

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps779>

Предикторы эффективности стартовой терапии М-холиноблокаторами у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания

С.А. Шабает^{1, 2}, Д.А. Морозов¹, И.И. Афуков², В.В. Ростовская¹¹ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Почти у трети больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания отмечается рефрактерность к терапии антихолинергическими препаратами. Целью настоящей работы стало выявление предикторов успеха эффективности стартовой терапии М-холиноблокаторами (МХБ) у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания на основе комплексного анализа результатов клинического и видео-уродинамического обследования.

Цель. Выявление предикторов успеха эффективности стартовой терапии МХБ у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания на основе комплексного анализа исходных результатов клинического и видео-уродинамического обследования.

Методы. В исследовании участвовали 62 пациента в возрасте от 1,8 до 18 лет (медиана 9,5 лет) с верифицированными нейрогенными нарушениями мочеиспускания. Все пациенты, помимо стандартного обследования, прошли видеоуродинамическое исследование (ВУДИ). По результатам обследования, 52 пациентам в качестве первой линии терапии были назначены МХБ. Результаты лечения проанализированы через 12 нед. с учётом возраста, факта самокатетеризации, наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) по данным ретроградной уретроцистографии и/или ВУДИ.

Результаты. По результатам многофакторного регрессионного анализа шанс неэффективности терапии МХБ увеличился на 75,6% при наличии ПМР на ретроградной цистографии независимо от возраста и необходимости самокатетеризации (отношение шансов 0,244; 95% доверительный интервал 0,063–0,937; $p=0,04$) и на 89,8% (отношение шансов 0,102; 95% доверительный интервал 0,019–0,554; $p=0,008$) при выявлении ПМР по результатам ВУДИ. В отличие от пациентов с положительным эффектом ($n=24$; 50%), 24 (50%) пациента без ответа на терапию МХБ были моложе (медианный возраст 8 лет), находились на самокатетеризации и имели ПМР по результатам ВУДИ. Результат лечения не был связан с другими параметрами ВУДИ. На основании выделенных значимых предикторов разработана модель прогнозирования эффективности МХБ до начала лечения, которая позволяет с высокой долей вероятности (84,9%) осуществить рациональный отбор пациентов для терапии антихолинергическими препаратами в качестве первой линии.

Заключение. При назначении МХБ следует учитывать возраст пациента, факт самокатетеризации, наличие ПМР по данным ретроградной уретроцистографии или ВУДИ. К предикторам эффективности применения МХБ у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания, повышающим вероятность успешного ответа на терапию, могут быть отнесены возраст пациента (старше 12 лет), отсутствие необходимости самокатетеризации и наличие ПМР по результатам ВУДИ. Пациенты младше 12 лет, нуждающиеся в самокатетеризации и имеющие ПМР имеют меньше шансов на эффективность антимускариновой терапии.

Ключевые слова: нейрогенные нарушения мочеиспускания; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; видео-уродинамика; дети.

Как цитировать:

Шабает С.А., Морозов Д.А., Афуков И.И., Ростовская В.В. Предикторы эффективности стартовой терапии М-холиноблокаторами у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания // Детская хирургия. 2024. Т. 28, № 3. С. 264–275. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps779>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps779>

Predictors of the effectiveness of initial therapy with antimuscarinic agents in children with neurogenic urination disorders

Sergey A. Shabaev^{1,2}, Dmitry A. Morozov¹, Ivan I. Afukov², Vera V. Rostovskaya¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No 9, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Almost a third of patients with neurogenic urinary disorders have a refractory nature to therapy with antimuscarinic agents. The aim of the current trial was to identify predictors of the effectiveness of initial therapy with antimuscarinic agents in children with neurogenic urination disorders. For this, a comprehensive analysis of clinical parameters and video urodynamic findings in children was made.

AIM: The purpose of this study was to identify predictors of the successful initial therapy with M-anticholinergic preparations in children with neurogenic urinary disorders. For this, results of a comprehensive analysis of initial clinical and video urodynamic parameters were used.

METHODS: A prospective longitudinal cohort study involved 62 patients, aged 1.8–18 years, with neurogenic urination. In addition to the standard examination, all patients underwent a video urodynamic examination at Laborite Delphis UDS-600 device with parallel cystography at Siemens X-ray C-arc (Siemens, Germany). By the obtained results, 52 out of 62 patients were prescribed antimuscarinic agents as the first line therapy. Therapy effectiveness was assessed in 3 months. Analysed parameters were age, presence/absence of self-catheterization, as well as presence/absence of vesicoureteral reflux (VUR) revealed at conventional retrograde urethrocytography and/or video urodynamic examination.

RESULTS: The multivariate regression analysis demonstrated that the risk of ineffective antimuscarinic therapy increases by 75,6% in patients with VUR revealed at retrograde urethrocytography, regardless of patient's age and self-catheterization (OR=0.244; 95% CI=0.063-0.937; $p=0.040$) and by 89.8% (OR=0.102; 95% CI=0.019-0.554; $p=0.008$) when VUR is detected at video urodynamic examination. Unlike patients with a positive effect ($n=24$; 50%), 24 patients (50%) who had no response to antimuscarinic therapy were younger (median age 8 years); they also were self-catheterized and had VUR revealed at video urodynamic examination. Outcomes of the prescribed therapy were not associated with other video urodynamic parameters. The identified significant predictors (age, self-catheterization and VUR at video urodynamic examination) have allowed to develop a model for predicting antimuscarinic therapy effectiveness before its administration. This model can promote a rational selection of patients for antimuscarinic therapy, as the first line therapy, with a high probability of positive outcome in 84.9% of patients.

CONCLUSION: When prescribing antimuscarinic agents, patient's age, self-catheterization, VUR revealed at retrograde urethrocytography and video urodynamic examination should be taken into account. Predictors of effective antimuscarinic therapy in children with neurogenic urinary disorders, which increase the likelihood of successful outcomes, are patient's age (over 12 years), no self-catheterization and no VUR at video urodynamic examination. Patients younger than 12 years, with self-catheterization and VUR are less likely to respond to antimuscarinic therapy.

Keywords: neurogenic disorders of micturition; vesico-ureteral reflux; video-urodynamic study; children.

