**Эндокринная система у детей**

**Гипофиз**

Гипофиз развивается из двух отдельных зачатков. Один из них — вырост эктодермального эпителия (карман Ратке) — закладывается у эмбриона человека на 4-й неделе внутриутробной жизни, и из него в дальнейшем формируются передняя и средняя доли, составляющие аденогипофиз. Другой зачаток — вырост межуточного мозга, состоящий из нервных клеток, из которого образуется задняя доля, или нейрогипофиз

Гипофиз начинает функционировать очень рано. С 9—10-й недели внутриутробной жизни удается уже определить следы АКТГ. У новорожденных масса гипофиза равна 10—15 мг, а к периоду половой зрелости увеличивается примерно в 2 раза, достигая 20 — 35 мг. У взрослого гипофиз весит 50 — 65 мг Размеры гипофиза с возрастом увеличиваются, что подтверждается увеличением турецкого седла на рентгенограммах. Средняя величина турецкого седла у новорожденного 2,5 х 3 мм, к 1 году — 4x5 мм, а у взрослого —9x11 мм. В гипофизе различают 3 доли: 1) переднюю — аденогипофиз; 2) промежуточную (железистую) и 3) заднюю, или нейрогипофиз Большую часть (75 %) гипофиза составляет аденогипофиз, средняя доля равна 1—2%, а задняя доля—18—23% от всей массы гипофиза. В аденогипофизе новорожденных доминируют базофилы, причем часто они дегранулированы, что указывает на высокую функциональную активность. Клетки гипофиза постепенно увеличиваются с возрастом.

**В передней доле гипофиза образуются следующие гормоны:**

1 АКТГ (адренокортикотропный гормон).

2 СТГ (соматотропный) 3. ТТГ (тиреотропный).

4 ФСГ (фолликулостимулирующий).

5. Л Г (лютеинизирующий)

6. ЛТГ или МГ (лактогенный — пролактин).

7. Гонадотропные.

В средней, или промежуточной, доле образуется меланофорный гормон. В задней доле, или нейрогипофизе, синтезируются два гормона а) окситоцин и б) вазопрессин или антидиуретический гормон.

Соматотропный гормон (СТГ) — гормон роста — через соматомедины влияет на метаболизм, и, следовательно, рост. В гипофизе содержится около 3 — 5 мг СТГ. СТГ повышает синтез белка и снижает распад аминокислот, что сказывается на увеличении запасов белка СТГ угнетает в то же время окисление углеводов в тканях. Это действие в значительной мере так же опосредовано через поджелудочную железу. Наряду с влиянием на белковый обмен СТГ вызывает задержку фосфора, натрия, калия, кальция. Одновременно увеличивается распад жира, о чем свидетельствует нарастание в крови свободных жирных кислот. Это все приводит к ускорению роста (рис. 77)

Тиреотропный гормон стимулирует рост и функцию щитовидной железы, повышает ее секреторную функцию, аккумуляцию железой йода, синтез и выделение ее гормонов. ТТГ выпущен в виде препаратов для клинического применения и используется для дифференциации первичной и вторичной гипофункции щитовидной железы (микседемы).

Адренокортикотропный гормон влияет на кору надпочечников, размеры которой после введения АКТГ могут в течение 4 дней увеличиваться вдвое. В основном это увеличение происходит за счет внутренних зон. Клубочковая же зона в этом процессе почти не участвует.

АКТГ стимулирует синтез и секрецию глюкокортикоидов кортизола кортикостерона и не влияет на синтез альдостерона. При введении АКТГ отмечается атрофия тимуса, эозинопения, гипергликемия. Это действие АКТГ опосредовано через надпочечник. Гонадотропное действие гипофиза выражается в увеличении функции половых желез.

Исходя из функциональной активности гормонов складывается клиническая картина поражений гипофиза, которые могут быть классифицированы следующим образом:

I. Болезни, возникающие вследствие гиперактивности железы (гигантизм, акромегалия)

II Болезни, возникающие вследствие недостаточности железы (болезнь Симмондса, нанизм).

III Болезни, при которых нет клинических проявлений эндокринопатии (хромофобная аденома).

**В клинике** очень часты сложные сочетанные нарушения. Особое положение занимает возраст больного, когда возникают те или иные нарушения гипофиза. Например, если гиперактивность аденогипофиза возникает у ребенка, то у больного имеется гигантизм. Если болезнь начинается во взрослом состоянии, когда рост прекращается, то развивается акромегалия.

В первом случае, когда не произошло закрытия эпифизарных хрящей, происходит равномерное ускорение роста, однако в конечном счете присоединяется и акромегалия.

Болезнь Иценко — Кушинга гипофизарного происхождения проявляется вследствие чрезмерной стимуляции АКТГ функции надпочечников. Ее характернымипризнаками являются ожирение, полнокровие, акроцианоз, тенденция к появлению пурпуры, багровые полосы на животе, гирсутизм, дистрофия половой системы, гипертония, остеопороз, тенденция к гипергликемии. При ожирении вследствие болезни Кушинга характерно чрезмерное отложение жира на лице (лунообразное), туловище, шее, в то время как ноги остаются худыми.

Ко второй группе заболеваний, связанных с недостаточностью железы, относится гипопитуитаризм, при котором гипофиз может поражаться первично или вторично. При этом может наблюдаться понижение выработки одного или нескольких гормонов гипофиза. Если этот синдром возникает у детей, он проявляется отставанием в росте с последующим проявлением карликовости. Одновременно поражаются и другие эндокринные железы. Из них вначале вовлекаются в процесс половые, затем щитовидная железы и в последующем кора надпочечников. У детей развивается микседема с типичными изменениями кожи (сухость, слизистый отек), снижением рефлексов и повышением уровня холестерина, непереносимостью холода, уменьшением потоотделения.

Надпочечниковая недостаточность проявляется слабостью, неспособностью адаптироваться к стрессорным воздействиям и пониженной сопротивляемостью.

**Болезнь Симмондса** — гипофизарная кахексия — проявляется общим истощением. Кожа морщинистая, сухая, волосы редкие. Основной обмен и температура снижены, гипотония и гипогликемия. Зубы разрушаются и выпадают.

