

# Сучасний підхід до інтравезикальної терапії хронічного циститу

О.Д. Нікітін

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Труднощі лікування хворих з хронічним рецидивуючим циститом зумовлені як різними факторами вірулентності уропатогенної кишкової палички, так і станом локальної резистентності слизової оболонки сечового міхура і їх взаємодією. Застосування інстиляцій Інстілану в комплексній терапії хворих на хронічний цистит призвело до вираженої позитивної клінічної динаміки у 95% пацієнтів, а також до зниження кількості рецидивів циститу більш ніж в 2 рази, що істотно поліпшило якість життя хворих. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування гіалуронату натрію для внутрішньоміхурової терапії різних форм хронічного циститу.

**Ключові слова:** хронічний цистит, інтравезикальна терапія, Інстілан.

Цистит є одним з найбільш частих урологічних захворювань. Щорічно близько 3 млн пацієнтів звертаються до лікаря з приводу різних форм циститу тільки в США.

Бактеріальна інфекція є найчастішою причиною хронічного циститу. Близько 40–50% жінок хоч один раз за життя перенесли гострий цистит, 20–30% жінок відчувають рецидив протягом 3–4 міс після першого епізоду інфекції сечових шляхів. Близько 10–20% з них страждають на рецидивний цистит протягом усього життя. Діагноз рецидивного циститу передбачає 2 загострення захворювання протягом 6 міс або 3 загострення протягом року, що значно впливає не тільки на якість життя пацієнток, а має великий соціально-економічний вплив на суспільство в цілому [1].

Останнім часом з'явилися експериментальні роботи, що підтверджують формування внутрішньоклітинних бактеріальних спільнот в клітинах уротелія, що забезпечує персистенцію кишкової палички в сечових шляхах [15]. Труднощі лікування хворих з рецидивним бактеріальним циститом зумовлені як різними факторами вірулентності уропатогенної кишкової палички, так і станом локальної резистентності слизової оболонки сечового міхура і їхню взаємодією. Уропатогенна кишкова паличка здатна моделювати імунну відповідь макроорганізму. Загальновідома імуномодулювальна роль внутрішньоклітинних збудників інфекцій, які передаються статевим шляхом, що створює передумови для розвитку бактеріального циститу у жінок [2].

Велике значення у розвитку та підтримці хронічного циститу мають атрофічні процеси у жінок в період постменопаузи. Одними з найбільш важких станів, які також є проявами хронічного циститу, є цисталгія і інтерстиціальний цистит, які не піддаються стандартній консервативній терапії [8].

При інтерстиціальному циститі відбувається зміна фаз перебігу запального процесу, що призводить до вираженого болювого синдрому і поступового зменшення ємкості сечового міхура з наростаючими явищами дизурії. Така клінічна картина і морфологічні прояви, що її супроводжують, свідчать про циклічність характеру захворювання з частотою змінюю епізодів ремісії і загострень [9].

Хронічний цистит – захворювання, що характеризується тривало існуючою запальною реакцією в тканинах сечового міхура. В основі запального інфільтрату в слизовій оболонці і підслизовому шарі стінки сечового міхура лежить пошкодження проміжної субстанції сполучної тканини внаслідок різних причин – як уродженого, так і набутого характеру. Незалежно від цих причин результатом є порушення фізіологічної регенерації епітелію сечового міхура та бар'єрної функції перехідного епітелію [12]. Ці зміни призводять до дисрегенераторних процесів в уротелії з подальшою зміною фізіологічно-обгрунтованого розподілу субпопуляцій мононуклеарів. Наведені вище зміни можна трактувати як інтерстиціальне запалення з проявом дефіциту глікозаміногліканів [3].