To cite this article:

Shabaev SA, Morozov DA, Afukov II, Rostovskaya VV. Predictors of the effectiveness of initial therapy with antimuscarinic agents in children with neurogenic urination disorders. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2024;28(3):264–275. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps779>

ОБОСНОВАНИЕ

Нейрогенные нарушения мочеиспускания у детей являются следствием врождённых дефектов нервной трубки, наиболее частым из которых является миелодисплазия с частотой встречаемости 9,1 случая на 10 000 новорождённых [1]. Миелодисплазия может протекать в скрытой тканевой форме с формированием *spina bifida*, в то время как у ряда детей образуются спинномозговые грыжи. По данным исследования Н.С. Демиковой с соавт., частота встречаемости спинномозговых грыж в Российской Федерации составляет 2,24 случая на 10 000 живорождённых [2].

В настоящее время одним из основных методов расширенной диагностики и оценки дисфункции нижних мочевыводящих путей (МВП) у взрослых и детей с нейрогенным или неврогенным мочевым пузырём является видео-уродинамика, которая, по мнению ряда авторов, обязательно должна сопровождаться одновременной цистографией для объективности оценки уродинамики [3, 4].

Видео-уродинамическое исследование (ВУДИ) с измерением давления в детрузоре во время контролируемого наполнения мочевого пузыря и последующего мочеиспускания, позволяет обнаружить пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), даже если он не виден на обычной ретроградной уретроцистографии; а также фиксировать давление и объём мочевого пузыря, на которых возникает рефлюкс. Такая возможность ВУДИ с одновременной контрастной рентгеноскопической визуализацией нижних отделов МВП особенно актуальна у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания, сопряжёнными с равным риском развития вторичного ПМР и инфекции МВП, приводящих к повреждению почек и ухудшению состояния верхних отделов МВП [5–8]. К сожалению, доступность ВУДИ в отечественных клиниках ограничена.

Первой линией медикаментозной терапии нейрогенных нарушений мочеиспускания, сопровождающихся детрузорной гиперактивностью, встречающейся с частотой 1,8 случая на 10 000 новорождённых, является назначение М-холиноблокаторов (МХБ) [9]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, самым распространённым препаратом, используемым у детей, является оксибутирин, однако допускается применение и других МХБ: толтеродин, фезотеродин, солифенацин, тропсия хлорид и пропиверин [10]. В Российской Федерации оксибутирин является единственным препаратом из группы МХБ, разрешённым для применения у детей, что существенно сужает терапевтические возможности специалистов.

Между тем, как показывает практический опыт, наблюдаются индивидуальные различия в терапевтическом ответе на один и тот же антихолинергический препарат в клинически идентичных группах пациентов. По разным оценкам, до 20% детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания резистентны к терапии МХБ [11] или отвечают на лечение недостаточно хорошо [12–14]. В таких

случаях для купирования детрузорной гиперактивности и коррекции ПМР прибегают к внутридетрузорным инъекциям ботулотоксина [15] и эндоскопическому введению полимерного геля в проксимальный отдел интрамурального отдела мочеточника [16]. В случаях сохранения ПМР на фоне этих процедур может потребоваться реконструктивно-пластическая операция [17].

Учитывая разнородные ответы на терапию МХБ, в последние годы возрастает интерес к изучению проблемы научно обоснованного индивидуального прогноза терапевтического эффекта этих препаратов. Несомненно, перспективным представляется поиск критериев, позволяющих на этапе обследования больного прогнозировать резистентность к терапии.

ЦЕЛЬ

Несмотря на длительный опыт применения МХБ у детей, на настоящий момент в литературе отсутствуют данные по прогнозированию ответа на препараты до начала лечения. В связи с этим целью настоящего исследования стало выявление предикторов эффективности стартовой терапии МХБ у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания на основе комплексного анализа исходных результатов клинического и видео-уродинамического обследования.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное продольное когортное исследование.

Условия проведения

В исследовании принимали участие 62 пациента в возрасте от 1,8 до 18 лет (медиана 9,5 лет) обоих полов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. Исследование проводилось на базе отделения нейроурологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ с декабря 2021 по август 2023 года. Соотношение полов 1:1. В возрастной группе 6–12 лет было 36 (58,1%) детей, 2–5 лет — 10 (16,1%) детей, 13–18 лет — 16 (25,8%) детей.

Большинство пациентов ($n=43$; 69,3%) перенесли операцию по поводу спинномозговой грыжи поясничного отдела позвоночника. У 19 (30,7%) детей наблюдалась скрытая тканевая форма миелодисплазии (*spina bifida*).

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте до 18 лет, с нейрогенными нарушениями мочеиспускания, верифицированными на основании анамнеза, клинической картины и результатов инструментального обследования; добровольное информированное согласие законных представителей пациентов на участие

в исследовании, использование медицинских данных в научных целях и публикацию результатов.

Критерии исключения: возраст пациента менее 1 года, перенесённая операция по увеличению мочевого пузыря, внутривезикулярное введение ботулинического токсина в течение 18 мес. до назначения курса МХБ и во время исследования, активная инфекция МВП, почечная недостаточность, противопоказания к антихолинергическим препаратам.

Описание исследования

Протокол обследования включал тщательный сбор анамнеза у детей и их родителей на предмет различных нарушений мочеиспускания, ведение дневника мочеиспускания и дневника самокатетеризаций, выполнение ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря с определением объёма остаточной мочи, а также выполнение ретроградной уретроцистографии с фиксацией ПМР. Дополнительно всем пациентам перед назначением лечения проводилось ВУДИ на аппарате Laborie Delphis UDS-600 с параллельной цистографией на передвижной рентгеновской С-дуге Siemens. Во время ВУДИ регистрировалось внутривезикулярное и абдоминальное давление, автоматически рассчитывалось внутривезикулярное давление. При наполнении мочевого пузыря 37% раствором йопромида на каждые 50 мл проводилась рентгеноскопическая визуализация мочевого пузыря. Внеплановая визуализация выполнялась в случае повышения внутривезикулярного давления до 15 см вод. ст. или выше.

