

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ

Н.Е. Луппова^{1,2}, В.Ф. Приворотский^{1,2}, М.В. Эрман³

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

² Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

CLINICAL AND PATHOGENETIC PARALLELS OF INVOLVEMENT DIGESTIVE AND URINARY SYSTEM IN CHILDREN

N.Y. Lupova^{1,2}, V.F. Privorotskiy^{1,2}, M.V. Erman³

¹ Medical Academy of Postgraduate Studies, St. Petersburg, Russia

² Consultation and Diagnostic Center for Children, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

В статье обсуждаются различные аспекты сочетанного поражения пищеварительной и мочевой систем у детей. Подчеркивается, что единство «функциональной организации» обеих систем во многом обусловлено общностью процессов эмбриогенеза. Раскрываются патогенетические основы формирования кристаллурий у детей с патологией кишечника, взаимосвязь между микрофлорой кишечника и патологией мочевой системы, а также проводятся параллели между пузырно-мочеточниковым и гастроэзофагеальным рефлюксами.

Ключевые слова: дети, желудочно-кишечный тракт, мочевая система, кристаллурия, синдром мальабсорбции, микрофлора, инфекция мочевой системы, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, энкопрез, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гастроэзофагеальный рефлюкс.

The article discusses various aspects of combined lesions of digestive and urinary systems in children. Emphasizes that the unity of «functional organization» of both systems is largely conditioned by the common processes of embryogenesis. Reveals pathogenetic basis of the formation of crystalluria in children with intestinal disorders, the relationship between intestinal microflora and pathology of urinary system, and draws parallels between vesicoureteral and gastroesophageal reflux.

Key words: children, gastrointestinal tract, urinary system, crystalluria, malabsorption syndrome, microflora, urinary tract infection, neurogenic bladder dysfunction, encopresis, vesicoureteral reflux, gastroesophageal reflux.

В последние годы педиатры все чаще сталкиваются в своей клинической практике с сочетанным поражением различных органов и систем у пациентов. Неуклонно растет число детей с полиорганной патологией, что требует участия в их обследовании специалистов разного профиля. Врачи, как правило, констатируют степень выраженности «своей» патологии, однако интегральная оценка ситуации проводится далеко не всегда.

Зачастую не удается определить, какая из систем пострадала раньше. Популярный слоган «один больной – одна болезнь» в современных условиях теряет свою былую значимость. Вовлечение в патологический процесс пищеварительной и мочевой систем – яркий пример сочетанного поражения висцеральных органов у ребенка.

Частота заболеваний как органов пищеварения, так и мочевой системы у российских

детей имеет тенденцию к неуклонному росту. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в 80-х годах прошлого столетия, патология мочевой системы в среднем составляла 29 на 1000 детского населения. В 90-е годы её частота увеличилась до 60 на 1000, достигая шокирующих цифр 187 на 1000 в экологически неблагоприятных районах [1, 2]. По данным за 2006 г., по Санкт-Петербургу патология мочеполовой системы составила среди детей первого года жизни 40,17 на 1000, от 1 года до 14 лет – 58,25 на 1000, а среди подростков (15–17 лет) – 81,6 на 1000 [3].

Распространенность заболеваний органов пищеварения среди детского населения России также имеет тенденцию к непрерывному росту, причем эти тенденции прослеживаются практически во всех регионах нашей страны. По данным Научного центра здоровья РАМН частота

заболеваний органов пищеварения составляла 120 на 1000 детского населения нашей страны, а в 2006 г. – 122 на 1000 детей [4].

Практически у каждого второго ребенка (45,5%) с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) немикробной этиологии отмечается патология мочевой системы. С другой стороны, у детей с манифестными формами почечной патологии поражение ЖКТ определяется в 40–100% случаев [1, 5–7]. В целом, при наличии хронической патологии органов пищеварительной или мочевой систем признаки поражения другой выявляются в 70% [5, 6, 8].

Единство «функциональной организации» обеих систем во многом обусловлено общностью процессов эмбриогенеза, что предполагает определенные аналогии в строении, регулировании и функционировании пищеварительного тракта и мочевой системы и определяет взаимосвязь этих систем в норме и в патологии [7, 9].

