнейшую мировую проблему, поскольку является одной из основных причин смертности и инвалидности детей [1–3]. Тем не менее, благодаря достижениям в области интенсивной терапии, значительно увеличилась выживаемость недоношенных детей.

Актуальность проблемы недоношенности в нашей стране возросла в связи с внедрением новых критериев живорождения, рекомендуемых ВОЗ (Приказ МЗ РФ № 318 от 04.12.1992 г. «О переходе на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мертворождения»; Приказ МЗ и СР РФ № 1687 от 27.12.2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи»).

В России частота рождения недоношенных детей колеблется от 4 до 16%. Кажущийся небольшим процент недоношенных детей формирует основную часть структуры младенческой смертности – 58% в структуре неонатальной и 44% – постнеонатальной смертности [4].

В Кемеровской области ежегодно недоношенными рождаются около 6% детей, из них с низкой массой тела (НМТ – менее 2000 г) – 0,2–0,3%; с очень низкой массой тела (ОНМТ – менее 1500 г) – 0,13–0,48%; с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ – менее 1000 г) – 0,3%.

Известно, что перинатальная патология нервной, эндокринной, иммунной и других функциональных систем организма такого ребенка характеризуется значительно большей тяжестью, разнообразием и комплексностью нарушений. Безусловно, особого внимания заслуживает у них период первого года жизни, поскольку происходят перестройка и интенсивное созревание органов и систем, первый контакт с неблагоприятными факторами внешней среды, что создает повышенный риск развития многочисленных функциональных нарушений и срыва адаптации [5].

Отдельно можно сделать акцент на наличии повышенной инфекционной заболеваемости у этих детей в период раннего детства. Особое внимание исследователей привлекают проблема морфофункциональных особенностей вилочковой железы (ВЖ) у недоношенных, участие ее в процессах адаптации в этот период, в связи с чем принципиальное значение имеет разработка ранних профилактических, корригирующих и реабилитационных мероприятий у этой категории детей.

ВЖ (зобная железа, тимус) является центральным органом иммунного континуума. Она не только является одним из главных «управляющих» сложнейшего иммунного ответа, но и исполняет роль «связного» между такими системами, как иммунная, эндокринная, нервная и др. Эта связь обусловлена общей закладкой данных органов в раннем эмбриогенезе [6]. Она обеспечивает нормальное развитие ребенка, поддерживает иммунную реактивность и способствует его адаптации к различным факторам окружающей среды [7]. У детей с патологией тимуса в связи с иммунной дисфункцией отмечается высокий уровень осложнений различных заболеваний (в первую очередь инфекционных) и летальности [8, 9].

Размеры ВЖ непостоянны, претерпевают возрастные изменения, сильно варьируют в пределах одной и той же возрастной группы. Например, у новорожденных колебания массы ВЖ могут достигать от 3,2 до 20 г [10–13].

Большинство исследователей уделяет внимание синдрому увеличенной вилочковой железы (СУВЖ) и тимомегалии [14], а фактам минимальных значений органометрических параметров тимуса не придают особого внимания.

У недоношенных детей в периоде их раннего возраста нет сведений о «допустимых», «нормативных» значениях массы и объема ВЖ. Данное определение («допустимый», «нормативный») достаточно условно, поскольку состояние детей с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ – афизиологично. Параметры ВЖ в пределах 25–75-го перцентиля в определенной степени отражают некую его стереотипную «среднеадаптивную» реакцию, присущую большинству детей с этими состояниями. Но в целом механизмы нарушения иммунной адаптации также у них недостаточно изучены.

В связи с этим целью исследования явились оценка морфометрических особенностей ВЖ методом сонометрии у детей грудного возраста, рожденных с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, и попытка интерпретации полученных данных.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» (ОКПЦ).

В рамках научного исследования обследованы 100 недоношенных детей, из них 27 – с ЭНМТ, 39 – с ОНМТ и 34 родившихся с НМТ. В совокупности они составляли основную группу исследуемых детей.

Оценку морфометрических параметров ВЖ

Final_1_16.indd 62 21.01.2016 9:37:53

вышеперечисленных групп проводили методом сонографии в 3-месячном и 12-месячном корригированном возрасте (КВ) недоношенного ребенка.

В качестве сравнения использовали результаты аналогичного исследования О.С. Бадьиной и соавт. популяции детей 3-мясячного и 12-месячного возраста (контрольная группа), проживающих в Кузбассе [15].