Показаниями к назначению МХБ в качестве первичной монотерапии нейрогенных нарушений мочеиспускания являлись клинично-анамнестические данные, результаты цистографического (микционной цистографии или ретроградной цистографии наполнения при нарушении эвакуаторной функции мочевого пузыря) и уродинамического исследования, наличие детрузорной гиперактивности и/или наличие недержания мочи в промежутках между мочеиспусканиями или катетеризациями мочевого пузыря, снижение максимальной цистометрической ёмкости на 30% и более от возрастной нормы. Возрастная норма максимальной цистометрической ёмкости рассчитывалась по формуле:

$$(n+1) \times 30,$$

где n — возраст пациента в годах [18].

По результатам обследования, 52 из 62 пациентов в качестве первой линии терапии были назначены МХБ. У 10 пациентов не было показаний к назначению МХБ, поэтому анализ эффективности лечения основывается на 52 пациентах.

Стартовым препаратом для лечения 41 (78,9%) больного был оксипрометилгидрохлорид в начальной дозе 2,5 мг 1 раз в сут перорально с титрованием до достижения необходимого эффекта (но не более 10 мг в сут) при условии хорошей переносимости. По решению врачебной комиссии 5 (9,6%) пациентов перорально принимали тропия

хлорид в начальной дозе 10 мг 1 раз в сут с титрованием до достижения необходимого эффекта (но не более 20 мг в сут) и 6 (11,5%) пациентов перорально принимали солифенадина сукцинат в дозе 2,5 мг 1 раз в сут с титрованием дозы до достижения необходимого эффекта (но не более 5 мг в сут). Длительность терапии до контрольной оценки эффекта составляла 3 мес.

Эффективность лечения оценивали по динамике выраженности недержания мочи в промежутках между мочеиспусканиями или катетеризациями, гиперактивности детрузора и цистометрической ёмкости.

Основными критериями неэффективности МХБ являлись: сохранение детрузорной гиперактивности с повышением давления выше 15 см вод. ст. в фазу наполнения и/или сохранение недержания мочи в промежутках между мочеиспусканиями или катетеризациями, сохранение сниженной цистометрической ёмкости на 15% и более от возрастной нормы.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения Jamovi (версия 2.2.5). Нормальность распределения переменных проверяли тестом Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные показатели в случае нормального распределения описывали через средние значения и стандартное отклонение или через медиану и межквартильный размах в противном случае. Качественные переменные оценивали абсолютными и относительными частотами (процентами). Достоверность различий для переменных с ненормальным распределением определяли непараметрическим критерием Манна–Уитни, а нормально распределённых — t -критерием Стьюдента. Для оценки предикторов эффективности терапии МХБ использовали однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Интерпретацию связи потенциальных предикторов с исходами терапии МХБ производили на основе величины отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Чувствительность и специфичность предикторов оценивали при помощи ROC-анализа. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По эффективности лечения участники ($n=52$) были разделены на 2 группы:

- 1) с положительным ответом на терапию МХБ ($n=26$);
- 2) с отсутствием эффекта после 12 нед. приёма МХБ в средних или максимальных терапевтических дозах ($n=26$).

Общая характеристика участников и сравнительная клинично-анамнестическая характеристика групп исследования приведены в табл. 1.

В табл. 2 приведена общая и сравнительная функциональная характеристика групп в учётом данных видеородинамики.

Таблица 1. Общая характеристика выборки и сравнение клинико-anamнестических параметров пациентов в зависимости от эффективности терапии М-холиноблокаторами**Table 1.** General characteristics of patients and comparison of their clinical anamnestic and functional parameters depending on the effectiveness of M-anticholinergic therapy

Характеристики	Всего (n=52)	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=26)	p
Возраст, лет, медиана (IQR)	9,5 (6,0)	12,0 (5,5)	8,0 (4,0)	0,014
Мужской пол, % (n)	50% (26)	53,8% (14)	46,2% (12)	0,579
Женский пол, % (n)	50% (26)	46,2% (12)	53,8% (14)	0,579
Самокатетеризация, % (n)	53,8% (28)	38,5% (10)	69,2% (18)	0,026
Средний объём мочи при самокатетеризации, мл, медиана (IQR)	180,0 (50,0)	300,0 (100,0)	150,0 (30,0)	0,003
Средний объём мочи при самостоятельном мочеиспускании, мл, медиана (IQR)	110,0 (50,0)	135,0 (65,0)	100,0 (40,0)	0,071
Недержание мочи, % (n)	46,2% (24)	38,5% (10)	53,9% (14)	0,266
Объём остаточной мочи, мл, медиана (IQR)	0,0 (70,0)	0,0 (50,0)	20,0 (70,0)	0,304

Примечание. IQR — межквартильный интервал.

Note. IQR — interquartile range.

Таблица 2. Общая характеристика функциональных параметров видео-уродинамического исследования и сравнение параметров у пациентов в зависимости от эффективности терапии М-холиноблокаторами**Table 2.** General characteristics of the functional parameters of the video urodynamic study and comparison of parameters in patients depending on the effectiveness of therapy with M-anticholinergic

Характеристики	Всего (n=52)	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=26)	p
Наличие ПМР по результатам цистографии, % (n)	46,2% (24)	23,1% (6)	69,2% (18)	<0,001
Максимальное P _{ves} , см вод. ст., медиана (IQR)	27,0 (16,0)	30,0 (18,0)	25,0 (12,0)	0,448
Максимальное P _{det} , см вод. ст., медиана (IQR)	25,0 (20,0)	30,0 (21,0)	24,0 (12,0)	0,721
Наличие гиперактивности, % (n)***	96,2% (50)	92,3% (24)	100% (26)	0,245
Наличие ПМР по результатам ВУДИ, % (n)	46,2% (24)	23,1% (6)	69,2% (18)	<0,001
Объём мочевого пузыря при появлении ПМР, мл, среднее ± CO	120,0±53,6	83,2±33,6	90,32±64,9	0,368
P _{ves} при ПМР, см вод. ст., медиана (IQR)	21,0 (8,5)	21,0 (6,0)	21,0 (9,0)	0,920
P _{det} при ПМР, см вод. ст., медиана (IQR)	17,0 (8,5)	18,0 (5,0)	16,0 (9,0)	0,816

Примечание. IQR — межквартильный интервал, ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс, ВУДИ — видео-уродинамическое исследование, CO — стандартное отклонение, P_{ves} — внутрипузырное давление, P_{det} — детрузорное давление, *** — точный критерий Фишера.