При врожденных формах карликовости и инфантилизма дети рождаются нормального роста и массы тела. Их рост обычно продолжается и некоторое время после рождения. Обычно с 2 — 4 лет начинают замечать отставание в росте. Тело имеет обычные пропорции и симметрию. Развитие костей и зубов, закрытие эпифизарных хрящей и половое созревание заторможены. Характерен несоответствующий возрасту старческий вид — прогерия. Кожа морщинистая и образует складки. Распределение жира нарушено.

При поражении задней доли гипофиза — нейрогипофиза развивается синдром несахарного диабета, при котором с мочой теряется огромное количество воды, так как снижается реабсорбция Н20 в дистальном канальце нефрона. Вследствие невыносимой жажды больные постоянно пьют воду. Полиурия и полидипсия (которая вторична, так как организм стремится компенсировать гиповолемию) могут возникать и вторично при некоторых заболеваниях (са харный диабет, хронический нефрит с компенсаторной полиурией, тиреотоксикоз). Несахарный диабет может быть первичным вследствие истинной недостаточности продукции антидиуретического гормона (АДГ) или нефрогенным вследствие недостаточной чувствительности эпителия дистального канальца нефрона к АДГ.

**Для суждения** о функциональном состоянии гипофиза, кроме клинических данных, используют и различные лабораторные показатели. В настоящее время это прежде всего прямые радиоиммунологические методы исследования уровней гормонов в крови ребенка.

Гормон роста (СТГ) в наибольшей концентрации находится у новорожденных. При диагностическом исследовании гормона определяют его базальный уровень (около 10 нг в 1 мл) и уровень во время сна, когда происходит естественное повышение выделения гормона роста. Кроме того, используют провокацию выделения гормона, создавая умеренную гипогликемию введением инсулина. Во сне и при стимуляции инсулином уровень гормона роста возрастает в 2 —5 раз.

**Адренокортикотропный гормон в крови новорожденного составляет 12 — 40 нмоль/л, потом его уровень резко снижается и в школьном возрасте составляет 6—12 нмоль/л**

Тиреотропный гормон у новорожденных исключительно высок — 11 — 99 мкЕД/мл, в другие возрастные периоды его концентрация в 15 — 20 раз ниже и составляет от 0,6 до 6,3 мкЕД/мл.

Лютеинизирующий гормон у мальчиков в младшем возрасте имеет концентрацию в крови около 3 — 9 мкЕД/мл и к 14—15 годам возрастает до 10 — 20 мкЕД/мл. У девочек за этот же возрастной интервал концентрация лю-теинизирующего гормона увеличивается от 4—15 до 10 — 40 мкЕД/мл. Особенно показательно увеличение концентрации лютеинизирующего гормона после стимуляции гонадотропин-рилизинг-фактором. Реакция на введение рилизинг-фактора возрастает по мере полового созревания и из 2 —3-кратной становится 6—10-кратной.

Фолликулостимулирующий гормон у мальчиков от младшего к старшему школьному возрасту возрастает с 3 — 4 до 11 — 13 мкЕД/мл, у девочек за эти же годы — от 2 —8 до 3 — 25 мкЕД/мл. В ответ на введение рилизинг-фактора выделение гормона возрастает примерно вдвое независимо от возраста.

**Щитовидная железа**

Зачаток щитовидной железы у зародыша человека отчетливо выявляется к концу 1-го месяца внутриутробного развития при длине зародыша всего 3,5 —4 мм. Он располагается в дне ротовой полости и представляет собой утолщение эктодермальных клеток глотки по средней линии тела. Из этого утолщения в подлежащую мезенхиму направляется вырост, формирующий эпителиальный дивертикул. Удлиняясь, дивертикул приобретает в дистальной части двудольчатое строение. Стебель, соединяющий тиреоидный зачаток с языком (щитоязычный проток), истончается и постепенно фрагментируется, а его дистальный конец дифференцируется в пирамидальный отросток щитовидной железы. Кроме того, в образовании щитовидной железы принимают участие и два латеральных тиреоидных зачатка, которые образуются из каудальной части эмбриональной глотки Первые фолликулы в ткани железы возникают на 6 —7-й неделе внутриутробного развития. В цитоплазме клеток в это время появляются вакуоли. С 9 — 11-й недели среди массы клеток фолликулов появляются капли коллоида. С 14-й недели все фолликулы заполнены коллоидом. Способность к поглощению йода щитовидная железа приобретает к моменту появления в ней коллоида. Гистологическая структура эмбриональной щитовидной железы после образования фолликулов сходна с таковой у взрослых. Таким образом, уже к IV месяцу внутриутробной жизни щитовидная железа становится вполне сформированной структурно и функционально активной Данные, полученные по внутритиреоидному обмену йода, подтверждают, что и качественно функция щитовидной железы плода в это время не отличается от ее функции у взрослых. Регуляция функции щитовидной железы плода осуществляется, прежде всего, собственным тиреостимулирующим гормоном гипофиза, так как аналогичный гормон матери через плацентарный барьер не проникает. Щитовидная железа новорожденного имеет массу от 1 до 5 г Примерно до 6-месячного возраста масса щитовидной железы может уменьшаться. Затем начинается бурное увеличение массы железы до 5 —6-летнего возраста. Затем темп роста замедляется вплоть до препубертатного периода. В это время снова ускоряется рост размеров и массы железы. Приводим средние показатели массы щитовидной железы у детей различного возраста. С возрастом в железе увеличивается величина узелков и содержание коллоида, исчезает цилиндрический фолликулярный эпителий и появляется плоский, увеличивается количество фолликулов. Окончательное гистологическое строение железа приобретает только после 15 лет.

Основными **гормонами щитовидной** железы являются тироксин и трийодтиронин (Т4 и Тз). Кроме того, щитовидная железа является источником еще одного гормона — тиреокальцитонина, который продуцируется С-клетками щитовидной железы. Являясь полипептидом, состоящим из 32 аминокислот, он имеет огромное значение в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, выступая антагонистом паратгормона во всех реакциях последнего на повышение уровня кальция крови. Осуществляет защиту организма от избыточного поступления кальция, уменьшая реабсорбцию кальция в канальцах почки, всасывание кальция из кишечника и увеличивая фиксацию кальция в костной ткани. Выделение тиреокальцитонина регулируется как уровнем кальция крови, так и изменениями секреции гастрина при приеме пищи, богатой кальцием (коровье молоко).

