

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИАЛУРУНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

З.Р.Рашидов.<sup>1</sup>, С.И.Азимов.<sup>2</sup>, С.К.Алиджанов.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский Педиатрический медицинский институт,

<sup>2</sup>Бухарский государственный медицинский институт,

<sup>3</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Для цитирования: © Рашидов З.Р., Азимов С.И., Алиджанов С.К.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИАЛУРУНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ.ЖКМП.-2024.-Т.4.-№4.-С

Поступила: 02.09.2024

Одобрена: 16.09.2024

Принята к печати: 03.10.2024

**Аннотация:** исследование явилось оценить эффективность внутривезикальных инстилляций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ВМГК) на уменьшение частоты рецидивов инфекции мочевого тракта (ИМТ) и наличие побочных эффектов.

**Ключевые слова:** рецидивирующий хронический цистит, туберкулез мочевого пузыря, внутривезикальные инстилляци гиалуроновой кислоты.

## GIALURUN KISLOTASINING O'ZIGA XOS BO'LMAGAN VA O'ZIGA XOS ETIOLOGIYANING SURUNKALI SISTITINI DAVOLASHDA SAMARADORLIGI

Z.R.Rashidov.<sup>1</sup>, S.I.Azimov.<sup>2</sup>, S.K.Alidjanov.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Toshkent pediatriya tibbiyot instituti,

<sup>2</sup>Buxoro davlat tibbiyot instituti,

<sup>3</sup>O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi.

Izoh: © Rashidov Z.R., Azimov S.I., Alidjanov S.K.

GIALURUN KISLOTASINING O'ZIGA XOS BO'LMAGAN VA O'ZIGA XOS ETIOLOGIYANING SURUNKALI SISTITINI DAVOLASHDA SAMARADORLIGI. KPTJ.-2024-N.4.-№4-M

Qabul qilindi: 02.09.2024

Ko'rib chiqildi: 16.09.2024

Nashrga tayyorlandi: 03.10.2024

**Annotatsiya:** Tadqiqotlar yuqori molekulyar og'irlikdagi gialurun kislotasining (YMOGK) intravezikal instilatsiyalarining quviq yo'llarining infeksiyalari (QYI) takrorlanish tezligini kamaytirish va yon ta'sirlarning mavjudligini baholash.

**Kalit so'zlar:** takroriy surunkali sistit, siydik pufagi sil kasalligi, gialurun kislotasining intravezikal instilatsiyasi.

## THE EFFECTIVENESS OF HYALURONIC ACID IN THE TREATMENT OF CHRONIC CYSTITIS OF NON-SPECIFIC AND SPECIFIC ETIOLOGY

Rashidov Z.R.<sup>1</sup>, Azimov S.I.<sup>2</sup>, Alidjanov S.K.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute,

<sup>2</sup>Bukhara State Medical Institute,

<sup>3</sup>Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers at Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

For situation: © Rashidov Z.R., Azimov S.I., Alidjanov S.K.

THE EFFECTIVENESS OF HYALURONIC ACID IN THE TREATMENT OF CHRONIC CYSTITIS OF NON-SPECIFIC AND SPECIFIC ETIOLOGY. JCPM.-2024.P.4.№4-A

Received: 02.09.2024

Revised: 16.09.2024

Accepted: 03.10.2024

**Annotation:** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of intravesical instillations of high molecular weight hyaluronic acid (HMG) to reduce the frequency of recurrence of urinary tract infection (UTI) and the presence of side effects.

**Keywords:** recurrent chronic cystitis, tuberculosis of the bladder, intravesical instillation of hyaluronic acid.

**Введение:** Существует большое количество публикаций посвященных расстройствам мочеиспускания у женщин, страдающих рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта, вместе с тем, решения этой серьезной проблемой до сих пор не найдено [1]. В большинстве случаев основными уропатогенами инфекционно-воспалительной патологии мочевыводящих путей являются *E.coli*, другие грамотрицательные энтеробактерии [2-4]. Ведущими клиническими проявлениями этой патологии являются хроническая боль, дизурия и психоэмоциональные нарушения. Хроническая боль оказывает негативное влияние на здоровье женщин и качество жизни. Длительная и бессистемная терапия усугубляет ситуацию, оказывая отрицательное влияние на психологическое состояние и сопряжена с развитием неблагоприятных побочных эффектов применения лекарственных средств.