Ультразвуковое исследование включало в себя определение объема, эхоплотности и топики ВЖ – проводили на аппарате MEDISON ACCUVIX V20 (Корея) линейными датчиками частотой 5,0–7,5 МГц. Исследование выполняли в четырех плоскостях сканирования по методу С.М. Воеводина [16] в положении пациента «лежа на спине», с запрокинутой назад головой (под шею подкладывали валик).

Измеряли линейные размеры ВЖ: ширину, длину, толщину (передне-задний размер) каждой доли. На основании линейных размеров ВЖ рассчитывали объем (V) по формуле: Vдоли (см^3)=А·В·С·0,523; V ВЖ (см^3)=$V_{правой\ доли}$ + $V_{левой\ доли}$, где А – ширина доли (см), В – длина доли (см), С – толщина доли (см), 0,523 – коэффициент пересчета линейных размеров на объем.

Все исследования были выполнены в условиях детской поликлиники ОКПЦ в утренние часы (с 8.00 до 12.00) при информированном добровольном письменном согласии законного представителя ребенка.

Критерием исключения из исследования являлось наличие на данный период «острого» (в т.ч. инфекционного) заболевания, либо какой-либо соматической декомпенсации.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи медицинской информационной системы Арена (информационная система ведения электронной амбулаторной карты пациента функционирующая в ОКПЦ) и пакета прикладных программ «Statsoft Statistika 6.0».

Показатели объема ВЖ не имели приближенно нормального характера распределения, в связи с чем были рассчитаны стандартное отклонение (STD), медиана (Me или 50-й перцентиль), интерквартильный размах (Q1–Q3 или 25-й и 75-й перцентиль), интерпроцентильный размах (10-й и 90-й перцентиль), разность минимального и максимального значений признака (3-й и 97-й перцентиль). Для сравнения значений показателей в группах были использованы U-критерий Манна–Уитни и доверительный интервал для разности средних. Связь между явлениями оценивали при помощи расчета корреляции Спирмена.

Прежде чем рассуждать на тему о биполярных трансформациях тимуса и «нормативных» морфометрических показателях предложена классификация определений этих состояний с учетом мнения отечественных ученых [17].

Для корректности исследования выделены 5 подгрупп детей в зависимости от величины объема ВЖ, располагающегося в границах коридоров перцентильного распределения: 1) дети с наиболее типичным для данного возраста объемом тимуса (25–75-й перцентиль – «нормальные» референтные величины); 2) дети с синдромом увеличения вилочковой железы до I–II степени (СУВЖ – от 90-го до 97-го перцентилей); 3) дети с увеличением вилочковой железы до III степени (тимомегалия – более 97-го перцентиля); 4) дети с синдромом малого тимуса (СМТ – от 3-го до 10-го перцентилей); 5) если величина объема ВЖ располагалась в зоне менее 3-го перцентиля – дети с критически малым объемом тимуса (синдром критически малого тимуса – СКМТ).

Параметры ВЖ, распределившиеся в границах 75–90-го и 25–10-го перцентилей, в расчет не принимались, поскольку были «пограничными» (в статистике – это область низких и высоких нормативных значений) и могли повлиять на последующую сравнительную клинико-морфологическую характеристику детей с нормальными и биполярными морфометрическими трансформациями тимуса.

Результаты и их обсуждение

При обследовании у одного ребенка из группы ЭНМТ в возрасте 3 месяцев не обнаружено признаков ВЖ в типичном месте. Предположено аберрантное расположение ВЖ у ребенка, в связи с чем этот случай исключен из исследования. У остальных детей основной группы ВЖ была представлена двумя долями, плотно примыкающими друг к другу медиальной поверхностью, с четкими ровными контурами и преимущественно однородной структурой.

В табл. 1 представлены морфометрические параметры ВЖ недоношенных детей основной группы с учетом классификации по фактической массе тела при рождении и КВ на момент исследования.

Табл. 1 демонстрирует динамику средних объемов ВЖ у детей сравниваемых групп, которая пропорционально сопряжена с массой тела при рождении. В 3-месячном КВ дети с ЭНМТ и ОНМТ имели статистически более значимые низкие значения объема ВЖ, чем дети с НМТ и соответственно более поздним сроком гестации. Тем не менее, к 12-месячному КВ параметры объема ВЖ у всех групп выравнивались и практически не отличались между собой.