Функция щитовидной железы по выработке кальцитонина созревает рано, и в крови плода имеется высокий уровень кальцитонина. В постнатальном периоде концентрация в крови снижается и составляет 30 — 85 мкг %. Значительная часть трийодтиронина образуется не в щитовидной железе, а на периферии путем монодийодирования тироксина. Основным стимулятором образования Тз и Тд является регулирующее влияние гипофиза через изменение уровня тиреостимулирующего гормона. Регуляция осуществляется через механизмы обратной связи: повышение в крови уровня циркулирующего Тз тормозит выброс тиреостимулирующего гормона, снижение Тз имеет обратный эффект. Максимальные уровни тироксина, трийодтиронина и тиреостимулирующего гормона в сыворотке крови определяются в первые часы и дни жизни. Это указывает на существенную роль этих гормонов в процессе постнатальной адаптации. В последующем имеет место снижение уровня гормонов.

**Тироксин и трийодтиронин-** обладают исключительно глубоким влиянием на детский организм. Их действие определяет нормальный рост, нормальное созревание скелета (костный возраст), нормальную дифференцировку головного мозга и интеллектуальное развитие, нормальное развитие структур кожи и ее придатков, увеличение потребления кислорода тканями, ускорение использования углеводов и аминокислот в тканях. Таким образом, эти гормоны являются универсальными стимуляторами метаболизма, роста и развития. Недостаточная и избыточная продукция гормонов щитовидной железы оказывает разнообразные и очень значимые нарушения жизнедеятельности. В то же время недостаточность функции щитовидной железы у плода может не сказаться существенно на его развитии, так как плацента хорошо пропускает материнские тиреоидные гормоны (кроме тиреостимулирующего). Аналогичным образом и щитовидная железа плода может компенсировать недостаточную продукцию тиреоидных гормонов щитовидной железой беременной женщины. После рождения ребенка недостаточность щитовидной железы должна быть распознана как можно раньше, так как запаздывание в лечении может крайне тяжело отразиться на развитии ребенка.

Для суждения о функциональном состоянии щитовидной железы разработаны многие тесты. Они используются в клинической практике.

Косвенные тесты:

1. Изучение костного возраста проводится рентгенологически. Оно может обнаружить замедление появления точек окостенения при недостаточности щитовидной железы (гипофункции)

2. Повышение холестерина в крови также свидетельствует о гипофункции щитовидной железы.

3. Снижение основного обмена при гипофункции, повышение — при гиперфункции

4. Другие признаки гипофункции: а) уменьшение креатинурии и изменение соотношения креатин/креатинин в моче; б) увеличение **Р**-липопротеинов; в) снижение уровня щелочной фосфатазы, гиперкаротениемии и чувствительности к инсулину, г) затяжная физиологическая желтуха вследствие нарушения глюкуронизации билирубина.

Прямые тесты:

1. Прямое радиоиммунологическое исследование гормонов крови ребенка (Тз, Т4, ТТГ).

2. Определение связанного с белком йода в сыворотке. Содержание связанного с белкам йода (СБИ), отражая концентрацию гормона на пути к тканям, в первую неделю постнатальной жизни варьирует в пределах 9—14 мкг%. В дальнейшем уровень СБИ снижается до 4,5 — 8 мкг%. Экстрагированный бутанолом йод (БЭИ), не содержащий неорганического йодида, более точно отражает содержание гормона в крови. БЭИ обычно меньше СБИ на 0,5 мкг %.

3. Тест фиксации меченого трийодтиронина, который позволяет избежать облучения организма. К крови добавляют меченый трийодтиро-нин, который фиксируется плазменными белками — транспортерами гормона щитовидной железы. При достаточном количестве гормона фиксация трийодтиронина (меченого) не происходит.

При недостатке гормонов наблюдается, наоборот, большое включение трийодтиронина.

Существует разница в величине фиксации на белках и клетках. Если гормона в крови много, то введенный трийодтиронин фиксируется клетками крови. Если же гормона мало, то, наоборот, он фиксируется белками плазмы, а не клетками крови.

Имеется и ряд клинических признаков, отражающих гипо- или гиперфункцию щитовидной железы. Нарушения функции щитовидной железы могут проявиться:

а) недостатком гормона — гипотиреозом. У ребенка отмечаются общая заторможенность, вялость, адинамия, снижение аппетита, запоры. Кожа бледная, испещрена темными пятнами. Тургор тканей снижен, они холодны на ощупь, утолщены, отечны, язык широкий, толстый. Задержка развития скелета — отставание роста, недоразвитие носоглазничной области (утолщение основания носа). Короткая шея, низкий лоб, губы утолщены, волосы грубые и редкие. Врожденный гипотиреоз проявляется группой неспецифических признаков. К ним относятся большая масса тела при рождении, затяжной характер желтухи, увеличение живота, склонность к задержке стула и позднему отхождению мекония, ослабление или полное отсутствие сосательного рефлекса, нередко затрудненное носовое дыхание. В последующие недели — становятся заметными отставание в неврологическом развитии, длительное сохранение гипертонии мышц, сонливость, вялость, низкий тембр голоса при крике. Для раннего выявления врожденного гипотиреоза проводится радиоиммунологическое исследование тиреоидных гормонов в крови новорожденных. Для этой формы гипотиреоза характерно значительное повышение содержания тиреотропного гормона;

б) усилением продукции — гипертиреозом. Ребенок раздражителен, отмечаются гиперкинезы, гипергидроз, повышение сухожильных рефлексов, исхудание, тремор, тахикардия, пучеглазие, зоб, симптомы Грефе {запаздывание опускания век — отставание верхнего века при переводе взгляда сверху вниз с обнажением склеры), расширение глазной щели, редкость мигания (в норме в течение 1 мин 3 — 5 миганий), нарушение конвергенции с отведением взгляда при попытке фиксации на близко расположенном предмете (симптом Мебиуса);

в) нормальным синтезом гормона (эутиреоз). Заболевание ограничивается лишь морфологическими изменениями железы при пальпации, так как железа доступна для пальпации. Зобом называют любое увеличение щитовидной железы Он возникает:

а) при компенсаторной гипертрофии железы в ответ на йодную недостаточность вследствие наследственных механизмов нарушения биосинтеза или увеличенную потребность в тиреоидном гормоне, например у детей в пубертатном периоде;

б) при гиперплазии, сопровождающейся ее гиперфункцией (базедова болезнь);

в) при вторичном увеличении при воспалительных заболеваниях или опухолевых поражениях.