Вышеперечисленные аспекты обуславливают трудности лечения данного контингента больных. Повреждение и дисфункция уротелия может привести к ряду нарушений и заболеваний мочевого пузыря, включая частое мочеиспускание, позывы к мочеиспусканию, недержание мочи и хроническую боль. Одним из защитных механизмов, обеспечивающих правильное функционирование уротелиального эпителия, является наличие защитного слоя гликозаминогликанов (ГАГ). Слой ГАГ представляет собой тонкое водонепроницаемое полисахаридное покрытие, играющее изолирующую роль. Он отделяет чувствительные уротелиальные клетки от раздражителей мочи (мочевины, ионов калия и метаболитов лекарств) и потенциальных инфекционных агентов (особенно бактерий). Он состоит из множества полисахаридов, включая гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфата, гепарансульфата, дерматансульфата, кератансульфата и гепарина. Эти полисахариды объединяются с уротелиальными белками, образуя протеогликаны. Повреждение защитного слоя ГАГ, покрывающего слизистый слой мочевого пузыря, является важным звеном патогенеза хронических воспалительных заболеваний мочевого пузыря, а также пусковой причиной клинических проявлений этих состояний [5]. Кроме того, длительное воспаление изменяет

чувствительность молекулярных рецепторов в соседних нервных тканях, что затрудняет лечение длительного болевого синдрома. Европейская ассоциация урологов [4] в своих рекомендациях предлагает применение инстилляций гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для восполнения гликозаминогликанового слоя (ГАГ) при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, лучевого цистита, а также для профилактики рецидивов ИМТ.

**Целью исследования:** явилось оценить эффективность внутрипузырных инстилляций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ВМГК) на уменьшение частоты рецидивов инфекции мочевого тракта (ИМТ) и наличие побочных эффектов.

**Материал и методы исследования:** Исследование проведено на базе кафедр урологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Бухарского государственного медицинского института и урогенитального отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз. Данное исследование было открытым проспективным, при этом обследовано 100 пациенток с диагнозом «рецидивирующий хронический цистит» и 15 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря. Средний возраст пациенток составил  $43,6 \pm 7,8$  года (диапазон 35-58 лет). Частота обострений заболевания в течении года –  $11,3 \pm 7,3$  раза. У всех пациентов симптомы имели постоянный характер, частота мочеиспускания составляла более 8 раз в сутки, с частыми рецидивами заболевания и низким качеством жизни. Все пациентки имели достаточно длительный опыт лечения по поводу своего заболевания, без удовлетворительного эффекта.

Пациентки были распределены на 2 группы, сравнимые по всем основным критериям: возраст, соматический, акушерский, гинекологический анамнез, вредные привычки и т. д. Первая группа составила 100 пациенток с неспецифической ИМТ, вторая группа - 15 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря, которым проводилась противотуберкулезная химиотерапия согласно директивным документам.

В обеих этих группах проводились инстиляции мочевого пузыря стерильного 0,16% раствора гиалуроната натрия 80 мг (Инстилана®) объемом 50 мл (высокомолекулярная масса 2 кДа), и антибактериальная терапия согласно чувствительности установленной при бактериальном посеве мочи. В исследовании использованы общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Обследование пациенток включало сбор жалоб, анамнеза, по показаниям рентгенурологическое обследование и цистоскопию. Для оценки выраженности дизурии и болевого синдрома были использованы дневники мочеиспусканий и визуальная аналоговая шкала боли (VAS).

Сравнительный анализ количественных переменных, характеризующих клинико-лабораторное и функциональное состояние мочевыделительной системы, проводился методом описательной статистики с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. При описании качественного признака применялся статистический метод критерия  $\chi^2$ . Характеризуя качественный признак распределения данных, в расчетах использовалась стандартная ошибка доли (м), а при количественном признаке - стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Обработка и графическое представление данных проводились с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2007.

Пациенткам выполнялась инстиляция в мочевой пузырь один раз в неделю 0,16% раствором гиалуроната натрия в количестве 50 мл в течение 4 недель. Больные должны были удерживать мочеиспускание по меньшей мере в течение 2 часов после инстиляции. Пациенты были проинформированы о целях и особенностях процедуры и подписали информированное согласие. Пациенты заполняли дневник мочеиспускания за 3 дня до первой и последней инстиляции. В начале и в конце терапии проводили бактериальный посев мочи. Нежелательные явления оценивали во время каждого визита. В течение года после окончания лечения пациентки находились под динамическим наблюдением.