Глікозаміноглікани і, зокрема, гіалуронат цинку, є біополімером мукполісахаридного типу, найважливішим компонентом сполучної тканини, шкіри і слизових оболонок. Унаслідок високої гідрофільності він легко утворює дисперсійний матрикс з молекулами води, що має важливе значення в підтримці захисних механізмів, а також еластичності шкіри і слизових оболонок [4, 10]. Дуже важливим є те, що гіалуронова кислота посилює міграцію фібробластів. У процесі тканинної регенерації підвищується місцева концентрація гіалуронової кислоти: це створює оптимальні умови для активування міграції та проліферації клітин, що беруть участь в регенерації тканин. Унаслідок ангіогенної властивості поліпшується місцева мікроциркуляція. При патологічних процесах знижується концентрація гіалуронової кислоти в тканинах через порушення балансу, сповільнюється процес одужання. При інтерстиціальному циститі знижується концентрація гіалуронової кислоти в слизовій оболонці сечового міхура, що призводить до зниження проліферації і регенерації епітелію, на яке можна впливати місцевим застосуванням гіалуронової кислоти. У природних умовах гіалуронова кислота зустрічається у вигляді натрієвої солі; вона є гомополімером М-ацетил-О-глюкозаміну і D-глюкуронової кислоти, з'єднаних бета-1-3-зв'язком. Молекулярна маса коливається в межах від 1000 до декількох мільйонів дальтон [13].

Дослідження, проведені в останні роки, виявили, що в водних розчинах гіалуронова кислота зв'язується з великою кількістю молекул з утворенням щільного молекулярного «сита». Дисперсійний матрикс утворює каналці для селективної дифузії водорозчинних молекул. На молекулі регулярно повторюються гідрофобні області, що сприяють взаємодії з клітинними мембранами і білками гідрофобного типу [11]. Слід зазначити, що гіалуронова кислота контролює вміст води в позаклітинній рідині, протидіючи бактеріальному проникненню. Крім цього, вона пов'язує катіони і значно впливає на мобільність клітин і регенерацію тканин [4].

Лікування рецидивної інфекції нижніх сечових шляхів вкрай непросте завдання. Тривалі курси антимікробної терапії в субінгібувальних дозах дають позитивний ефект ли-

ше під час лікування, після припинення терапії знову відзначаються часті рецидиви інфекції [5]. Більше того, така тактика веде до розвитку резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів [6, 14].

Вакциноterapia поки що мало виправдовує покладені на неї надії. Рецидивуючий цистит важко піддається консервативній терапії, що спонукає численних дослідників до пошуку нових методів лікування.

Внутрішньоміхурове застосування гіалуронової кислоти є досить перспективним методом, але потребує проведення подальших рандомізованих досліджень.

Усе наведене вище визначає актуальність теми.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього було обстежено 95 жінок з попереднім діагнозом: хронічний цистит, цисталгія, інтерстиціальний цистит. Пацієнтки, як правило, пред'являли однакові скарги на постійну або періодичну дизурію, полакіурію, біль у сечівнику, внизу живота, відчуття важкості над лобком, що посилюється при наповненні сечового міхура і досягає найбільшої інтенсивності в кінці акту сечовипускання, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, імперативні позиви, іноді – неутримання сечі. На підставі комплексного обстеження з 95 пацієнток відібрано 30 жінок, серед яких згідно з розробленою картою обстеження (при цьому, крім скарг, анамнезу, фізикального огляду, лабораторних даних урахували наявність або відсутність ознак інфекції сечових шляхів, у тому числі – інфекцій, що передаються статевим шляхом) виділено 3 групи:

I. Пацієнтки з інфекцією сечових шляхів, тобто з рецидивним бактеріальним циститом і, в тому числі, з інфекціями, що передаються статевим шляхом, – 10 (33,3%).

II. Пацієнтки з дизурією в постменопаузі, без лабораторного підтвердження інфекції сечових шляхів – 11 (36,7%).

III. Пацієнтки з інтерстиціальним циститом – 9 (30%).

Для обстеження пацієнток було розроблено індивідуальну реєстраційну карту, яка включала наступні пункти: вік, стать, нозологічна форма захворювання, тяжкість перебігу захворювання, анамнестичні дані, загальний аналіз крові і сечі, бактеріологічне дослідження сечі на флору і чутливість до антимікробних препаратів, мікроскопія мазків із сечівника, піхви і шийки матки, ПЛР-діагностика на інфекції, що передаються статевим шляхом. Проводили огляд на гінекологічному кріслі (за показаннями – консультація гінеколога), ультрасонографія нирок і сечового міхура, уродинамічне дослідження і екскреторна урографія (за показаннями). Для оцінювання вираженості дизурії і больового синдрому були використані щоденники сечовипускань і візуальна аналогова шкала болю (VAS).