**Зоб** бывает диффузным или узловатым (характер опухоли), эндемическим и спорадически.

**Паращитовидное железа**

Паращитовидные железы возникают на 5—6-й неделе внутриутробного развития из энтодермального эпителия III и IV жаберных карманов Образовавшиеся эпителиальные почки на **7 —8-й** неделе отшнуровываются от участка своего возникновения и присоединяются к задней поверхности боковых долей щитовидных желез. В них врастает окружающая мезенхима вместе с капиллярами. Из мезенхимы образуется и соединительнотканная капсула железы. В течение всего внутриутробного периода в ткани железы удается обнаружить эпителиальные клетки только одного типа — так называемые главные клетки Имеются доказательства функциональной активности паращитовидных желез еще во внутриутробном периоде. Она способствует сохранению гомеостаза кальция относительно независимо от колебаний минерального баланса материнского организма. К последним неделям внутриутробного периода и в первые дни жизни существенно повышается активность паращитовидных желез. Нельзя исключить участие гормона паращитовидных желез в механизмах адаптации новорожденного, так как гомеостазирование уровня кальция обеспечивает реализацию эффекта целого ряда тропных гормонов гипофиза на ткань желез мишеней и действие гормонов, в частности надпочечника, на периферические тканевые клеточные рецепторы.

Во втором полугодии жизни обнаруживается некоторое уменьшение размеров главных клеток. Первые оксифильные клетки появляются в околощито-видных железах после 6—7-летнего возраста, их число увеличивается. После 11 лет в ткани железы появляется возрастающее количество жировых клеток. Масса паренхимы паращитовидных желез у новорожденного составляет в среднем 5 мг, к 10 годам она достигает 40 мг, у взрослого — 75 — 85 мг. Эти данные относятся к случаям, когда имеются 4 паращитовидные железы и более. В целом постнатальное развитие паращитовидных желез рассматривается как медленно прогрессирующая инволюция. Максимальная функциональная активность паращитовидных желез относится к перинатальному периоду и первому — второму годам жизни детей. Это периоды максимальной интенсивности остеогенеза и напряженности фосфорно-кальциевого обмена.

Гормон паращитовидных желез вместе с витамином D обеспечивает всасывание кальция в кишечнике, реабсорбцию кальция в канальцах почки, вымывание кальция из костей и активацию остеокластов костной ткани. Независимо от витамина D паратгормон тормозит реабсорбцию фосфатов канальцами почек и способствует выведению фосфора с мочой. По своим физиологическим механизмам паратгормон является антагонистом тиреокальцитонина щитовидной железы. Этот антагонизм обеспечивает содружественное участие обоих гормонов в регуляции баланса кальция и перемоделировании костной ткани. Активация паращитовидных желез возникает в ответ на снижение уровня ионизированного кальция в крови. Увеличение выброса **паратгормона** в ответ на этот стимул способствует быстрой мобилизации кальция из костной ткани и включению более медленных механизмов — повышению реабсорбции кальция в почках и увеличению всасывания кальция из кишечника.

**Паратгормон влияет** на баланс кальция и через изменение метаболизма витамина D способствует образованию в почках наиболее активного деривата витамина D — 1,25-дигидроксихолекальциферола. Кальциевое голодание или нарушение всасывания витамина D, лежащее в основе рахита у детей, всегда сопровождается гиперплазией паращитовидных желез и функциональными проявлениями гиперпаратиреоидизма, однако все эти изменения являются проявлением нормальной регуляторной реакции и не могут считаться заболеваниями паращитовидных желез. При заболеваниях паращитовидных желез могут возникать состояния повышенной функции — гиперпаратиреоз или сниженной функции — гипопаратиреоз. Умеренные патологические изменения функции желез сравнительно трудно дифференцировать от вторичных, т. е. регуляторных ее изменений. Методы исследования этих функций основываются на изучении реакции паращитовидных желез в ответ на естественные стимулы — изменения уровня кальция и фосфора крови.

Методы исследования паращитовидных желез в клинике также могут быть прямыми и косвенными Прямым и наиболее объективным методом является изучение уровня паратгормона в крови. Так, при использовании радиоиммунологического метода нормальным уровнем паратгормона в сыворотке крови является 0,3 — 0,8 нг/мл. Вторым по точности лабораторным методом является исследование уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. В норме оно составляет 1,35 — 1,55 ммоль/л, или 5,4 — 6,2 мг на 100 мл.

Существенно менее точным, однако наиболее широко применяемым лабораторным методом является исследование уровня общего кальция и фосфора в сыворотке крови, а также их выделения с мочой При гипопаратиреозе содержание кальция в сыворотке крови понижено до 1,0 — 1,2 ммоль/л, а содержание фосфора повышено до 3,2 — 3,9 ммоль/л. Гиперпаратиреоз сопровождается увеличением уровня кальция сыворотки крови до 3 — 4 ммоль/л и снижением содержания фосфора до 0,8 ммоль/л. Изменения уровней кальция и фосфора в моче при изменениях уровня паратгормона являются обратными их содержанию в крови. Так, при гипопаратиреозе уровень кальция мочи может быть нормальным или сниженным, а содержание фосфора всегда уменьшается. При гиперпаратиреозе уровень кальция мочи значительно возрастает, а фосфора — существенно снижается. Нередко для выявления измененной функции паращитовидных желез используют различные функциональные пробы: внутривенное введение кальция хлорида, назначение средств типа комплексонов (этилендиаминтетрауксусная кислота и др.), паратиреоидного гормона или глюкокортикоидов надпочечников. При всех этих пробах добиваются изменения уровня кальция крови и исследуют реакцию паращитовидных желез на эти изменения.