**Результаты исследования:** Анализ характера жалоб пациенток с учетом нозологических групп в динамике, до и после лечения, выявил следующее.

Частота поллакиурии в группах наблюдения уменьшилась в 19 раз на 94,8%; при этом в первой группе показатель уменьшился в 25 раз, во второй в 7,5 раза. Частота встречаемости императивных позывов к мочеиспусканию в группах после лечения снизилась в 9,7 раза на 45,2%. Для первой группы этот показатель уменьшился в 7 раз, для второй группы в 8 раз. Все пациентки из нозологических групп, до лечения, жаловались на боли над лоном до 88,7%, после лечения этот показатель снизился на 83,5%.

Таблица 1

**Жалобы, предъявляемые больными с хроническим циститом из двух нозологических групп до и после окончания лечения.**

признаки	Все группы n=115		I группа, n=100		II группа n=15	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Поллакиурия До лечения	115	100	100	100	15	100
После лечения	6	5,2*	4	4,0*	2	13,3*
Императивные позывы До лечения	58	50,4	47	47	11	73,3
После лечения	6	5,2*	4	4,0*	2	13,3*
Боли над лоном До лечения	102	88,7	87	87	15	100
После лечения	6	5,2*	4	4,0*	2	13,3*
Боли при наполнении мочевого пузыря До лечения	101	87,2	86	86	15	100
После лечения	5	4,3*	3	3,0*	2	13,3*
Дискомфорт и жжение в уретре До лечения	62	53,9	48	48	14	93,3
После лечения	6	5,2*	3	3,0*	3	20*
Диспареуния До лечения	88	76,5	75	75	13	86,7
После лечения	7	6,1*	5	5,0*	2	13,3*
Эмоциональная лабильность До лечения	66	57,4	57	57	11	73,3
После лечения	7	6,1*	4	4,0*	3	20*
Терминальная гематурия	40	34,8	25	25,0	15	100
После лечения	5	4,3*	3	0*	2	6,7*

В первой группе встречаемость болей над лоном снизилась в 28 раз, во второй в 7,5 раза. До начала лечения боли при наполнении мочевого пузыря беспокоили 87,2% пациенток, после окончания лечения этот показатель снизился до 4,3%. Частота дискомфорта и жжения в уретре после лечения снизилась в 10 раз, до 5,2% для обеих групп. Частота диспареунии для обеих групп в результате лечения снизилась в 12,4, раза, на 70,4%. Длительность и интенсивность проявления вышеуказанных жалоб обуславливали эмоциональную лабильность пациенток с хроническим циститом в 57,4% случаев. Зачастую, изначально они не верили в успешность предлагаемого лечения, имея неблагоприятный длительный опыт предыдущей терапии.

Эмоциональная лабильность была выражена достаточно ярко во всех группах, статистически значимых различий здесь выявлено не было. Однако после проведения лечения частота этого показателя для обеих групп снизилась в 9,4 раза, до 6,1%. В первой группе этот показатель снизился в 14,2 раза, во второй группе в 3,7 раза (табл. 1). Терминальная гематурия наблюдалась в 1 группе в 25% наблюдений а во второй- в 100% наблюдений. В ходе лечения пациенты из 1 группы визуально отмечали улучшение состояния и прекращение гематурии, но у 3-х пациенток после 4-й инстиляции вновь появилось жжение и незначительная макрогематурия, которая самостоятельно прекратилась. Пациенты из 2-й группы также отмечали улучшение состояния и прекращение гематурии, но у 2-х больных отмечено повторное появление гематурии после 3-4-й процедуре инстиляции мочевого пузыря 0,16% раствором гиалуроната натрия в количестве 50 мл. В целом, данное нежелательное явление отмечено в 5 (4,3%) наблюдений из 115 больных.

Средняя емкость мочевого пузыря, при анализе дневника мочеиспусканий, после окончания лечения увеличилась на 43 мл, при этом в первой группе этот показатель увеличился на 39 мл, во второй группе на 61,7 мл. Среднее количество микций в группе наблюдения после окончания лечения уменьшилось на 9,7 микций в сутки; в первой группе на 10,4, во второй группе на 9,5 раз уменьшилось количество микций за сутки (табл. 2).