Порівняльний аналіз кількісних змін, що характеризують клініко-лабораторний і функціональний стан сечовидільної системи, проводили методом описової статистики з використанням непараметричного критерію Вілкоксона. При аналізі якісних ознак застосовували статистичний метод критерію  $\chi^2$ . Характеризуючи якісні ознаки розподілу даних, у розрахунках використовували стандартну помилку частки (m), а при оцінюванні кількісних ознак – стандартне відхилення (o). Оброблення та графічне представлення даних проводили за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6.0 і Excel 2003.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При комплексному обстеженні 30 пацієнток з хронічним рецидивним циститом виявлені різні стани. Пацієнтки розподілені на три нозологічні групи:

- I група – пацієнтки з хронічним рецидивним бактеріальним циститом.

- II група – жінки з хронічним циститом в період постменопаузи.

- III група – пацієнтки з абактеріальними формами хронічного циститу.

Незважаючи на різний вік пацієнток в 3 групах спостереження і наявність або відсутність бактеріальної інфекції сечових шляхів, внутрішньоклітинних збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, – усі пацієнтки мали досить виражену схожу клінічну симптоматику, з частими рецидивами захворювання і низькою якістю життя. Усі пацієнтки мали достатньо тривалий досвід лікування з приводу свого захворювання, без задовільного ефекту. Лікування полягало у застосуванні антимікробних, нестероїдних протизапальних, седативних препаратів, антидепресантів, антигістамінних засобів тощо. Крім системної фармакотерапії, їм робили внутрішньоміхурові інстиляції різних речовин, таких, як: коларгол, протаргол, масло обліпихи, антибіотики, місцеві анестетики. Крім цього, в лікуванні наших пацієнток застосовували різні фізіотерапевтичні методики. Усі ці засоби, безумовно, дозволяли купірувати рецидиви захворювання на певний час, знижувати вираженість клінічної симптоматики, якою є мірою підвищувати якість життя пацієнток.

При аналізі можливих механізмів етіології та патогенезу захворювання в трьох нозологічних групах після ретельного вивчення клінічних, цистоскопічних та морфологічних ознак, ми виявили низку особливостей стану стінки і епітелію сечового міхура. У хворих усіх груп були цистоскопічні ознаки враження уротелія.

У результаті проведеного ендоскопічного обстеження 30 пацієнток у 14 (46,7%) з них виявлена гіперемія слизової оболонки різного ступеня вираженості в області сечоміхурового трикутника, шийки сечового міхура і внутрішнього отвору сечівника. При цьому, більшою мірою ця ознака виражена в I і III групах. Гломеруляції були виявлені при цистоскопії у 8 пацієнток, що склало 26,7% усіх хворих. При аналізі цього критерію, залежно від нозологічної групи, виявлено, що у III групі хворих ця ознака зустрічалась значно частіше, порівняно з показниками хворих з інших груп. Гунерівська виразка була виявлена нами лише у двох пацієнток (6,7%), всі вони відносилися до III нозологічної групи хворих. Ін'єктованість судин слизової оболонки сечового міхура мала місце у 10 хворих, що склало 33,3% від пацієнток всіх груп. Меншою мірою ця ознака була вираженою у хворих II групи. У незначному відсотку випадків (6,7%) нами був виявлений псевдополіпоз в області шийки сечового міхура. Ця ознака була розподілена практично рівномірно між пацієнтками всіх груп, статистично достовірних відмінностей виявити не вдалося. У 6 (20%) хворих нами були виявлені ознаки атрофії слизової оболонки сечового міхура. Ця ознака превалювала у пацієнток II нозологічної групи, тобто у хворих в постменопаузі; в цій групі вона сягала 87%, тоді як в інших групах цей показник не перевищував 7,3%. Відмінності за цим критерієм статистично достовірні ( $p < 0,05$ ). Також, у II нозологічної групі з високою статистичною достовірністю ( $p < 0,05$ ) визначалася атонія внутрішнього сфінктера сечового міхура.