Note. IQR — interquartile range, ПМР — vesicoureteral reflux, ВУДИ — video urodynamics, CO — standard deviation, P_{ves} — vesical pressure, P_{det} — detrusor pressure. *** — Fisher's exact test.

При выполнении цистографии во время ВУДИ рефлюкс выявлен у 24 (46,2%) детей, у 4 из них ПМР не был установлен во время микционной цистоуретрографии. При этом в 4 случаях с ПМР на цистограммах наполнения во время ВУДИ рефлюкс не был зафиксирован. Данный факт мы связывали с чрезмерно быстрым наполнением мочевого пузыря рентгеноконтрастным раствором при микционной цистографии, что повлекло за собой рефлюкс в мочеточники, не происходящий в физиологических условиях и не подтверждённый ВУДИ с параллельной рентгеноскопической визуализацией МВП.

При сравнении исходных характеристик пациентов двух групп установлено, что терапия была эффективна у детей более старшего возраста, которые реже находились на самокатетеризации и выводили большие объёмы мочи при катетеризации (см. табл. 1).

Эффективность терапии также была ассоциирована с меньшей частотой выявления ПМР, установленного по результатам сразу 2 методов цистографии (ретроградной цистоуретрографии, ВУДИ). В 1 группе было 6 (23,1%) детей с ПМР, во 2 группе — 18 (69,2%); различие было статистически значимым — $p < 0,001$. По всем остальным характеристикам эти группы статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Отмеченные различия между группами представлены на рис. 1. На рисунке видно, что пациенты 2 группы были младше, чаще самостоятельно катетеризировались с выведением меньших объёмов мочи и в 3 раза чаще имели ПМР, выявленный по результатам ВУДИ.

Следующим этапом исследования стал однофакторный регрессионный анализ для определения взаимосвязи эффективности терапии с различными предикторными

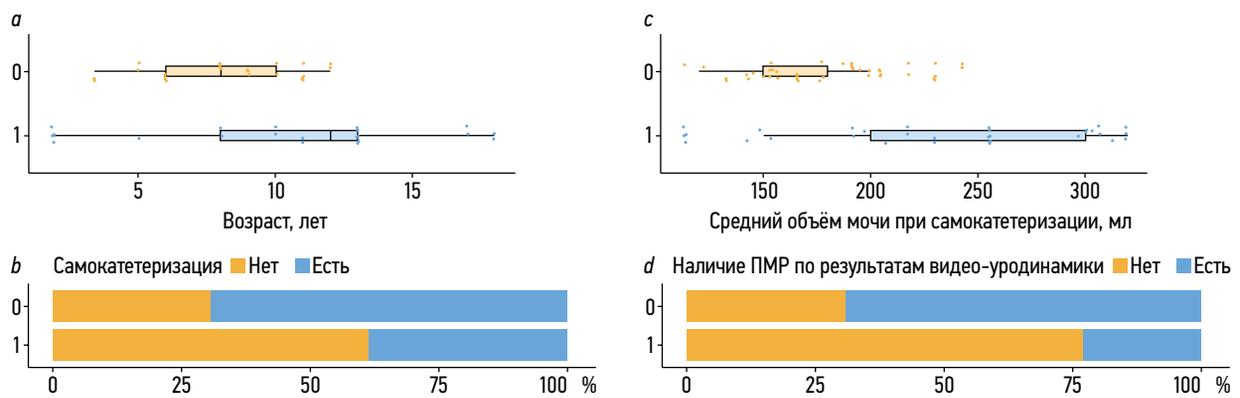


Рис. 1. Графическое изображение разницы в параметрах между пациентами двух групп в зависимости от эффективности терапии М-холиноблокаторами: *a* — медиана возраста; *b* — частота самокатетеризации; *c* — средний объём мочи при самокатетеризации (медиана); *d* — наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса по результатам видео-уродинамического исследования; 0 — терапия неэффективна; 1 — терапия эффективна; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Fig. 1. Graphical representation of the difference in parameters between patients of two groups depending on the effectiveness of M-anticholinergic therapy: *a* — median age; *b* — frequency of self-catheterization; *c* — average urine volume during self-catheterization (median); *d* — presence of vesicoureteral reflux by video urodynamic examination findings; 0 — ineffective therapy; 1 — effective therapy; PMP — vesicoureteral reflux.

параметрами. Отмечено, что с увеличением возраста на каждый год шанс эффективной терапии МХБ увеличивался в 1,167 раза (95% ДИ 1,003–1,357; $p=0,046$). Аналогичная закономерность обнаружена и для среднего объёма мочи при самокатетеризации, большие значения которого были ассоциированы с успешными результатами лечения (ОШ 1,025; 95% ДИ 1,007–1,064; $p=0,014$).

Факторами неэффективности терапии при однофакторном анализе оказались самокатетеризация и ПМР,

выявленный как при цистографии, так и при ВУДИ. Результаты однофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Предикторы, показавшие статистическую значимую связь с исходом лечения при однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ. Поскольку возраст и средний объём мочи, выделяемый при самокатетеризации, являются прямо пропорциональными величинами ($r=0,685$), мы решили не включать

Таблица 3. Однофакторный регрессионный анализ для оценки предикторов эффективности терапии М-холиноблокаторами

Table 3. One-factor regression analysis for evaluating potentials of predictors in M-anticholinergic therapy

Основные характеристики исследования	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст	1,167 (1,003–1,357)	0,046
Пол	0,735 (0,247–2,190)	0,579
Самокатетеризация	0,278 (0,088–0,875)	0,029
Средний объём мочи при самокатетеризации	1,035 (1,007–1,064)	0,014
Средний объём мочи при самостоятельном мочеиспускании	1,011 (0,994–1,028)	0,212
Недержание мочи	0,536 (0,178–1,616)	0,268
Объём остаточной мочи	0,997 (0,985–1,009)	0,647
Наличие ПМР по результатам РЦУГ	0,133 (0,039–0,459)	0,001
Максимальное P_{ves}	1,027 (0,984–1,072)	0,225
Максимальное P_{det}	1,021 (0,980–1,064)	0,320
Гиперактивность детрузора	—	0,999
ПМР по результатам ВУДИ	0,133 (0,039–0,459)	0,001
Объём мочевого пузыря при ПМР	1,004 (0,982–1,027)	0,714
P_{ves} при ПМР	0,991 (0,869–1,131)	0,895
P_{det} при ПМР	0,946 (0,814–1,099)	0,466

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; РЦУГ — ретроградная цистourethroграфия; P_{ves} — внутрипузырное давление; P_{det} — внутридетрузорное давление; ВУДИ — видео-уродинамическое исследование.