Таблица 2

Динамика данных дневника мочеиспусканий у пациенток до и после лечения.

Показатель	Все группы n=115	I группа n=100	II группа n=15
Средний объем микции в мл До лечения	137,8±42,4	146,3±113,1	125±57,3
После лечения	180,5±70,4*	185,2±109,3*	186,7±54,3*
Кол-во мочеиспусканий в сутки До лечения	16,2±26,3	15,6±4,8	16,8 ± 4,3
После лечения	6,5±4,2*	5,2±3,7*	7,3±3,9*
Кол-во ночных мочеиспусканий	4,8±8,8	5,5 ±3,7	4,1 ±2,5
После лечения	2,1±1,3*	2,1±1,3*	1,3±0,6*

Примечание: n- число больных; \* - различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Выраженность болевого синдрома в нозологических группах до и после окончания лечения (баллы в %).

Показатель	Все группы n=115	I группа n=100	II группа n=15
Средний объем микции в мл До лечения	137,8±42,4	146,3±113,1	125±57,3
После лечения	180,5±70,4*	185,2±109,3*	186,7±54,3*
Кол-во мочеиспусканий в сутки До лечения	16,2±26,3	15,6±4,8	16,8 ± 4,3
После лечения	6,5±4,2*	5,2±3,7*	7,3±3,9*
Кол-во ночных мочеиспусканий	4,8±8,8	5,5 ±3,7	4,1 ±2,5
После лечения	2,1±1,3*	2,1±1,3*	1,3±0,6*

Примечание: n-число больных; \* - различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

При заполнении визуальной аналоговой шкалы боли и анализе полученных данных оказалось, что боль беспокоила, в большей или меньшей степени, пациенток из обеих нозологических групп. После лечения имелась ярко выраженная положительная динамика: у части больных боли купировались полностью, остальные пациентки отметили значительное уменьшение болевого синдрома (табл.3). В ходе лечения также отмечалось снижение уровня лейкоцитурии в обеих нозологических группах (табл.4).

Таблица 4.

Динамика лейкоцитурии в нозологических группах до и после лечения.

признак	Все группы, n=115		I группа, n=100		II группа, n=15	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Лейкоциты >4000 /1 мл мочи до лечения	93	80,9	78	78	15	100
После лечения	11	9,6*	6	6,0*	5	33,3*

Примечание: n-число больных; \*-различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5**  
**Результаты цистоскопии у больных до и после лечения.**

Признак	Все группы n=40		I группа n=25		II группа n=15	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Гиперемия и отёк слизистой оболочки, до лечения	38	95,0	20	80,0	15	100
После лечения	4	10,0*	2	8,0*	2	13,3*
Язва слизистой мочевого пузыря, до лечения	14	35,0	3	12	11	73,3
После лечения	2	4,3*	0	0	1	6,7*
Инфекция сосудов, до лечения	23	53,3	8	32	15	100
После лечения	3	6,5*	0	0*	3	20*

*Примечание:* n- число больных; \* - Различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Результаты контрольной цистоскопии позволили установить значительное улучшение слизистой мочевого пузыря в обеих группах больных. При этом, в 1-й группе язвенное поражение полностью зарубцевалось, а во 2-й группе снизилось до 1 (6,7%) наблюдения (табл.5). В целом, 108 (93,9%) пациенток отмечали значительное улучшение самочувствия, уменьшение жалоб, снижение частоты позывов к мочеиспусканию, увеличение интервалов между обострениями цистита. У 7 пациенток (6,1%) улучшения клинического состояния отмечено не было.

**Обсуждение:** Результаты нашего проспективного исследования подтверждают, что интравезикальные инстилляции ВМГК у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом и туберкулезом мочевого пузыря, оказывает значительные клиническую эффективность. Мы отметили значительные улучшения в обеих группах наблюдений по всем клиническим признакам, включая боль в мочевом пузыре, гематурию, учащенное мочеиспускание и влияние императивных позывов к мочеиспусканию на качество жизни. Повреждение защитного слоя гликозаминогликанов (ГАГ), покрывающего слизистый слой мочевого пузыря, является важным звеном патогенеза хронических воспалительных заболеваний мочевого пузыря, а также пусковой причиной клинических проявлений этих состояний. [5]. Внутрипузырные инстилляций ВМГК — это новая терапия, направленная на восполнение защитного слоя гликозаминогликанов, чтобы умень-

шить воздействие мочи на поврежденный уротелий [6]. Наше пилотное исследование подтверждает обнадеживающие результаты, полученные в предыдущих исследованиях восполняющей терапии с использованием ГК при различных заболеваниях, таких как интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря [7-9], цистит, вызванный интравезикальной иммунохимиотерапией [10], геморрагический цистит после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [11] и рецидивирующий бактериальный цистит [12].