Клинические признаки изменений активности паращитовидных желез включают в себя симптоматику со стороны нервно-мышечной возбудимости, костей, зубов, кожи и ее придатков

Клинически недостаточность паращитовидных желез проявляется в зависимости от сроков возникновения и тяжести по-разному. Длительно сохраняется симптоматика со стороны ногтей, волос, зубов (трофические нарушения). При врожденном гипопаратиреозе существенно нарушается формирование костей (раннее возникновение остеомаляции). Повышается вегетативная лабильность и возбудимость (пилороспазм, диарея, тахикардия). Отмечаются признаки повышенной нервно-мышечной возбудимости (положительные симптомы Хвостека, Труссо, Эрба). Некоторые симптомы возникают острогоспазм. Судороги всегда тонические, захватывающие преимущественно мышцы-сгибатели, возникают в ответ на резкое тактильное раздражение при пеленании, осмотре и т. д. Со стороны верхних конечностей характерна «рука акушера», со стороны нижних конечностей — прижатие ног, сведение их вместе и сгибание стоп. Ларингоспазм обычно возникает вместе с судорогами, но может быть и без них, характеризуется спазмом голосовой щели. Чаще возникает ночью. Возникает шумное дыхание с участием грудной клетки, ребенок синеет. Испуг усиливает проявления ларингоспазма. Может наступить потеря сознания.

Гиперпаратиреоз сопровождается выраженной мышечной слабостью, запорами, болями в костях Нередко возникают переломы костей. Рентгенологически в костях обнаруживаются участки разрежения в виде кист. В то же время в мягких тканях возможно образование кальцификатов.

В надпочечниках различают два слоя, или вещества: корковое и мозговое, причем первое составляет примерно 2/3 общей массы надпочечника. Оба слоя являются железами внутренней секреции Их функции весьма разнообразны. В корковом веществе надпочечников образуются кортикостероидные гормоны, среди которых наибольшее значение имеют глюкокортикоиды (кортизол), минералокортикоиды (альдостерон) и андрогены.

В мозговом слое образуются катехоламины, среди которых 80 — 90% представлено адреналином, 10 —20% — норадреналином и 1— 2% — допамином.

Надпочечники закладываются у человека на 22—25-й день эмбрионального периода. Корковое вещество развивается из мезотелия, мозговое — из эктодермы и несколько позже коркового.

Масса и размеры надпочечников зависят от возраста У двухмесячного плода масса надпочечников равна массе почки, у новорожденного их величина составляет 1/з размера почки. После рождения (на 4-м месяце) масса надпочечника уменьшается наполовину; после гола она начинает вновь постепенно увеличиваться.

Гистологически в коре надпочечников различают 3 зоны: клубочковую, пучковую и сетчатую. С этими зонами связывают синтез определенных гормонов. Полагают, что в клубочковой зоне происходит исключительно синтез альдостерона, в пучковой и сетчатой — глюкокортикоидов и андрогенов.

Имеются довольно значительные различия в строении надпочечников детей и взрослых. В связи с этим предложено выделить ряд типов в дифференцировке надпочечников.

1..Эмбриональный тип. Надпочечник массивен и сплошь состоит из коркового вещества. Корковая зона очень широкая, пучковая зона выражена неотчетливо, а мозговое вещество не выявляется

2. Раннедетский тип. На первом году жизни наблюдается процесс обратного развития корковых элементов. Корковый слой становится узким С двухмесячного возраста пучковая зона становится все более отчетливой; клубочковая имеет форму отдельных петель (с 4 — 7 мес до 2 — 3 лет жизни).

3. Детский тип (3 — 8 лет). К 3 — 4 годам наблюдается увеличение слоев надпочечника и развитие соединительной ткани в капсуле и пучковой зоне. Масса железы нарастает. Дифференцируется сетчатая зона.

4. Подростковый тип (с 8 лет). Отмечается усиленный рост мозгового вещества. Клубочковая зона сравнительно широка, дифференцировка коры происходит медленнее.

5. Взрослый тип. Отмечается уже достаточно выраженная дифференцировка отдельных зон.

Инволюция фетальной коры начинается вскоре после рождения, в результате чего к концу 3-й недели жизни надпочечники теряют 50% первоначальной массы. К 3 — 4 годам фетальная кора полностью исчезает Полагают, что фетальная кора продуцирует в основном андрогинные гормоны, что дало право назвать ее добавочной половой железой.

Окончательное формирование коркового слоя заканчивается к 10—12 годам. Функциональная активность коры надпочечников имеет довольно большие различия у детей разного возраста.

В процессе родов новорожденный получает от матери избыток кортикосгероидов. что ведет к подавлению адренокортикотропнои активности гипофиза. С этим связывают и быструю инволюцию фетальной зоны. В первые дни жизни новорожденный выводит с мочой преимущественно метаболиты материнских гормонов К 4-му дню происходит существенное снижение как экскреции, так и продукции стероидов. В это время возможно возникновение и клинических признаков недостаточности надпочечников. К 10-му дню происходит активация синтеза гормонов коры надпочечников.

У детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста суточная экскреция 17-оксикортикосгероидов значительно ниже, чем у старших школьников и взрослых. До 7 лет имеет место относительное преобладание 17-де-зоксикортикостерона .

По фракциям 17-оксикоргикосгероидов мочи у детей преобладает выделение тетрагидрокоргизола и тетрагидрокортизона. Выделение второй фракции особенно велико в возрасте 7—10 лет

**Экскреция 17-кетостероидов** также увеличивается с возрастом. В возрасте 7—10 лет увеличивается выведение дегидроэпиандросгерона, в 11 — 13 лет — 11-дезокси-17-кортикостероидов, андростерона и зтиохоланолона. У мальчиков выделение последних выше, чем у девочек. В пубертатном периоде выделение андростерона у мальчиков возрастает вдвое, у девочек не меняется.