Note. ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval; ПМР — vesicoureteral reflux; РЦУГ — retrograde cystourethrography; P_{ves} — intravesical pressure; P_{det} — intradetrusor pressure; ВУДИ — video-urodynamic study.

их в единую модель с предпочтением возраста в качестве основной переменной. Учитывая взаимосвязь двух методов выявления ПМР, их тоже решено последовательно включать в разные модели с последующим финальным включением в единую модель.

В результате мы сформировали 3 модели, каждая из которых включала возраст, самокатетеризацию и ПМР, в первом случае по результатам цистографии, во втором — по результатам ВУДИ, а в третьем — по результатам сразу двух методов. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 4.

Анализ показал, что независимым предиктором неэффективности терапии в каждой модели являлась самокатетеризация. В модели 1 наряду с самокатетеризацией риск неэффективности лечения повышал ПМР по результатам цистографии — шанс неэффективности терапии при наличии ПМР увеличивался на 75,6% независимо от возраста и самокатетеризации. Похожие данные получены и для ПМР по результатам ВУДИ — шанс неэффективности терапии увеличивался на 89,8%. Добавление сразу двух методов выявления ПМР в единую модель (модель 3) показало, что ПМР по результатам ВУДИ оказался более мощным предиктором неэффективности МХБ по сравнению с ПМР по результатам обычной цистографии, которая оказалась незначимым предиктором.

Для проверки качества конкурирующих моделей мы использовали коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка. Оказалось, что эффективность терапии МХБ на 38,7% объясняется предикторами модели 1, на 46,5% — предикторами модели 2 и на 47,6% — предикторами модели 3, что по формальным признакам делает модель 3 более качественной. Однако совместное использование

двух методов диагностики ПМР с точки зрения клинического обследования детей является нецелесообразным в связи с высокой лучевой нагрузкой при аналогичной получаемой информации. Разницу в 1,1% в значении R^2 Найджелкерка между моделями 2 и 3 мы считаем незначимой. Наилучшей для предсказания эффективности терапии МХБ у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания мы признаем модель 2, показавшую, что ПМР по результатам ВУДИ является более информативным по сравнению с ПМР по результатам классической цистографии.

На следующем этапе исследования для наилучшей модели 2, включающей возраст, самокатетеризацию и ПМР по результатам ВУДИ, мы провели ROC-анализ (рис. 2). Установлено, что при точке отсечения значения вероятности эффективности терапии МХБ 0,516 (рис. 2, а) чувствительность и специфичность модели составили 76,9% и 76,9% соответственно при площади под ROC-кривой 0,849. Это указывает на очень хорошее качество предложенной нами прогностической модели (рис. 2, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

МХБ назначаются в качестве первой линии терапии при гиперактивности детрузора любой природы. Однако до 20% пациентов нечувствительны к данным препаратам — у них сохраняется гиперактивность детрузора, повышающая риск повреждения верхних МВП [11]. В связи с этим прогноз эффективности лечения антимускариновыми препаратами позволил бы избежать назначения неэффективных лекарств, снизить риск побочных реакций, сократить время до начала эффективного лечения [19].

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ для оценки предикторов эффективности терапии М-холиноблокаторов

Table 4. Multivariate regression analysis to evaluating predictors of M-anticholinergic therapy effectiveness

Предикторы моделей	ОШ (95% ДИ)	p
<i>Модель 1 ($R^2=38,7\%$, $p < 0,001$)</i>		
Возраст	1,206 (0,977–1,490)	0,082
Самокатетеризация	0,185 (0,038–0,902)	0,037
ПМР по результатам цистографии	0,244 (0,063–0,937)	0,040
<i>Модель 2 ($R^2=46,5\%$, $p < 0,001$)</i>		
Возраст	1,172 (0,944–1,456)	0,150
Самокатетеризация	0,082 (0,013–0,511)	0,007
ПМР по результатам ВУДИ	0,102 (0,019–0,554)	0,008
<i>Модель 3 ($R^2=47,6\%$, $p < 0,001$)</i>		
Возраст	1,147 (0,914–1,439)	0,237
Самокатетеризация	0,104 (0,016–0,696)	0,020
ПМР по результатам цистографии	0,537 (0,113–2,557)	0,435
ПМР по результатам ВУДИ	0,137 (0,022–0,866)	0,035

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ВУДИ — видео-уродинамическое исследование.

Note. ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval; ПМР — vesicoureteral reflux; ВУДИ — video-urodynamic study.

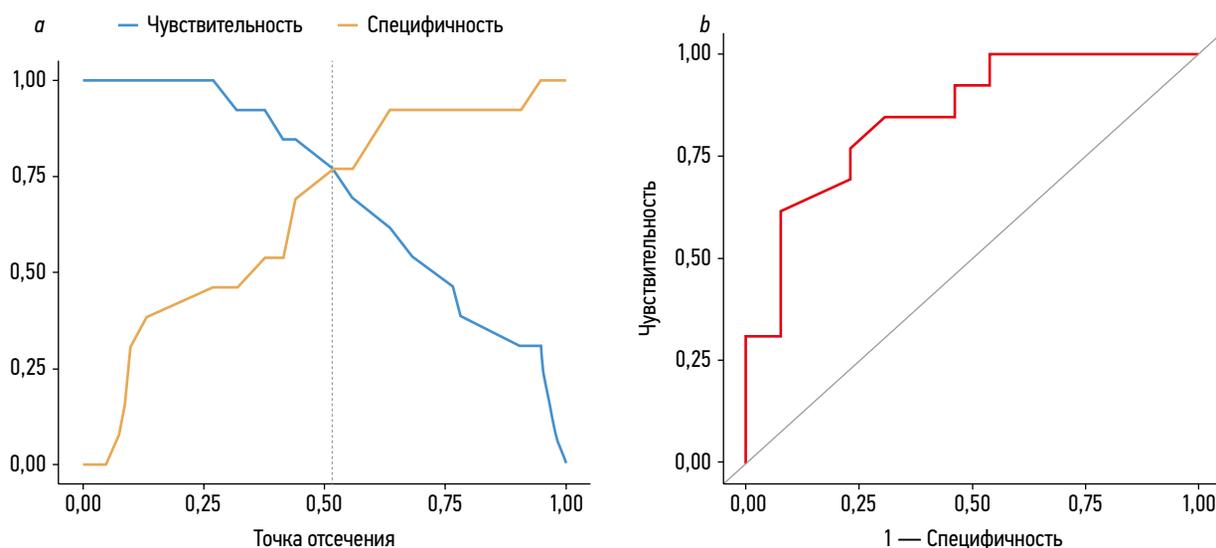


Рис. 2. ROC-анализ для модели 2: *a* — точка пересечения кривых чувствительности и специфичности; *b* — ROC-кривая.