Результаты многочисленных исследований подтверждают безопасность и эффективность ВМГК. Эти результаты подтверждают результаты нашего исследования. Внутрипузырные инстилляций ВМГК у больных с туберкулезом показали высокую эффективность. Вместе с тем, количество наблюдений в этой группе было небольшим. Таким образом, длительность ответа, наблюдаемого в нашей когорте через 4 недели после последней инстилляции, сохраняется в среднесрочной перспективе. Тем не менее, для определения того, как долго длится действие ВМГК, необходимо долгосрочное наблюдение за нашей когортой.

В недавно опубликованном исследовании инстилляций гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, проводимые во время лучевой терапии, обеспечили предотвращение развития симптомов со стороны мочевыводящих путей и улучшение качества жизни через 1 год наблюдения [13]. Была отмечена безопасность и хорошая переносимость интравезикальных инстилляций ВМГК. Были зарегистрированы только два побочных явления (6%; 2/30). Эти осложнения представляли собой два случая гематурии, которые находились под наблюдением и разрешились спонтанно. В нашем исследовании также отмечены побочные явления в виде жжения и гематурии в 5 (4,3%) наблюдениях из 115 больных. Обе группы больных (с рецидивирующим хроническим циститом и туберкулезом мочевого пузыря) также хорошо перенесли внутрипузырные инстилляций ВМГК. В целом, 108 (93,9%) пациенток отмечали значительное улучшение самочувствия, уменьшение жалоб, снижение частоты позывов к мочеиспусканию, увеличение интервалов между обострениями цистита. У 7 пациенток (6,1%) улучшения клинического состояния отмечено не было.

**Заключение:**

Предварительные данные показали, что внутрипузырные инстиляции ВМГК эффективны в лечении рецидивирующих циститов и туберкулеза мочевого пузыря. Для подтверждения наших предварительных результатов необходимо проведение дальнейших сравнительных исследований с более длительным периодом наблюдения.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Гаджиева З.К., Гомберг М.А., Григорян В.А., Газимиев М.А., Казилов Ю.Б. Особенности диагностики и лечения беременных женщин с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей и урогенитальными инфекциями //Акушерство и гинекология, 2018; 11: 146-151.

2.Рашидов З.Р., Азимов С. И. Анализ распространенности неспецифической инфекции мочевого тракта у больных туберкулезом среди жителей Бухарской области Республики Узбекистан// Урология ,2024, №1, С.31-35

3. Рашидов З. Р., Азимов С. И. Распространенность и тактика лечения неспецифической инфекции мочевого тракта у больных туберкулезом// Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 43-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-43-47>

4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6).

5. Sławomir Poletajew, Magdalena M. Brzózka, Wojciech Krajewski, Hubert Kamecki, Łukasz Nyk, Piotr Kryst Glycosaminoglycan Replacement Therapy with Intravesical Instillations of Combined Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate in Patients with Recurrent Cystitis, Post-radiation Cystitis and Bladder Pain Syndrome: A Narrative Review// Pain Ther. 2024 Feb; 13(1): 1–22

6. Wyndaele JJJ, Riedl C, Taneja R, Lovasz S, Ueda T, Cervigni M (2019) GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurol Urodyn* 38(2):535-544

7. Morales A, Emerson L, Nickel JC (1997) Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urology* 49:111–113;

8. Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL (2010) Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology* 75:547-550;

9. Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings RN (2008) Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19(4):543-546

10. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V (2010) Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol Nefrol* 62(2): 145-150

11. Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsirigotis P et al (2006) Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate. *Bone Marrow Transplant* 38(7):507-511

12. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A (2004) Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 93(9): 1262-1266

13. Redorta JP, Sanguedolce F, Pardo GS et al (2021) Multicentre international study for the prevention with iAluRil of radioinduced cystitis (MISTIC): a randomised controlled study. *Eur Urol Open Sci* 23(26):45-54