К болезням, вызываемым **недостатком гормонов**, относятся острая и хроническая надпочечниковая недостаточность. Острая недостаточность надпочечников является одной из сравнительно частых причин тяжелого состояния и даже смертельных исходов у детей с острыми детскими инфекциями. Непосредственной причиной возникновения острой недостаточности надпочечников может быть кровоизлияние в надпочечники или их истощение в ходе тяжелого острого заболевания и неспособность активации при увеличении потребности в гормонах. Для этого состояния характерны падение артериального давления, одышка, нитевидный пульс, часто рвота, иногда многократная, жидкий с гул, резкое снижение всех рефлексов. Типичны значительное возрастание уровня калия в крови (до 25 — 45 ммоль/л), а также ипонатриемия и гипохлоремия.

Хроническая надпочечниковая недостаточность проявляется астенией физической и психологической, желудочно-кишечными расстройствами (тошнота, рвота, понос, боли в животе), анорексией. Частая пигментация кожи — сероватая, дымчатая или имеющая различные опенки темного янтаря или каштана, затем бронзовый и, наконец, черный. Особенно пигментация выражена на лице и шее. Обычно отмечается понижение веса.

Гипоальдостеронизм проявляется высоким диурезом, нередко рвотой. В крови констатируется гиперкалиемия, проявляющаяся сердечно-сосудистой недостаточностью в виде аритмии, блокады сердца, и гипонатриемия.

К болезням, связанным с избыточной продукцией гормонов коры надпочечников, относятся болезнь Кушинга, гиперальдостеронизм, адреногенитальный синдром и др. Болезнь Кушинга надпочечникового происхождения связана с гиперпродукцией 11,17-оксикортикостероидов. Однако могут быть случаи повышения продукции альдосгерона, андрогенов и эстрогенов. Основными симптомами являются атрофия мускулатуры и ее слабость вследствие повышенного распада бетка, отрицательный азотистый баланс. Отмечается снижение оссификации костей, особенно позвонков.

Клиническая болезнь Кушинга проявляется ожирением с типичным распределением подкожного жирового слоя. Лицо круглое, красное, отмечаются гипертония, гипертрихоз, стрии и нечистота кожи, задержка роста, преждевременное оволосение, отложение подкожного жирового слоя в области VII шейного позвонка.

**Первичный альдосгеронизм.** Кона характеризуется рядом симптомов, связанных в первую очередь с потерей организмом калия и влиянием калиевой недостаточное на функцию почек, скелетные мышцы и сердечно-сосудистую систему. Клиническими симптомами являются мышечная слабость при нормальном развитии мускулатуры, общая слабость и утомляемость. Как и при гипокальциемии, появляются положительный симптом Хвостека, Труссо, приступы тетании. Отмечается полиурия и связанная с ней полидипсия, не снимающаяся введением антидиурегического гормона. В связи с этим у больных возникает сухость во рту. Отмечается артериальная гипертония.

В основе адреногенитального синдрома лежит преимущественная продукция андрогенов. Низкое содержание кортизола крови вследствие дефицита 21-ги-дроксилазы в надпочечниках вызывает усиленную продукцию АКТГ, что стимулирует надпочечник. В железе накапливается 17-оксипрогестероп, который выделяется с мочой в избыточных количествах.

Клинически у девочек отмечается ложный гермафродитизм, а у мальчиков — ложное преждевременное созревание.

Характерным клиническим симптомом врожденной гипертрофии надпочечников является вирилизирующее и анаболическое действие андрогенов. Оно может проявляться на III месяце внутриутробного периода, и у девочек заметно сразу же после рождения, а у мальчиков — спустя некоторое время.

**У девочек** признаками адреногенитального синдрома являются сохранение мочеполового синуса, увеличение клитора, что напоминает мужские половые органы с гипоспадией и двусторонним крипторхизмом. Сходство усиливается морщинистыми и пигментированными половыми губами, похожими на мошонку. Это приводит к неправильной диагностике пола женский псевдогермафродитизм.

**У мальчиков** отсутствует нарушение эмбриональной половой дифференцировки. У больного наблюдается более быстрый рост, увеличение полового члена, раннее развитие вторичных половых признаков: понижение тембра голоса, появление волос на лобке (чаще в возрасте 3 — 7 лет). Это преждевременное соматическое развитие ребенка не является истинным половым созреванием, так как яички остаются маленькими и незрелыми, что является дифференциальным признаком. Клетки и сперматогенез отсутствуют.

У больных обоего пола отмечается увеличение роста, развитие костей на несколько лет опережает возраст. В результате преждевременного закрытия эпифизарных хрящей рост больного прекращается до того, как он достигает обычной средней высоты (в зрелом возрасте больные низкорослые).

У девочек половое развитие нарушается. У них развиваются гирсугизм, себорея, угреватость, низкий голос, молочные железы не увеличиваются, менструации отсутствуют. Внешне они похожи на мужчин.

У 1/з больных присоединяются нарушения водно-минерального обмена. Иногда это нарушение у детей бывает преобладающим в клинической картине заболевания У детей появляются неукротимая рвота, понос. Вследствие обильной потери воды и солей создается клиническая картина токсической диспепсии.

**Поджелудочная железа**

Клетки, обладающие свойствами эндокринных элементов, обнаруживаются в эпителии трубочек формирующейся поджелудочной железы уже у 6-недельного змбриона. В возрасте 10—13 нед. уже можно определить островок, содержащий А- и В-инсулоциты в виде узелка, растущего из стенки выводного протока. В 13—15 нед островок отшнуровывается от стенки протока. В дальнейшем идет гистологическая дифференцировка структуры островка, несколько изменяется содержание и взаимное расположение А- и В-инсулоцитов. Островки зрелого типа, при котором А- и В-клетки, окружая синусоидные капилляры, равномерно распределены по всему островку, появляются на VII месяце внутриутробного развития. Наибольшая относительная масса эндокринной ткани в составе поджелудочной железы наблюдается в это же время и составляет 5,5 — 8% всей массы органа. К моменту рождения относительное содержание эндокринной ткани уменьшается почти вдвое и к I мес снова увеличивается до 6 %. К концу первого года происходит опять снижение до 2,5 —3 %, и на этом уровне относительная масса эндокринной ткани сохраняется весь период детства. Количество островков на 100 мм2 ткани у новорожденного составляет 588, к 2 мес оно составляет 1332, затем к 3 — 4 мес падает до 90—100 и на этом уровне сохраняется до 50 лет.