При сопоставлении перцентильного распределения морфометрических показателей ВЖ (объем) всех детей, родившихся недоношенными (в КВ 3 месяца), с таковым детей группы контроля (доношенные 3-месячные дети из популяции), получили следующие результаты: если в коридоре 3–10 перцентилей, эти параметры существенно не отличались между собой, то между 25–75-м и 90–97-м перцентилями и выше основная масса недоношенных детей демонстрировала статистически значимые различия в сравнении с группой контроля. Эти показатели объема ВЖ у них были ниже (на $^1/_3$) в самой многочисленной группе (25–75-й перцентиль) и значимо выше в группе детей с объемом ВЖ в границах 90–97-го и более перцентилей. Такая же закономерность в распределении морфометрических параметров (объема) ВЖ наблюдалась в аналогичных сравниваемых группах другой возрастной категории, а именно: группы недоношенных детей с КВ в 12 месяцев и группы контроля (годовалые доно-

Final_1_16.indd 63 21.01.2016 9:37:53

Таблица 1

Морфометрические параметры ВЖ у недоношенных детей основной группы в 3-месячном и 12-месячном КВ

Основная группа детей			M±STD, объем, см³	Me, объем, см³	Q1–Q3, объем, см³
ЭНМТ (n=27)	3 мес	1	10,5±8,3	7,4*	4,7–14,7
	12 мес	2	11,3±6,1	10,4	7,1–16,7
ОНМТ (n=39)	3 мес	3	9,7±6,8	8,2*	4,4–14,1
	12 мес	4	10,1±7,2	9,2	4–13,3
НМТ (n=34)	3 мес	5	14±7,8	12,8	8,5–17,5
	12 мес	6	13,3±8,7	12,1	6,8–16,9

*p_{1-5}<0,005; p_{3-5}<0,005.

шенные дети из популяции). Важным моментом является тот факт, что средние морфометрические параметры объема ВЖ, как в основной группе, так и в группе контроля, существенно не изменились (от 3 до 12 месяцев) и сохраняли определенную стабильность (табл. 2, рис. 1 и 2).

Если нормативные параметры объема ВЖ (25–75-й перцентиль) у 3-месячных детей контрольной группы были в пределах 8,1–17,9 см³, 12-месячных – 9,7–17,9 см³, то «среднеадаптивные» аналогичные параметры у недоношенных детей с соответствующим КВ – пределах 5,9–14,4 и 6–15,6 см³ соответственно.

В группе 12-месячных детей популяции Кузбасса СУВЖ (90–97-й перцентиль; при объеме ВЖ 20,9–21,2 см³) диагностировали у 7 детей, тимомегалию (>97-го перцентиля; при объеме >21,2 см³) – у 3. В этой же группе детей сонометрические признаки СМТ (3–10-й перцентиль; при объеме 1,1–1,2 см³) выявлялись у 8, СКМТ (<3-го перцентиля; при объеме <1,1 см³) – у 3.

В группе недоношенных детей с 12-месячным КВ СУВЖ выявлялся (при объеме 27,2–36,9 см³) у 7, тимомегалия (при объеме >36,9 см³) – у 3, СМТ (при объеме 3,9–1,4 см³) – у 7 и СКМТ (при объеме <1,4 см³) – у 3.

Было важным оценить, за счет каких подгрупп произошли эти значимые различия в распределении объемов ВЖ: из-за детей с наиболее критично низкой массой тела при рождении и, соответственно, с более критично выраженной степенью недоношенности (ЭНМТ+ОНМТ) или

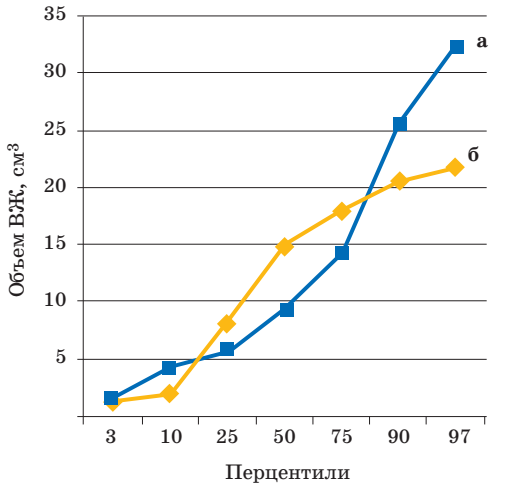

Рис. 1. Перцентильное распределение показателей объема ВЖ 3-месячных детей популяции Сибирского региона (n=102) и недоношенных детей с 3-месячным КВ (n=100).
а – недоношенные дети с КВ 3 мес (n=100); б – дети Сибирского региона в 3 мес жизни (n=102).