У ході проведення дослідження ми вивчали ефективність, безпечність та переносимість лікарського засобу Інстилан (розчин гіалуронату натрію) для внутрішньоміхурового введення при лікуванні пацієнток з хронічним рецидивним бактеріальним циститом, хронічним циститом в постменопаузі та у пацієнток з абактеріальними формами хронічного циститу, тобто у пацієнток з доведеним дефіци-

Частота рецидивування циститу до і після закінчення лікування (p<0,01)

Результати (M±a)	Усі пацієнтки, n=30	I група, n=10	II група, n=11	III група, n=9
Середня кількість рецидивів циститу (за рік) до лікування, випадків	10,96±7,3	11,1±6,5	9,3±4,7	12,5±5,9
Після завершення лікування, випадків	4,56±5,6*	5,3±4,1*	4,8±3,8*	6,1±4,6*

Примітка. \*Різниця до і після лікування статистично вірогідна.

Скарги хворих на хронічний цистит трьох нозологічних груп до і після закінчення лікування (p<0,05)

Скарги пацієнток до і після лікування	Усі групи, n=30		I група, n=10	II група, n=10	III група, n=10
	Абс. число	%	Абс. число	Абс. число	Абс. число
<i>Полакіурія</i>					
До лікування	27	90	8	10	9
Після лікування	7*	23,3	2*	2*	3*
<i>Нічна полакіурія</i>					
До лікування	22	73,3	8	6	8
Після лікування	6*	20	2*	1*	3*
<i>Імперативні позиви</i>					
До лікування	20	66,7	7	8	5
Після лікування	4*	13,3	1*	1*	2*
<i>Біль над лобком</i>					
До лікування	28	93,3	9	10	9
Після лікування	9*	30	3*	2*	4*
<i>Біль при наповненні сечового міхура</i>					
До лікування	22	73,3	6	7	9
Після лікування	8*	26,7	2*	2*	4*
<i>Дискомфорт і печіння в сечівнику</i>					
До лікування	21	70	6	8	7
Після лікування	6*	20	1*	3*	2*
<i>Диспаревнія</i>					
До лікування	19	63,3	6	6	7
Після лікування	7*	23,3	2*	2*	3*
<i>Емоційна лабільність</i>					
До лікування	19	63,3	6	7	6
Після лікування	7*	23,3	2*	3*	2*

Примітка. \* – Різниця статистично вірогідна.

том глюкозаміногліканового шару сечового міхура. Критеріями відбору в групу спостереження, крім результатів морфологічного дослідження, також була вимога неучасті їх у інших дослідженнях на час спостереження, і неотримання лікування внутрішньоміхуровими інстиляціями протягом 6 міс до включення в групу спостереження.

Усім 30 пацієнткам призначали курс з 10 внутрішньоміхурових введень розчину гіалуронату натрію по 50 мл (80 мг) один раз на тиждень. Після самостійного випорожнення сечового міхура і оброблення зовнішніх статевих органів 0,2% розчином хлоргексидину біглюконату проводили катетеризацію сечового міхура стерильним уретральним катетером. Після введення гіалуронату натрію пацієнткам рекомендували не спорожнити сечовий міхур протягом однієї або більше годин для збільшення експозиції препарату.

Протягом року після закінчення лікування показник кількості рецидивів циститу знизився істотно, більше ніж у

2 рази для всіх груп хворих, що не могло не позначитися на якості життя наших пацієнток. У трьох групах кількість загострень знизилася на 6,4: у I групі на 5,8; у II на 4,5 і в III групі на 6,4 загострень на рік (табл. 1).

Аналіз характеру скарг пацієнток з урахуванням нозологічних груп в динаміці, до і після лікування, виявив наступне. Частота полакіурії в групах спостереження зменшилась в 3,8 разу (на 63,7%); при цьому в I групі показник зменшився в 4 рази, в II – в 5 разів, а в III групі – в 3 рази. Частота нічної полакіурії зменшилась в 3,1 разу, на 50%: у I групі в 4 рази, у II – в 6 разів, а в III групі частота нічної полакіурії зменшилась в 2,7 разу. Частота імперативних позивів до сечовипускання в трьох групах після лікування знизилася в 5 разів (на 53,4%. Для I групи цей показник зменшився в 7 разів, для II групи – у 8 разів, а в III нозологічної групі – в 2,5 разу. Усі пацієнтки з трьох нозологічних груп до лікування скаржились на біль над лобком, після лікування цей показник знизився в 3,1 разу, на 63,3%. У I групі епізоди бо-

Динаміка даних щоденника сечовипускань у пацієнток до і після сечовипускання (p<0,05)