«Эмбриональное прошлое» объясняет тесную взаимосвязь между почками и кишечной трубкой. В первую очередь это касается тонкой кишки, где происходят процессы переваривания и всасывания, и почек, канальцевый аппарат которых обеспечивает такие этапы образования мочи, как реабсорбция и секреция. Структурный и функциональный параллелизм для эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев, собирательных трубочек с одной стороны, и энтероцитов тонкой кишки – с другой, обуславливает некую общность процессов всасывания моносахаров, аминокислот, ди- и трипептидов в тонкой кишке и реабсорбции их же в канальцах почки. Имеются также сходные транспортные системы для всасывания оксалатов, фосфатов, кальция, цинка, витамина D в кишечнике и реабсорбции их в почках [9, 10].

Тотальный дефект всасывания некоторых пищевых веществ в тонкой кишке и снижение их реабсорбции в почечных канальцах отмечается при некоторых врожденных заболеваниях. В частности, при таком варианте мальабсорбции, как глюкозо-галактозная непереносимость, имеет место не только нарушение всасывания глюкозы в тонкой кишке, но и нарушение ее реабсорбции в почечных канальцах с возможным развитием транзиторной незначительной глюкозурии [9, 10].

Определенное единство отмечается и в «синтетических возможностях» изучаемых систем. Пищеварительная и мочевая системы обладают гормонпродуцирующим действием, синтезируя некоторые полипептиды, обеспечивающие ре-

гуляцию соответствующих функций [9].

Тесная морфофункциональная взаимосвязь между эпителием тонкой кишки и эпителием нефрона обуславливает возможность повреждения почечных структур при парентеральной и энтеральной сенсibilизации организма пищевыми антигенами [6, 11].

Помимо параллелей на молекулярном уровне, имеются аналогии на макроскопическом уровне. В частности, полые трубчатые органы, составляющие основу ЖКТ, состоят из слизистого, подслизистого, мышечного слоев, а также адвентиции. Аналогичное строение имеют мочеточник, мочевой пузырь и уретра [9].

Нередко дебют патологии пищеварительной или мочевой систем у ребенка имеет маломанифестный характер, а сама патология приобретает латентное течение, что, безусловно, затрудняет своевременную диагностику и отдаляет начало адекватных терапевтических (хирургических), реабилитационных и профилактических мероприятий.

К сожалению, заболевания как пищеварительной, так и мочевой систем в детском возрасте часто склонны к хронизации, рецидивам и прогрессированию [1, 3, 8, 10–13]. В качестве примеров можно привести такие нозологические формы, как хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический пиелонефрит, хронический цистит и т.д.

Формирование и развитие сочетанной патологии возможно при вовлечении в процесс разных органов мочевой и пищеварительной систем. Однако наиболее частые параллели характерны для такой связки как «кишечник – почки» и (или) «кишечник – мочевой пузырь».

Широко известны патогенетические основы формирования кристаллурий у детей с хронической патологией кишечника (синдром короткой кишки, целиакия, болезнь Крона и др.). Среди кристаллурий преимущественно встречаются оксалурии, возникающие в результате нарушения экзогенных и (или) эндогенных механизмов поступления, синтеза и выведения оксалатов [14]. Поступающие с пищей оксалаты в большинстве своем соединяются в тонкой кишке с ионами кальция и в виде оксалатов кальция экскретируются с калом. Меньшая часть алиментарных оксалатов (3–8% или 150–250 мг в сутки), всасываясь на всем протяжении кишечника, поступает в кровоток.

Усиленное всасывание оксалатов возможно при возникновении в кишечнике условий, при которых они по тем или иным причинам не мо-

гут экскретироваться в достаточной степени с кишечным содержимым. В этом случае оксалаты попадают в кровоток, фильтруются в почках и в повышенном количестве обнаруживаются в моче. Такая логика развития патологического процесса возможна при синдроме мальабсорбции, когда ионы кальция используются невсосавшимися липидами для образования мыл, в результате несвязанные оксалаты адсорбируются в тонкой кишке, что приводит к гипероксалурии [15]. Аналогичная ситуация возможна при избытке жиров в рационе, так как ионы кальция связываются образованными в большом количестве невсосавшимися жирными кислотами [16].