Уже с 8-й недели внутриутробного периода в ос-клетках выявляется глюкагон. К 12 нед в Р-клетках определяется инсулин, и почти в го же самое время он начинает циркулировать в крови. После дифференцировки островков в них обнаруживаются D-клетки, содержащие соматостатин. Таким образом, морфологическое и функциональное созревание островкового аппарата поджелудочной железы происходит очень рано и существенно опережает по срокам созревание экзокринной части. Вместе с тем регуляция инкреции инсулина во внутриутробном периоде и на ранних сроках жизни отличается определенными особенностями. В частности, глюкоза в этом возрасте является слабым стимулятором выброса инсулина, а наибольшим стимулирующим эффектом обладают аминокислоты — сначала лейцин, в позднефетальном периоде — аргинин. Концентрация инсулина в плазме крови плода не отличается от таковой в крови матери и взрослых людей. Проинсулин обнаруживается в ткани железы плода в высокой концентрации. Вместе с тем у недоношенных детей концентрации инсулина в плазме крови относительно низки и составляют от 2 до 30 мкЕД/мл. У новорожденных выброс инсулина существенно возрастает в течение первых дней жизни и достигает 90—100 ЕД/мл, относительно мало коррелируя с уровнем глюкозы в крови. Выведение инсулина с мочой в период с 1-го по 5-й день жизни увеличивается в 6 раз и не связано с функцией почек. Концентрация **глюкагона** в крови плода увеличивается вместе со сроками внутриутробного развития и после 15-й недели уже мало отличается от его концентрации у взрослых — 80 —240 пг/мл Существенный подъем уровня глюкагона отмечается в первые 2 ч после родов, причем уровни гормона у детей доношенных и недоношенных оказываются очень близкими. Основным стимулятором выброса глюкагона в перинатальном периоде является аминокислота аланин.

**Соматостатин** — третий из основных гормонов поджелудочной железы. Он накапливается в D-клетках несколько позднее, чем инсулин и глюкагон. Пока нет убедительных доказательств существенных отличий в концентрации соматостатина у детей раннего возраста и взрослых, однако приводимые данные о диапазоне колебаний составляют для новорожденных 70— 190 пг/мл, грудных детей — 55— 186 пг/мл, а для взрослых — 20—150 пг/мл, т е минимальные уровни с возрастом определенно снижаются.

В клинике детских болезней эндокринная функция поджелудочной железы исследуется главным образом в связи с ее влиянием на углеводный обмен. Поэтому основным приемом исследования является определение уровня сахара в крови и его изменений во времени под влиянием пищевых нагрузок углеводами. Основными клиническими признаками **сахарного диабета** у детей являются повышение аппетита (полифагия), похудание, жажда (полидипсия), **полиурия,** сухость кожи, чувство слабости. Нередко возникает своеобразный диабетический «румянец» — порозовение кожи на щеках, подбородке и надбровных дугах. Иногда он сочетается с зудом кожи. При переходе к коматозному состоянию с усилением жажды и полиурии возникают головная боль, тошнота, рвота, боли в животе и затем последовательное нарушение функций центральной нервной системы возбуждение, угнетение и утрата сознания. Для диабетической комы характерны снижение температуры тела, резко выраженная мышечная гипотония, мягкость глазных яблок, дыхание типа Куссмауля, запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

**Гиперинсулинизм проявляется** периодически возникновением у ребенка гипогликемических состояний различной степени выраженности вплоть до гипогликемической комы. Умеренная гипогликемия сопровождается острым чувством голода, общей слабостью, головной болью, чувством познабливания, холодным потом, тремором рук, сонливостью. При усугублении гипогликемии расширяются зрачки, нарушается зрение, утрачивается сознание, возникают судороги при общем повышенном мышечном тонусе. Пульс нормальный по частоте или замедленный, температура тела чаще нормальная, запаха ацетона нет. Лабораторно определяется выраженная гипогликемия при отсутствии сахара в моче.

**Половые железы, формирование пола и созревание**

Процесс формирования полового фенотипа у ребенка совершается в течение всего периода развития и созревания, однако наиболее значимыми в лом отношении оказываются два периода жизни и притом достаточно кратковременные. Это период формирования пола во внутриутробном развитии, занимающий в основном около 4 мес, и период полового созревания длительностью 2 — 3 года у девочек и 4 —5 лет у мальчиков

Первичные половые клетки у мужского и женского эмбриона гистологически совершенно идентичны и имеют возможность дифференцировки в двух направлениях вплоть до 7-й недели внутриутробного периода. На этой стадии присутствуют и оба внутренних половых протока — первичной почки (вольфов проток) и парамезонефрический (мюллеров проток). Первичная тона та состоит из мозгового и коркового вещества.

Основой первичной дифференцировки пола является хромосомный набор оплодотворенной яйцеклетки. При наличии в этом наборе Y-хромосомы образуется поверхностный клеточный антиген гистосовмести мости, названный Н-антигеном. Именно образование этого антигена и индуцирует формирование из недифференцированной половой клетки мужской гонады.

Наличие активной Y-хромосомы способствует дифференцировке мозгового слоя гонад в мужском направлении и формированию яичка. Корковый слой при этом атрофируется. Это происходит между 6-й и 7-й неделями внутриутробного периода С 8-й недели в яичке уже определяются интерстициальные гландлоциты яичка (клетки Лейдига). Если влияние Y-хромосомы не проявилось до 6 —7-й недели, то первичная гонада трансформируется за счет коркового слоя и превращается в яичник, а мозговой слой редуцируется.