за счет детей, родившихся с НМТ. При разделении детей основной группы на подгруппы ЭНМТ+ОНМТ и НМТ принимали во внимание тот факт, что количество сопоставлямых случаев в вариационном ряду могло быть несколько меньше требований критериев доказательности. В связи с этим результаты, полученные при исследовании, характеризовали только как тенденции.

Оценивались дети приблизительно равного возраста: через 12 месяцев КВ – у недоношен-

Таблица 2

Перцентильное распределение параметров объема ВЖ у детей основной (с КВ в 3 и 12 мес) и контрольной групп (в 3- и 12-месячном возрасте) по данным сонометрии

Исследуемые группы детей	n	Перцентили						
		3	10	25	50	75	90	97
Основная группа (КВ – 3 мес)	100	1,5	4,4	5,9	9,5	14,4	25,5	32,3
Группа контроля (возраст – 3 мес)	102	1,4	2,0	8,1	14,9	17,9	20,6	21,8
Основная группа (КВ – 12 мес)	100	1,4	3,9	6,0	10,6	15,6	27,2	36,9
Группа контроля (возраст – 12 мес)	102	1,1	1,2	9,7	15,4	18,9	20,9	21,2

Объем ВЖ, см³.

Final_1_16.indd 64 21.01.2016 9:37:53

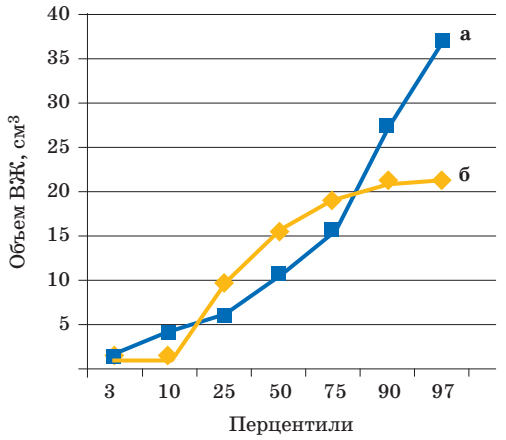

Рис. 2. Перцентильное распределение показателей объема ВЖ 12-месячных детей популяции Сибирского региона (n=102) и недоношенных детей с 12-месячным КВ (n=100).
а – недоношенные дети КВ 12 мес (n=100); б – дети Сибирского региона 12 мес жизни (n=102).

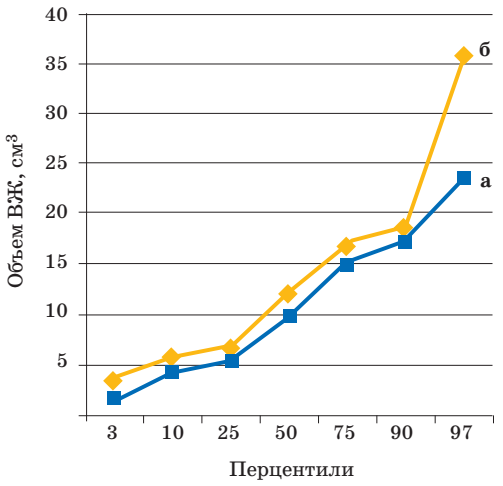

Рис. 3. Перцентильное распределение показателей объема ВЖ 12-месячных с КВ детей с критической массой тела при рождении (ЭНМТ+ОНМТ) (n=66) и таковых детей того же возраста, родившихся недоношенными, и НМТ (n=34).
а – ЭНМТ+ОНМТ в 12 мес КВ (n=66); б – НМТ в 12 мес КВ (n=34).