Эндогенные оксалаты могут синтезироваться в толстой кишке за счет некоторых микроорганизмов и грибов, например *Aspergillus*. При этом бактериальному синтезу способствуют заболевания кишечника, сопровождающиеся его гипотонией, копростазом и нарушением микробиоценоза. Например, пролиферация данных микроорганизмов возможна при дивертикулезе кишечника. Особую роль в метаболизме оксалатов играет грамтрицательный микроорганизм *Oxalobacter formigenes*. Активно утилизируя оксалаты, он уменьшает их содержание в кишечном содержимом, что приводит к снижению их реабсорбции в толстой кишке. Лактобактерии, энтерококки, эубактерии также метаболизируют оксалаты [17, 18].

Таким образом, одним из возможных путей реализации антиоксалурического эффекта является снижение рН в просвете кишки, благодаря чему создаются благоприятные условия для пролиферации нормальной микрофлоры, в том числе и тех микроорганизмов, которые утилизируют оксалаты. Это предполагает использование в лечебных схемах пре- и пробиотиков, а также препаратов, которые связывают оксалаты в просвете кишки, что уменьшает их всасывание. К ним относятся кальций, магний и особенно пищевые волокна.

Нарушения микробиоценоза кишечника могут также способствовать развитию уратных кристаллурий. Известно, что за сутки в организме образуется около 570–1000 мг мочевой кислоты, третья часть которой секретируется в кишечник, где под влиянием специального фермента, вырабатываемого нормальной микрофлорой, превращается в алантоин. Остальные две трети фильтруются в клубочках в виде мононатриевой соли и в большинстве своем реабсорбируются в канальцах [19].

При заболеваниях кишечника, особенно протекающих с выраженными нарушениями микробного пейзажа, мочевая кислота накапливается в тонкой кишке, по градиенту давления всасывается и попадает в кровоток, что приводит к развитию урикемии и, как следствие, целому каскаду состояний, связанных с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови.

Таким образом, нормальная микрофлора кишечника является одним из компонентов антикристаллурической защиты.

Возможна и обратная ситуация, когда у ребенка с кристаллурией возникает поражение различных органов пищеварительной системы с развитием хронического гастродуоденита, желчнокаменной болезни и др. [5–8, 15, 19, 20]. Описан синдром Лёпе (Loeper), при котором у части детей с гипероксалурией, гипероксалурией, нефролитиазом отмечается поражение кишечника (чередование диареи и констипации, иногда аномалии кишечника), гепатомегалия, холелитиаз (у части детей), недостаточность поджелудочной железы [21].

В современной литературе есть сообщения о тесной взаимосвязи условно-патогенной микрофлоры толстой кишки и микрофлоры мочевого тракта [11–13, 22, 23]. Актуальность этого положения обусловлена высокой частотой инфекции мочевой системы (ИМС) в популяции. В патогенезе ИМС нарушенный микробиоценоз кишечника выполняет функцию «аккумулятора» потенциальных уропатогенов [13].

На сегодняшний день доказано, что приоритетным источником возбудителей ИМС является кишечник. В качестве ведущего механизма инфицирования мочевого тракта всегда рассматривался восходящий путь. В настоящее время многие специалисты отдают главенствующую роль более сложному процессу, при котором происходит последовательная транслокация бактерий (энтеробактерий, энтерококков и др.) из кишечника сначала в мезентериальные лимфоузлы, а затем в кровеносное русло (вены портальной системы) с последующим гематогенным инфицированием почечной ткани [11–13].

В качестве наиболее частых возбудителей инфекций мочевой системы выступает *Escherichia coli*, а также представители группы условно патогенной флоры [12, 14, 24]. При нарушении микробиоценоза кишечника происходит поступление в мочевой тракт уропатогенных микроорганизмов, которые при определенных условиях могут вызывать инфекционно-воспалительный процесс в мочевых путях.

Так, в многочисленных работах доказана идентичность О-серогрупп *E. coli* мочевого и фекального происхождения, а также прямая связь между частотой асимптоматической бактериурии и степенью нарушения микробиоценоза кишечника [11, 13, 25]. У детей первого года жизни бактериурия без каких либо клинических проявлений встречается фактически у каждого второго ребенка (57%) с дисбактериозом кишечника, в возрасте 1–3 года выявляется у каждого четвертого пациента (26%), а в старшем возрасте — в 10% случаев [26].