Таким образом, формирование мужского пола представляется активным управляемым преобразованием, а образование женского — естественным самопроизвольно текущим процессом. В последующих стадиях дифференцировки мужского пола непосредственным регулирующим фактором становятся уже гормоны, продуцируемые сформированным яичком. Яичко начинает вырабатывать две группы гормонов. Первая группа — тестостерон и дитидротестостерон, формируемые в гландулоцитах яичка. Активизация этих клеток происходит за счет продуцируемого плацентой хорионического гонадотропина и, возможно, лютеинизирующего гормона гипофиза плода. Влияние тестостерона можно подразделить на общее, требующее сравнительно невысоких концентраций тормона, и местное, возможное только при высоких уровнях гормона в микрорегионе локализации самого яичка. Следствием общего действия является формирование наружных половых органов, преобразование первичного полового бугорка в пенис, образование мошонки и уретры. Локальный эффект приводит к образованию из протока первичной почки семявыводящих путей и семенных пузырьков.

Вторая группа гормонов, секретируемых гестикулами плода,— гормоны, приводящие к интибиции (торможению) развития парамезонефрического протока. Неадекватная продукция этих гормонов может привести к продолжению развития этого протока, иногда односторонне, там, где имеется дефект функции яичка, и формированию здесь элементов женских половых внутренних органов — матки и частично влагалища.

Несостоятельность тестостерона в свою очередь может быть причиной нереализации и общего его эффекта, г е развития наружных половых органов по женскому типу.

При женской хромосомной структуре формирование наружных и внутренних половых органов идет правильно независимо от функции яичника. Поэтому даже грубые дисгенетические изменения яичников могут не отражаться на формировании органов половой сферы.

Влияние мужских половых гормонов, вырабатываемых тестикулами плода, сказывается не только на формировании половых органов мужского типа, но и на развитии определенных структур нейроэндокринной системы, причем тестостерон подавляет образование циклических перестроек эндокринных функций со стороны гипоталамуса и гипофиза.

Таким образом, в естественной дифференцировке органов половой системы мужского типа решающее значение имеет своевременное и полное включение гормональной функции тестикул.

**Нарушения формирования половой сферы могут быть связаны со следующими основными причинными факторами**

**1) изменениями набора и функции половых хромосом, главным образом приводящими к снижению активности Y-хромосомы,**

**2) эмбриопагиями, приводящими к дисплазиям тестикул и их низкой гормональной активности, несмотря на адекватный набор хромосом XY,**

**3) наследственными или возникшими в эмбрио- и фетотенезе изменениями чувствительности тканей зародыша и плода к воздействию тестикулярных гормонов,**

**4) недостаточной стимуляцией эндокринной функции тестикул плода со стороны плаценты, 5) при женском генотипе (XX) — с влияниями экзогенно вводимых мужских половых гормонов, наличием у матери андрогенпродуцирующих опухолей или аномально высоким синтезом гормонов андрогенного действия надпочечниками плода.**

Признаки полового диморфизма, возникающие в периоде внутриутробного развития, в процессе постнатального роста углубляются очень постепенно. Это касается и медленно формирующихся различий в типе телосложения, нередко сравнительно хорошо выявляемых уже в периоде первой полноты, и в существенном своеобразии психологии и круга интересов мальчиков и девочек начиная с первых игр и рисунков. Так же постепенно осуществляется гормональная подготовка к периоду полового созревания детей. Так, уже в позднем фетальном периоде под влиянием андрогенов происходит половая дифференцировка гипоталамуса. Здесь из двух центров, регулирующих выход рилизинт-гормона для лютеинизирующего гормона — тонического и циклического, у мальчиков сохраняется активность только тонического Очевидно, такой предварительной подготовкой к половому созреванию и фактором дальнейшей потовой специализации высших отделов эндокринной системы являются повышение уровня гонадогропных и половых гормонов у детей первых месяцев жизни и значимый «пик» выработки андрогенов надпочечников у детей после завершения первого вытяжения. В целом для всего периода детства до начала полового созревания характерна очень высокая чувствительность гипогаламических центров к минимальным уровням андрогенов периферической крови. Именно благодаря этой чувствительности образуется необходимое сдерживающее влияние гипоталамуса на выработку гонадогропных гормонов и начало созревания детей.

Торможение секреции рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона в гипоталамусе обеспечивается активным тормозящим эффектом гипотетических «центров поддержания детства», возбуждаемых в свою очередь низкими концентрациями половых стероидов крови. У человека «центры поддержания детства» располагаются, вероятно, в заднем гипоталамусе и эпифизе Знаменателен факт, что этот период приходится у всех детей примерно на одни и те же даты по костному возрасту и на сравнительно близкие показатели по достигнутой массе тела (отдельно для мальчиков и девочек). Поэтому нельзя исключить, что включение механизмов полового созревания каким-то образом связано с общей соматической зрелостью ребенка.

Последовательность признаков полового созревания более или менее постоянна и мало связана с конкретным сроком его начала. Для девочек и мальчиков эта последовательность может быть представлена следующим образом.

**Для девочек**

**9—10 лет — рост костей таза, округление ягодиц, незначительное приподнятое сосков молочных желез**

**10—11 лет — куполообразное приподнятое грудной железы (стадия «бутона»), появление волос на ..юбке.**

**11 — 12 лет — увеличение наружных гениталий, изменение эпителия влагалища**

**12—13 лет — развитие железистой ткани грудных желез и прилегающих к околососковому кружку участков, пигментация сосков, появление первых менструаций**

**13—14 лет — рост волос в подмышечных впадинах, нерегулярные менструации.**

**14—15 лет — изменение формы ягодиц и газа**

**15—16 лет — появление угрей, регулярные менструации.**

**16—17 лет — остановка роста скелета**

**Для мальчиков:**

**10—11 лет — начало роста яичек и полового члена. 11 — 12 лет — увеличение простаты, рост гортани.**

**12—13 лет — значительный рост яичек и полового члена. Рост волос на лобке женского типа**

**13—14 лет — быстрый рост яичек и полового члена, узлообразное уплотнение околососковой области, начало изменения голоса.**

**14—15 лет — рост волос в подмышечных впадинах, дальнейшее изменение голоса, появление волос на лице, пигментация мошонки, первая эякуляция**

**15—16 лет — созревание сперматозоидов**

**16—17 лет - оволосение лобка по мужскому типу, рост волос по всему телу, появление сперматозоидов. 17 — 21 год — остановка роста скелета**