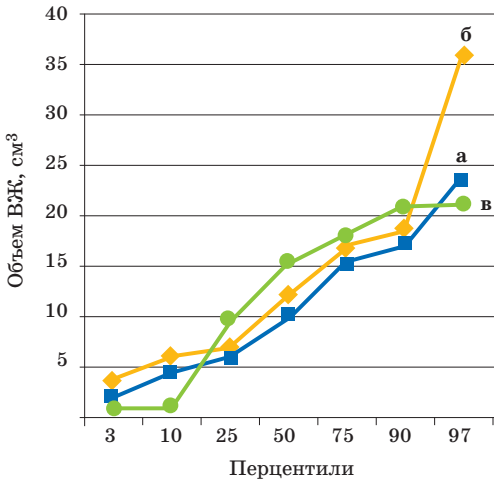

Рис. 4. Перцентильное распределение показателей объема ВЖ 12-месячных с КВ детей с критической массой тела при рождении (ЭНМТ+ОНМТ) (n=66), 12-месячных с КВ детей с НМТ при рождении (n=34) и таковых 12-месячных детей популяции Сибирского региона (n=102).
а – ЭНМТ+ОНМТ в 12 мес КВ (n=66); б – НМТ в 12 мес КВ (n=34), в – дети Сибирского региона, 12 мес группа контроля (n=102).

ных и через 12 месяцев паспортного возраста – у детей контрольной группы (рис. 3 и 4).

Результаты продемонстрировали следующую картину: более низкие параметры объемов ВЖ (в сравнении с контролем) регистрировались в границах 25–75-го перцентиля преимущественно у лиц с критически малой массой при рождении (ЭНМТ+ОНМТ). Напротив, значимое увеличение объемов ВЖ в границах 90–97-го и более перцентилей (в сравнении с контролем) отмечалось только за счет детей с НМТ при рождении.

Заключение

Таким образом, вышепредставленное исследование свидетельствует о наличии более низких показателей объема ВЖ в самой многочисленной прослойке (25–75-й перцентиль) детей основной группы, что с высокой степенью вероятности может быть связано с сопряженностью процессов в ВЖ с общей соматотипической и висцеральной незрелостью и незавершенностью.

Так же как и в группе контроля недоношенные дети демонстрируют биполярные трансформации ВЖ. Минимальные значения параметров объема ВЖ (особенно в границах 10–3-го и менее перцентиль) коррелируют с аналогичными в контроле и могут свидетельствовать о морфологической компрометации (незрелости) данного органа в обеих группах.

Более существенное увеличение параметров объема ВЖ детей основной группы (преимущественно за счет детей с НМТ) в коридорах 90–97-го и выше перцентилей может свидетельствовать либо о более напряженной адаптации, либо о функциональной несостоятельности органа, которая также может быть сопряжена с его морфогенезом.

Понятно, что морфометрические характеристики ВЖ у детей основной группы (отражающие ее морфогенез в зависимости от общего висцеро-, соматотипа) должны быть сопряжены с условиями их развития в анте- постнатальном периоде. При изменении этих условий, например, при недоношенности, ВЖ также может характеризоваться незрелостью и незавершенностью морфологических структур и недостаточным отправлением своих функций. Эта незрелость проявляется различным образом: в одних случаях, это малые по сравнению с контролем параметры ВЖ, в других, наоборот, достоверно превышающие или даже имеющие лабильные характеристики. Не всегда внешне измененные органы означают нарушение функции, например, как при акцидентальной инволюции ВЖ, где речь идет в основном о временном напряже-

Final_1_16.indd 65 21.01.2016 9:37:53

нии адаптации, а не качественно измененной морфологии (дисплазии, гипоплазии, гиперплазии как варианта дисплазии и др.).

Клинические примеры указывают на то, что эта незрелость и незавершенность дифференцировки органа чаще всего несут в себе достаточную потенцию окончательного его доразвития и созревания, и нарушения функции в этом случае имеют временный характер. Данное состояние органа изначально трудно дифференцировать с врожденным патоморфозом (дисплазией, гипоплазией и др.) и атрофией органа даже на гистологическом уровне, но последние состояния предполагают более стабильный и длительный морфологический негативный статус ВЖ и ее более тяжелые функциональные нарушения.