Этиология асимптоматической бактериурии при дисбактериозе кишечника у детей более чем в 80% случаев связана с представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Однако набор специфических маркеров уропатогенности достоверно различается у штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с асимптоматической бактериурией при нарушении микробиоценоза кишечника и клинически манифестными формами ИМС, что позволяет разграничить эти два варианта инфекционного процесса [25]. *Таким образом, при определенной ситуации нарушенный микробиоценоз кишечника можно рассматривать как источник потенциальных уропатогенов.* Дети с воспалительными заболеваниями кишечника, запорами, энкопрозом составляют группу риска по развитию ИМС. Поэтому, как и при лечении кристаллурии, использование пре- и пробиотиков в терапии ИМС является патогенетически оправданным [27].

Аналогии в функционировании мочевой и пищеварительной систем прослеживаются и по другим позициям. Так, в литературе имеются единичные сообщения о том, что при расстройствах двигательной активности пищеварительного тракта возникают нарушения моторики лоханок и мочеточников, что создает предпосылки для развития патологического процесса в этих системах. Результаты фармакоэзографии демонстрируют у 85% обследованных детей с расстройством двигательной функции ЖКТ нарушения моторики лоханок и мочеточников [11, 28]. У 20% обследованных детей с патологией пищеварительной и мочевой систем отмечается нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу в сочетании с дуоденогастральным рефлюксом [7].

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря в популяции отмечается у 8–10% детей. Из них у 40–45% дисфункция мочевого пузыря сочетается с дисфункцией дистальных отделов толстой кишки, проявляющейся запорами и эн-

копрозом. Во многом данный факт объясняется тесной анатомо-функциональной взаимосвязью этих органов (одинаковое эмбриональное происхождение, иннервация, кровоснабжение, эндокринная и центральная регуляция функций). Мочевой пузырь и прямая кишка осуществляют однотипные реакции (адаптация, эвакуация, замыкание), которые обеспечиваются однотипными рефлексами [29–32].

Эта общность определяет тот факт, что нарушения мочеиспускания у детей с запорами нередко имеют схожий генез и могут быть обусловлены дисплазией или незрелостью корковых и подкорковых спинальных центров, проводящих нервных путей и интрамуральных ганглиев, которые ответственны в организме человека за осуществление функций мочеиспускания и дефекации [33].

В доступной литературе нам не встретились сообщения о сочетанном поражении мочевой и пищеварительной систем у детей с моторными нарушениями верхних отделов ЖКТ в виде гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и нарушениями уродинамики в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Хотя и тут прослеживаются параллели по отдельным позициям.

Имеются некоторые элементы этиологической общности ГЭР и ПМР. Рефлюксы возникают на фоне абсолютной или относительной недостаточности антирефлюксного барьера [24, 34–39]. В первом случае он представлен нижним пищеводным сфинктером, во втором — пузырно-мочеточниковым соустьем.

ГЭР является «спутником» абсолютной недостаточности кардии. В основе последней лежат аномалии или пороки развития пищевода и желудка (халазия кардии, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и др.), а также нарушения нейрогуморальных механизмов, обеспечивающих состоятельность этой области. ГЭР также может возникать в результате относительной недостаточности кардии на фоне повышения внутрижелудочного или внутрибрюшного давления [37, 38, 40].

ПМР обусловлен несостоятельностью пузырно-мочеточникового соустья, а также незрелостью морфофункциональных структур верхних и нижних мочевыводящих путей [24, 34–36]. Его несостоятельность может иметь абсолютный характер, когда имеются различные варианты врожденных аномалий строения этих структур. У части детей имеет место относительная недостаточность, в этом случае возникно-

вание ПМР возможно в результате повышения внутрипузырного давления вследствие тех или иных причин на фоне анатомически сохранного пузырно-мочеточникового соустья.

Одним из этиологических факторов ПМР является нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, в генезе которой большая роль отводится морфофункциональной незрелости центральных и спинальных центров регуляции мочеиспускания [24, 31, 36, 41]. В то же время одним из важнейших факторов, предрасполагающих к развитию ГЭР, является морфофункциональная незрелость нервной системы, возникающая у детей вследствие перинатальных повреждений головного и спинного мозга травматическим ишемическим генеза [37, 40]. В раннем возрасте несостоятельность кардии также может быть следствием локальной незрелости сфинктерного и клапанного аппарата пищевода и желудка. Последнее положение применимо и в отношении пузырно-мочеточникового соустья.