Fig. 2. ROC analysis for model 2: *a* — the intersection point of sensitivity and specificity curves; *b* — the ROC curve.

Тем не менее работы, посвящённые данному вопросу крайне ограничены и сосредоточены на взрослых больных, а для детей аналогичные данные в литературе отсутствуют [20].

М. Serati и соавт. (2013) оценили факторы риска неэффективности терапии солифенацином у женщин с гиперактивным мочевым пузырём (ГАМП). Многофакторный регрессионный анализ показал, что тяжесть симптомов ГАМП, оценённая по Шкале изолированной оценки urgencyности и с помощью короткой формы Опросника симптомов для оценки недержания мочи (OAB-q SF), наряду с большим числом эпизодов urgencyности в течение дня была признана независимым предиктором неэффективности терапии солифенацином. При этом в исследовании не изучались индивидуальные особенности уродинамики, а анализ строился только на клинико-anamнестических данных пациентов [20]. Несколькими годами позже М. Serati и соавт. (2021) отметили значимую роль уродинамических исследований в модификации тактики ведения пациентов с ГАМП в 53,6% случаев [21].

Зависимость результатов терапии от показателей уродинамики отмечали и другие авторы. Похожее исследование с добавлением неинвазивной оценки уродинамики было проведено в 2014 году S.M. Hsiao и соавт. Общая эффективность терапии МХБ солифенацином у взрослых пациентов с ГАМП составила 48,8%. Авторы показали, что предикторами успешной терапии солифенацином оказались женский пол, выраженная тяжесть симптомов ГАМП, оценённая по Шкале изолированной оценки urgencyности, бóльшая максимальная скорость мочеиспускания и меньший объём остаточной мочи [22].

Важность инвазивной оценки уродинамики при рефрактерности к антихолинергическим препаратам была показана в работе С. Naranjo-Ortiz и соавт. в 2012 году. Факторами неблагоприятного прогноза при медикаментозной терапии МХБ оказались стрессовое недержание мочи и наличие

инфравезикальной обструкции, что, по мнению исследователей, нужно учитывать при выборе тактики лечения [23].

Ряд авторов указывали женский пол как фактор, влияющий на эффективность лечения. Так, по данным Т. Schneider и соавт., терапевтический эффект антихолинергических препаратов снижается при наличии таких потенциальных факторов риска ГАМП, как женский пол, более молодой возраст, ожирение, курение, алкоголь и употребление напитков, содержащих кофеин [24]. S. Herschorn и соавт. также отмечали, что женский пол, наряду с длительностью и тяжестью симптомов ГАМП, более молодым возрастом и приёмом антимускариновых препаратов в анамнезе, снижает клинический ответ на МХБ [25]. При этом в 2002 году на примере толтеродина показано, что пол не влияет на эффективность данной группы препаратов. В то время как с увеличением возраста ответ на терапию может постепенно снижаться [26].

В 2019 году D. Sheyn и соавт. обобщили собственный опыт и данные предыдущих исследований относительно предикторов эффективности антихолинергических препаратов у женщин с ГАМП и разработали алгоритм автоматической оценки вероятности ответа на терапию. Среди возможных факторов риска, в отличие от проведённых ранее исследований, наряду с клинико-anamнестическими данными выступали уже и параметры инвазивного уродинамического исследования: наличие детрузорной гиперактивности, цистометрическая ёмкость и комплаенс мочевого пузыря. При валидации предложенной модели чувствительность и специфичность в предсказании неэффективности терапии МХБ составили 80,4% и 77,4% соответственно [27].

Похожее исследование мы провели с участием детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. Помимо классических клинико-anamнестических данных мы оценили и параметры видео-уродинамики. Аналогичные работы в литературе на сегодня отсутствуют.

Однако характеристики рефрактерных к медикаментозной терапии детей описаны, главным образом, в рамках подготовки к внутридетрузорной инъекции ботулинического токсина типа А [15]. Так, М.К. Хан и соавт. выполняли инъекцию ботулотоксина 22 детям (средний возраст 10 лет) с миелодисплазией, резистентной к стандартной терапии МХБ. Рефрактерность к терапии МХБ оценивалась на основании параметров уродинамического исследования и определялась как снижение цистометрической ёмкости мочевого пузыря при недержании мочи (в среднем до 60% долж.) со снижением комплаенса или без него. При этом у всех пациентов присутствовала высокоамплитудная детрузорная гиперактивность [15].

В настоящем исследовании мы использовали следующие критерии рефрактерности пациентов к терапии МХБ: сохранение детрузорной гиперактивности выше 15 см вод. ст. при контрольном исследовании и/или сохранение недержания мочи в промежутках между мочеиспусканиями или катетеризацией; сохранение сниженной цистометрической ёмкости на 15% и более от возрастной нормы (такое расхождение не соответствовало данным М.К. Хан и соавт., однако оно связано с отсутствием общепризнанных критериев рефрактерности).