Показник	Вихідні данні (M ± a)			
	Усі групи, n=30	I група, n=10	II група, n=11	III група, n=9
<i>Середній об'єм мікції, мл</i>				
До лікування	137,3±39,6	154,9±73,1	138±51,4	108,3±54,3
Після лікування	182,7±71,2*	189,1±86,7*	198,3±64,1*	169,5±48,2*
<i>Кількість сечовипускань за добу</i>				
До лікування	15,1±2,1	14,0±3,9	13,5 ± 4,0	18,9 ±9,3
Після лікування	5,8±2,0*	5,3±1,9*	5,2±2,0*	8,9±3,1*
Кількість нічних сечовипускань	4,7±0,8	5,4 ±2,9	3,3 ±1,5	6,4±1,9
Після лікування	2,0±0,3*	2,2±0,6*	1,5±0,4*	2,8±1,1*

Примітка. \* – Різниця статистично вірогідна.

Таблиця 4

Вираженість болювого синдрому в нозологічних групах до і після закінчення лікування, бали (p<0,05)

Вираженість болю	I група, n=10		II група, n=11		III група, n=9	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Незначна	10	60*	30	70*	20	80*
Середня	30	20*	40	20*	40	10*
Сильна	30	10*	20	0*	30	10*
Дуже сильна	30	10*	10	0*	10	0*

Примітка. \* – Різниця статистично вірогідна.

лю над лобком знизилась в 3,3 разу; у II групі у 5 разів, а в III групі – в 2,5 разу. До початку лікування біль при наповненні сечового міхура турбувала 22 (73,3%) пацієнток, після закінчення лікування цей показник знизився в 2,7 разу, на 46,6%. У I групі цей показник знизився в три рази, у II в 3,5 разу, а в III групі в 2,5 разу. Частота дискомфорту і печіння в сечівнику після лікування знизилась в 3,5 разу (на 50%) для трьох груп. У I групі цей показник знизився в 6 разів, у II – в 2,7 разу і в III групі – в 3,5 разу. Частота диспаревнії для трьох груп в результаті лікування знизилась в 2,7 разу, на 40%, для I та II груп частота болю при статевих актах знизилась в 3 рази, а для III групи – в 2,3 разу. Тривалість та інтенсивність прояву наведених вище скарг зумовлювали емоційну лабільність пацієнток з хронічним циститом в 60% випадків. Найчастіше спочатку вони не вірили в успішність запропонованого лікування, маючи несприятливий тривалий досвід попередньої терапії. Емоційна лабільність була виражена досить яскраво у всіх трьох групах, статистично значущих відмінностей тут виявлено не було. Однак після проведення лікування частота цього показника для трьох груп знизилась в 2,7 разу, на 40%. У I групі цей показник знизився в 3 рази, у II групі – в 2,3 разу, а в III групі – в 3 рази (табл. 2).

При аналізі скарг, що пред'являють хворі з хронічним циститом трьох нозологічних груп до і після закінчення лікування, привертає увагу те, що середній об'єм мікції (в мл) збільшився на 45,4 мл, в I групі – на 34,2 мл, в II – на 60,3 мл, в III – на 61,2.

Кількість сечовипускань за добу зменшилась у цілому в 2,6 разу: в I групі – в 2,6 разу, в II – в 2,6 разу, в III – в 2,1 разу.

Кількість нічних сечовипускань зменшилась в 2,35 разу: в I групі – в 2,45 разу, в II – в 2,2 разу, в III – в 2,3 разу (табл. 3).

При заповненні візуальної аналогової шкали болю та аналізі отриманих даних виявилося, що біль турбував більшою чи меншою мірою пацієнток з трьох нозологічних

груп. Після лікування була яскраво вираженою позитивна динаміка: у частини хворих біль купірувався повністю, інші пацієнтки відзначили значне зменшення болювого синдрому (табл. 4).

При обстеженні після завершення лікування привертає увагу зниження кількості проб з діагностично значущою бактеріурією в 4 рази, на 20% – при розрахунку на три нозологічні групи. Лейкоцитурія в трьох групах знизилась в 3,5 разу, на 33,4%. Найбільшим змінам піддалися показники хворих в I нозологічній групі. У I групі пацієнток з бактеріальним циститом найбільш частим збудником була кишкова паличка (88,5%), в невеликому відсотку випадків (1,9%) виділено – Enterobacter spp., Enterococcus spp., K. Pneumoniae, P. aeruginosa. Хворим цієї групи проведено антимікробну терапію відповідно до даних чутливості збудників.