Гетеродинамика развития органов и роста детей, незавершенность развития органов, изменения гормонального гомеостаза (для ПМР в меньшей степени) также играют определенную роль в генезе ГЭР и ПМР.

Таким образом, ПМР и ГЭР, несмотря на анатомо-функциональную принадлежность к различным системам нашего организма, имеют схожие причины развития, в основе которых лежат дизонтогенетические процессы в мочевой и пищеварительной системах, а также в регуляторных структурах головного и спинного мозга. У части пациентов дизонтогенез находит свое выражение в процессах диспластического характера, что проявляется различными морфологическими нарушениями со стороны мочевой и пищеварительной систем, приводящими к несостоятельности пузырно-мочеточникового соустья или нижнего пищеводного сфинктера.

У некоторых детей дизонтогенетические процессы имеют дисрегуляторный характер. В этом случае сфинктеры анатомически сохранны, а их функциональная неполноценность обусловлена нарушением регуляции деятельности сфинктеров со стороны, в первую очередь, нервной системы. Нарушение центральной и спинальной регуляции возможно в результате как анатомических, так и функциональных изменений со стороны головного и спинного мозга.

В настоящее время в эксперименте на животных разрабатываются малоинвазивные технологии эндоскопического введения специального

инертного материала (muscle precursor cells – MPCs) в область нижнего пищеводного сфинктера, подобные технологиям лечения ПМР. В перспективе это вариант альтернативного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [42].

Определенные аналогии прослеживаются также и по другим дефинициям. Ахалазия кардии относится к гастроэнтерологической патологии, больные с ахалазией мочеточников – пациенты нефрологов и урологов. Суть этих состояний – врожденная нейромышечная дисплазия стенок соответствующих органов.

Таким образом, имеющийся структурно-функциональный параллелизм по множеству позиций между пищеварительной и мочевой системами обуславливает и параллелизм патологических процессов. Это определяет целесообразность комплексного подхода к ребенку с патологией ЖКТ или мочевой системы с привлечением к его курации гастроэнтеролога и нефролога, при необходимости – уролога, и, возможно, невролога. Знание педиатром логики развития патологического процесса в этих системах позволяет оптимизировать диагностический поиск, способствует адекватному построению лечебной программы, а также выработке оптимальной схемы динамического наблюдения за пациентами с нефрологической и (или) гастроэнтерологической патологией.

Литература

1. Царегородцев А.Д., Игнатова М.С. Заболевания органов мочевой системы у детей // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. – 2001. – №4. – С. 25–28.
2. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, №4. – С. 6–13.
3. Эрман М.В. Детская нефрология Санкт-Петербурга сегодня // Медицина XXI век. – 2007. – №6(7). – С. 9–12.
4. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, №5. – С. 5–14.
5. Будакова Л.В., Авдеенко Н.В., Дунаева И.П. и др. Поражение желудочно-кишечного тракта при обменных нефропатиях у детей // Вопросы детской диетологии. – 2003. – Т.1, №3. – С. 9–11.
6. Капитонова Э.К. Сочетанная патология пищеварительной системы и почек у детей старшего возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Минск, 1995.