В нашем исследовании мы преследовали цель выявить среди клиничко-anamnestических данных и параметров видео-уродинамики наиболее значимые независимые предикторы, оказывающие влияние на результат лечения МХБ. Методом многофакторной регрессии определены 3 фактора, которые следует учитывать при назначении МХБ: возраст пациента, факт самокатетеризации, наличие ПМР по данным цистографии ВУДИ, который оказался наиболее неблагоприятным предиктором в многофакторной модели прогнозирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие дифференцированного подхода к назначению МХБ снижает эффективность их назначения. Полученные данные позволяют рассматривать самокатетеризацию, ПМР по результатам ВУДИ и более младший возраст в качестве предикторов прогноза неэффективности терапии МХБ у детей с нейрогенными нарушениями

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khoshnood B., Loane M., de Walle H., et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: Population based study // *BMJ*. 2015. N 351. P. h5949. EDN: XMOSXJ doi: 10.1136/bmj.h5949
2. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т. 64, № 6. С. 30–38. EDN: CNWGZA doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-30-38
3. Wyndaele J.J., Wyndaele M., Rapidi C.A., Krassioukov A. What do X-ray images of the bladder during video urodynamics show us

мочеиспускания. Критериями эффективности терапии МХБ на основании многофакторного анализа оказались, соответственно, более старший возраст пациентов, отсутствие необходимости самокатетеризации и отсутствие ПМР по результатам ВУДИ. Выявление пациентов, у которых маловероятен ответ на терапию МХБ, позволит изменить план лечения и улучшить его клинические результаты.

Учёт выделенных факторов при назначении антимускариновой терапии будет способствовать более дифференцированному подходу к лечению и повышению эффективности лечения детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья публикуется без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: Шабаяев С.А. — написание текста рукописи, анализ данных, обзор литературы, софтверная поддержка; Морозов Д.А., Афуков И.И. — научное редактирование, критический обзор; В.В. Ростовская — концепция исследования, научное редактирование, научное руководство.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Детской клинической городской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского (№ 6 от 16.12.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The publication had no sponsorship.

Competing interests. The authors claim that there is no conflict of interest in the article.

Authors' contribution. All authors confirm compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. The largest contribution is distributed as follows: S.A. Shabaev — drafting the manuscript, data analysis, literature review, software support; D.A. Morozov, I.I. Afukov — scientific editing, critical review; V.V. Rostovskaya — study concept, scientific editing, supervision.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No 9 (No 6 by 16.12.2021).

in patients with spinal cord injury? // *Spinal Cord*. 2022. Vol. 60, N 5. P. 408–413. EDN: AFNVQH doi: 10.1038/s41393-022-00771-4

4. Lin C.C., Kuo H.C. Video-urodynamic characteristics and predictors of switching from botulinum neurotoxin injection to augmentation enterocystoplasty in spinal cord injury patients // *Toxins*. 2022. Vol. 14, N 1. P. 47. EDN: GLWGFF doi: 10.3390/toxins14010047

5. Soygür T., Arikan N., Tokatli Z., Karaboga R. The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children // *BJU Int*. 2004. Vol. 93, N 6. P. 841–843. EDN: FMKNIT doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04734.x

6. Hoebeke P., van Laecke E., van Camp C., et al. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction // *BJU Int.* 2001. Vol. 87, N 6. P. 575–580. EDN: BABZYX doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00083.x
7. Van Batavia J.P., Ahn J.J., Fast A.M., et al. Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction // *J Urol.* 2013. Vol. 190, N 4 Suppl. P. 1495–1499. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.016
8. Azuero J., Becerra A.M., Barrera Á., et al. Videourodynamic: Current indications, technique and considerations. // *Arch Espanoles Urol.* 2021. Vol. 74, N 7. P. 664–675. (In Spanish).
9. Franco I., Hoebeke P., Baka-Ostrowska M., et al. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: Results from two phase 3 prospective open-label studies // *J Pediatr Urol.* 2020. Vol. 16, N 2. P. 180.e1–180.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.12.012
10. European Association of Urology Guidelines. Paediatric Urology. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. B: Cloudfront [Интернет]. Arnhem: EAU Guidelines Office, 2023. Режим доступа: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2023.pdf> Дата обращения: 15.03.2024.
11. Meijer E.F., Nieuwhof-Leppink A.J., Dekker-Vasse E., et al. Central inhibition of refractory overactive bladder complaints, results of an inpatient training program // *J Pediatr Urol.* 2015. Vol. 11, N 1. P. 21.e1–5. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.06.024
12. Kato T., Mizuno K., Nishio H., et al. Urodynamic effectiveness of a beta-3 adrenoceptor agonist (vibegron) for a pediatric patient with anticholinergic-resistant neurogenic detrusor overactivity: A case report // *J Med Case Rep.* 2021. Vol. 15, N 1. P. 86. EDN: QJPXAH doi: 10.1186/s13256-020-02564-w
13. Казанская И.В., Вишнеvский Е.Л., Игнатьев Р.О., Гусева Н.Б. Роль М-холинолитиков в реабилитации детей с расстройствами мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре // *Вопросы современной педиатрии.* 2006. Т. 2, № 5. С. 65–68. EDN: KWPTOJ
14. Morin F., Blais A.S., Nadeau G., et al. Dual therapy for refractory overactive bladder in children: A prospective open-label study // *J Urol.* 2017. Vol. 197, N 4. P. 1158–1163. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.101
15. Khan M.K., Vander Brink B.A., de Foor W.R., et al. Botulinum toxin injection in the pediatric population with medically refractory neuropathic bladder // *J Pediatr Urol.* 2016. Vol. 12, N 2. P. 104.e1–6. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.08.018
16. Байбиков Р.С., Шадеркина В.А., Погодина М.А., и др. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дифференцированный выбор метода, материала и его дозирования // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2021. № 4. С. 114–130. EDN: ISSDAM doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-4-114-130
17. Дубров В.И., Строчкий А.В. Результаты лапароскопической экстравезикальной операции при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей // *Известия Национальной академии наук Беларуси.* 2020. Т. 17, № 4. С. 427–436. EDN: BNCVLU doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-4-427-436
18. Austin P.F., Bauer S.B., Bower W., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society // *Neurourolog Urodynamic.* 2016. Vol. 35, N 4. P. 471–481. doi: 10.1002/nau.22751
19. Nitti V.W., Kopp Z., Lin A.T., et al. Can we predict which patient will fail drug treatment for overactive bladder? A think tank discussion // *Neurourolog Urodynamic.* 2010. Vol. 29, N 4. P. 652–657. doi: 10.1002/nau.20910
20. Serati M., Braga A., Siesto G., et al. Risk factors for the failure of antimuscarinic treatment with solifenacin in women with overactive bladder // *Urology.* 2013. Vol. 82, N 5. P. 1044–1048. doi: 10.1016/j.urology.2013.08.006
21. Serati M., Cantalupi S., Coluccia A.C., et al. Is urodynamic evaluation able to change and improve the management of women with idiopathic overactive bladder? // *Minerva Urol Nephrol.* 2021. Vol. 73, N 6. P. 823–830. EDN: KLFSJY doi: 10.23736/S2724-6051.20.03801-1
22. Hsiao S.M., Lin H.H., Kuo H.C. Factors associated with a better therapeutic effect of solifenacin in patients with overactive bladder syndrome // *Neurourolog Urodynamic.* 2014. Vol. 33, N 3. P. 331–334. doi: 10.1002/nau.22394
23. Naranjo-Ortiz C., Clemente-Ramos L.M., Salinas-Casado J., Méndez-Rubio S. Urodynamic approach to female urinary incontinence refractory to treatment with anticholinergics // *Arch Espanoles Urol.* 2012. Vol. 65, N 10. P. 879–886.
24. Schneider T., Marschall-Kehrel D., Hanisch J.U., Michel M.C. Do gender, age or lifestyle factors affect responses to antimuscarinic treatment in overactive bladder patients? // *Int J Clin Pract.* 2010. Vol. 64, N 9. P. 1287–1293. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02442.x
25. Herschorn S., Kaplan S.A., Sun F., Ntanios F. Do patient characteristics predict responsiveness to treatment of overactive bladder with antimuscarinic agents? // *Urology.* 2014. Vol. 83, N 5. P. 1023–1029. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.027
26. Michel M.C., Schneider T., Kregge S., Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? // *J Urol.* 2002. Vol. 168, N 3. P. 1027–1031. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64567-3
27. Sheyn D., Ju M., Zhang S., et al. Development and validation of a machine learning algorithm for predicting response to anticholinergic medications for overactive Bladder syndrome // *Obstetrics Gynecol.* 2019. Vol. 134, N 5. P. 946–957. doi: 10.1097/AOG.0000000000003517