25 (83,33%) пацієнток відзначали суттєве поліпшення самопочуття, зменшення скарг, зниження частоти позивів до сечовипускання, збільшення інтервалів між загостреннями циститу. У 5 пацієнток (16,97%) поліпшення клінічного стану відзначено не було.

Препарат показав добру безпечність і переносимість. Тільки одна пацієнтка (3,33%) відмовилася від введення препарату через печіння. Побічних ефектів, алергійних реакцій за час спостереження відзначено не було.

### ВИСНОВКИ

1. Застосування інстиляцій Інстілану в комплексній терапії хворих на хронічний цистит призвело до вираженої позитивної клінічної динаміки у 95% пацієнтів.

2. Застосування Інстілану призвело до зниження кількості рецидивів циститу більш ніж в 2 рази, що істотно поліпшило якість життя хворих.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування гіалуронату натрію для внутрішньоміхурової терапії різних форм хронічного циститу, що супроводжуються дефіцитом глюкозаміногліканового шару.

**Современный подход к интравезикальной терапии хронического цистита**

**О.Д. Никитин**

Трудности лечения больных с хроническим рецидивирующим циститом обусловлены как различными факторами вирулентности уропатогенной кишечной палочки, так и состоянием локальной резистентности слизистой оболочки мочевого пузыря и их взаимодействием. Применение инстилляций Инстиллана в комплексной терапии больных с хроническим циститом привело к выраженной положительной клинической динамике у 95% пациентов, а также к снижению количества рецидивов цистита более чем в 2 раза, что существенно улучшило качество жизни больных. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение гиалуроната натрия для внутривезикальной терапии различных форм хронического цистита.

**Ключевые слова:** хронический цистит, интравезикальная терапия, Инстиллан.

**The modern approach to intravesical therapy of chronic cystitis.**

**O.D. Nikitin**

The difficult of treating patients with chronic recurrent cystitis are caused by various factors like virulence of uropathogenic Escherichia coli, and the state of the local resistance of the bladder mucosa and their interaction. Instilan instillations in the treatment of patients with chronic cystitis led to a pronounced positive dynamics of clinical 95% of patients, as well as to reduce the number of recurrences of cystitis more than 2 times, which greatly improved the quality of life of patients. The results allow us to recommend the use of intravesical sodium hyaluronate for the treatment of various forms of chronic cystitis.

**Key words:** chronic cystitis, intravesical therapy, instilan.

**Сведения об авторе**

**Никитин Олег Дмитриевич** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: nikitin@bigmir.net

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Moldwin RM, Sant GR. Interstitial cystitis: a pathophysiology and treatment update. Clin Obstet Gynecol 2002;45: 259.
- Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. Ann Chir Gynaecol Fenn 1975; 64:75.
- Jones CA, Nyberg L. Epidemiology of interstitial cystitis. Urology 1997; 49 (5A Suppl):2.
- Parsons CL, Stein PC, Bidair M, Lebow D. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. Neurourol Urodyn 1994;13:515.
- Parsons CL. Chronic cystitis: epidemiology and clinical presentation. Clin Obstet Gynecol 2002;45:242.
- Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol 1991;145: 732.
- Daha LK, Riedl CR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pfluger H. Comparative assessment of maximal bladder capacity, 0.9 NaCl versus 0.2 M KCl, for the diagnosis of interstitial cystitis: a prospective controlled study. J Urol 2003;170: 807.
- Ruggieri MR, Chelsky MJ, Rosen SI, Shickley TJ, Hanno PM. Current findings and future research avenues in the study of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994; 21: 163.
- Ratliff TL, Klutke CG, McDougall EM. The etiology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994; 21:21.
- Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. Br J Urol 1994; 73:504.
- Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. Urology 1997; 49 (5A Suppl):93.
- Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory cystitis. Urology 1997;49 (5A Suppl):111.
- Wein AJ, Hanno P, Gillenwater JY. An introduction to the problem. In: Hanno P, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, editors. Cystitis. London: Springer-Verlag; 1990. p. 3.
- Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic cystitis: a heterogeneous syndrome. J Urol 1987;137:35.
- Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. J Urol 2000; 164:1912.

Статья поступила в редакцию 27.11.2015