Предполагается, что наибольшую активность в дифференцировке тимоцитов, регуляции и кооперации со всем иммунологическим континуумом ВЖ осуществляет в фетальном и раннем детском возрасте. Именно в этом периоде ею закладывается основное качество иммунного ответа на всю оставшуюся жизнь. И в этой связи принципиально важно, в каких условиях проходит органогенез тимуса, либо это будет полноценная железа у гармонично развивающегося плода и новорожденного, либо он будет иметь признаки незрелости и незавершенность дифференцировки (например, при недоношенности), либо более тяжелый и менее обратимый патоморфоз (дисплазия, гипоплазия, дисгенезия и др.). В данном случае многое зависит от наличия (отсутствия) и тяжести повреждающего фактора в антенатальном периоде, соматического и психологического здоровья будущей матери, социальных условий, качества медицинской помощи и др. Формирующаяся конституция ребенка (его генотип) в купе с перечисленными факторами в конечном счете определяют морфологическую и функциональную гармонию, темпы созревания и дифференцировки органов и систем. Даже, казалось бы, у внешне здоровых новорожденных детей или детей раннего возраста встречаются случаи тимомегалии, иногда сопряженные с клиническими признаками иммунодефицитного состояния или без них, или описываются случаи детей с удаленной ВЖ (по разным причинам) в раннем возрасте, у которых в последующем имеет место относительно «безоблачный» (в плане инфекционной и прочей заболеваемости) анамнез. Скорее всего, эти дети уже имели полноценную ВЖ в этом возрасте, которая к моменту удаления успела осуществить большинство отведенных ей природой функций. Это как раз и есть примеры, когда внешняя морфология и функция не всегда совпадают. Все дело в структуре и клеточном потенциале самого органа, которые не всегда можно правильно оценить и на гистологическом уровне.

Принимая во внимание эти рассуждения, принципиально важно соотносить морфометрические параметры тимуса детей основной группы не только со степенью недоношенности, но и с акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом матерей, отражающих риски (или являющихся причиной) преждевременных родов, фетопатий, также с катамнезом этих детей, условиями медико-профилактической помощи и качеством их жизни. Работа в этом аспекте продолжается.

Литература

1. *Баранов А.А.* Основные тенденции здоровья детского населения России. А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, ред. М.: Союз педиатров России, 2011.

2. *Тимошенко В.Н.* Недоношенные новорожденные дети: Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2007.

3. *Cruz Martinez M, Redondo Aguilar R, Cano Aguilar A, et al.* Analysis of perinatal mortality in newborn infants with a birth weight of less than 1000 grams in Hospital San Cecilio in Granada (Spain) over the 1991–2010 period. Arch. Argent Pediatr. 2013; 111 (1): 45–52.

4. *Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Ильин А.Г.* О резервах снижения смертности детского населения России. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5: 5–7.

5. *Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Крывкина Н.Н.* Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6 (1): 34–41.

6. *Григорьев В.Н.* Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста. Математическая морфология. 2007; 6 (1): 40–50.

7. *Сиротина О.Б.* Тимус плода при ультразвуковом исследовании в антенатальном периоде. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002; 2: 152–164.

8. *Сиротина О.Б.* Ультразвуковое исследование тимуса у детей в норме, при некоторых заболеваниях и состояниях: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011.

9. *Ярилин А.А.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

10. *Benn C, Jeppesen DL, Hasselbalch H.* Thymus size and head circumference birth and the development of allergic diseases. Clin. and Exper. Allerg. 2011; 31: 1862–1866.

11. *Midulla PS, Dolgin SE, Shlasko E.* The thymus. Pediatric surgical aspects. Chest Surg. Clin. N. Am. 2011; 11 (2): 255–267.

12. *Mainard L, Hoeffel JC, Galloy MA, Worms AM, Derelle J.* Interet de la resonance nucleare dans l`exploration du thymus en pediatrie. La medicine infantile. 2008; 4: 303–307.

13. *Матковская Т.В.* К патогенезу тимомегалии у детей. Проблемы эндокринологии. 1988; 2: 34–38.

14. *Гузаревич В.Б., Осипова Е.А., Кизелевич А.И.* Тимомегалия у детей грудного возраста. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2005; 3: 226–228.

15. *Бадьина О.С.* Сонометрические параметры вилочковой железы у детей первых шести лет жизни, проживающих в Сибирском регионе. Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 2 (57): 153–158.

16. *Воеводин С.М.* Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденного. Вопросы охраны материнства и детства. 1989; 4: 11–42.

17. *Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г., Осадчая О.А., Каск Л.Н.* Морфометрия тимуса плодов различного гестационного возраста и доношенных новорожденных детей по данным ультразвукового исследования. Педиатрия. 2015; 1 (94): 68–72.

Final_1_16.indd 66 21.01.2016 9:37:53