7. Котлярова М.С. Особенности сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии // Российский педиатрический журнал. – 2003. – №2. – С.19–21.
8. Хрущева Н.А. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты сочетанной патологии почек и органов пищеварения у детей: Автореф. дисс. ...д-ра мед.наук. – Екатеринбург, 1995.
9. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Сопоставление мочевыводящей и пищеварительной систем – морфофункциональные и клинические параллели // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №20. – С.1130–1132.
10. Практическое руководство по детским болезням. Гастроэнтерология детского возраста / под редакцией Бельмера С.В., Хавкина А.И., Медпрактика, М., 2003, 359 с.
11. Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // Росс. педиатр. журнал – 2003. – №2. – С.42–47.
12. Вялкова А.А. Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. – М., 1989.
13. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей //Росс. вестн. перинатол. и педиатр. – 1999. – №6. – С.34–40.
14. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей.–2-е изд., пераб. и доп.– Л.: Медицина, 1989. – 456 с.
15. Фрейтаг Д, Хрустка К. Патофизиология нефролитиаза // Почки и гомеостаз в норме и патологии/ Под редакцией С. Клара: Пер. с англ. М., 1987. С.390–419.
16. Balcke P. Clinical aspects of oxalate metabolism. *Infusions Ther Klin Ernahr* 1983; 10(6): 318–21.
17. Sidhu H., Noppe B., Hesse A. et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet*. 1998 Sep 26; 352(9133): 1026–9.
18. Микрофлора пищеварительного тракта / Под редакцией А.И. Хавкина. – М.: Фонд социальной педиатрии, 2006, 416 с.
19. Малоч А.В., Гаврилина В.А. Дисметаболические нефропатии у детей // *Лечащий врач*. – 2006. – №1. – С. 32–37.
20. Верина Т.П. Клинико-функциональная характеристика верхних отделов пищеварительного тракта у детей с отягощенной наследственностью по обмену мочевой и/или щавелевой кислот. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.– М., 1997.
21. Лазовский И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1981, 512 с.
22. Гриценко В.А., Дерябин Д.Г., Брудестов Ю.А., Бухарин О.В. // *Журнал микробиол.*–1998.–№6. – С. 93–97.
23. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. In: *Medical aspects of microbial ecology*. 1993/1994; 7/8:53–69.
24. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. (Руководство для врачей). – СПб.: СОТИС, 1997, 718 с.
25. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Поздеев О.К., Герасимова Е.С. Кишечный дисбиоз – этиологическая и патогенетическая основа синдрома бактериурии. // *Казанский медицинский журнал*. – 2003. – №1. – С. 51–54.
26. Халиуллина С.В. Асимптоматическая бактериурия у детей с кишечным дисбиозом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.– Казань, 2003.
27. Reid G. The potential role of probiotics in pediatric urology *J Urol*. 2002 Oct; 168 (4 Pt 1): 1512–7.
28. Сарухонян О.О. Функциональные нарушения моторики толстой кишки и их лечение у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1998.
29. Кольбе О.Б., Сазонов А.Н., Моисеев А.Б. и др. Сочетанные нарушения функции мочевого пузыря и толстой кишки у детей // *Педиатрия* – 2003. №6. – С. 91–94.
30. Кольбе О.Б., Петросова С.А., Сазонов А.Н. и др. Оценка нарушений функции мочевого пузыря и толстой кишки у детей с нефрологической патологией // *Педиатрия*. – 2006.– №5. – С. 17–21.
31. Морозов В.И., Корепанов Д.А., Морозова Е.А. Сочетанные дисфункции висцеральных органов у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // *Педиатрия*. – 2007. – №6. – С. 35–41.
32. Tobias N, Mason D, Lutkenhoff M. et al Management principles of organic causes of childhood constipation. *J Pediatr Health Care*. 2008 Jan-Feb; 22(1):12–23.
33. Соловьева А.Л., Галаева С.С. Функциональное состояние мочевого пузыря у детей с запорами. *Бюллетень сибирской медицины* 2005, приложение 2. С. 12–13.
34. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия у детей раннего возраста (особенности клиники, новые технологии и ра-

циональная организация лабораторно-инструментального обследования и катamnестического наблюдения). Метод. рекоменд. под редакцией В.А. Таболина и О.Л. Чугуновой. М.; 2004; С.19.

35. Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Грудкина С.В. Особенности рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста // Педиатрия. – 2001. – №2. – С. 35–39.

36. Эрман М.В., Луппова Н.Е., Сагитова Г.Р. и др. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия у детей. Проблемы сегодняшнего дня...Проблемы педиатрии. Материалы конференции. – СПб., 2006.–С. 178–231.

37. Приворотский В.Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Автореф. дис. д-ра мед. наук. – СПб., 2006.

38. Зернов Н.Г., Сашенкова Т.П., Остроухова И.П. Заболевания пищевода у детей. – М.: Медицина, 1988.

39. Яцык П.К., Звара В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. М.: Медицина, 1990. –183 с.

40. Луппова Н.Е. Моторные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и методы их коррекции. Автореф. дисс. канд. мед. наук.– СПб., 2000.

41. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1998.– 210 с.

42. Fascetti-Leon F, Malerba A, Boldrin L, et al. Murine muscle precursor cells survived and integrated in a cryoinjured gastroesophageal junction. J Surg Res. 2007 Dec; 143(2):253–9.