REFERENCES

1. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: Population based study. *BMJ.* 2015;(351):h5949. EDN: XMOSXJ doi: 10.1136/bmj.h5949
2. Demikova NS, Podolnaya MA, Lapina AS. Prevalence and time trends of neural tube defects in regions of the Russian Federation. *Russ Bull Perinatol Pediatr.* 2019;64(6):30–38. EDN: CNWGZA doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-30-38
3. Wyndaele JJ, Wyndaele M, Rapidi CA, Krassioukov A. What do X-ray images of the bladder during video urodynamics show us in patients with spinal cord injury? *Spinal Cord.* 2022;60(5):408–413. EDN: AFNVQH doi: 10.1038/s41393-022-00771-4
4. Lin CC, Kuo HC. Video-urodynamic characteristics and predictors of switching from botulinum neurotoxin a injection to augmentation enterocystoplasty in spinal cord injury patients. *Toxins.* 2022;14(1):47. EDN: GLWGFF doi: 10.3390/toxins14010047
5. Soygür T, Arikan N, Tokatli Z, Karaboga R. The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int.* 2004;93(6):841–843. EDN: FMKNIT doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04734.x

6. Hoebeke P, van Laecke E, van Camp C, et al. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int.* 2001;87(6):575–580. EDN: BABZYX doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00083.x
7. Van Batavia JP, Ahn JJ, Fast AM, et al. Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction. *J Urol.* 2013;190(4 Suppl):1495–1499. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.016
8. Azuero J, Becerra AM, Barrera Á, et al. Videourodynamic: Current indications, technique and considerations. *Arch Espanoles Urol.* 2021;74(7):664–675. (In Spanish).
9. Franco I, Hoebeke P, Baka-Ostrowska M, et al. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: Results from two phase 3 prospective open-label studies. *J Pediatr Urol.* 2020;16(2):180.e1–180.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.12.012
10. European Association of Urology Guidelines. Paediatric Urology. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. In: *Cloudfront* [Internet]. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023 [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2023.pdf>
11. Meijer EF, Nieuwhof-Leppink AJ, Dekker-Vasse E, et al. Central inhibition of refractory overactive bladder complaints, results of an inpatient training program. *J Pediatr Urol.* 2015;11(1):21.e1–5. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.06.024
12. Kato T, Mizuno K, Nishio H, et al. Urodynamic effectiveness of a beta-3 adrenoreceptor agonist (vibegron) for a pediatric patient with anticholinergic-resistant neurogenic detrusor overactivity: A case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):86. EDN: QJPXAH doi: 10.1186/s13256-020-02564-w
13. Kazanskaya IV, Vishnevsky EL, Ignatiev RO, Guseva NB. M-cholinolytics in rehabilitation of children with voiding dysfunction and urinary bladder hyperactivity. *Curr Pediatrics.* 2006;2(5):65–68. EDN: KWPTOJ
14. Morin F, Blais AS, Nadeau G, et al. Dual therapy for refractory overactive bladder in children: A prospective open-label study. *J Urol.* 2017;197(4):1158–1163. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.101
15. Khan MK, Vander Brink BA, de Foor WR, et al. Botulinum toxin injection in the pediatric population with medically refractory neuropathic bladder. *J Pediatr Urol.* 2016;12(2):104.e1–6. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.08.018
16. Baibikov RS, Shaderkina VA, Pogodina MA, et al. Endoscopic correction of vesico-ureteral reflux in children: Differentiated choice of method, material and its dosage. *Exp Clin Urol.* 2021;(4):114–130. EDN: ISSDAM doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-4-114-130
17. Dubrov VI, Strotsky AV. Results of laparoscopic extravesical antireflux operation in vesicoureteral reflux in children. *Proceedings National Acad Sci Belarus.* 2020;17(4):427–436. EDN: BNCVLU doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-4-427-436
18. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourolog Urodynamic.* 2016;35(4):471–481. doi: 10.1002/nau.22751
19. Nitti VW, Kopp Z, Lin AT, et al. Can we predict which patient will fail drug treatment for overactive bladder? A think tank discussion. *Neurourolog Urodynamic.* 2010;29(4):652–657. doi: 10.1002/nau.20910
20. Serati M, Braga A, Siesto G, et al. Risk factors for the failure of antimuscarinic treatment with solifenacin in women with overactive bladder. *Urology.* 2013;82(5):1044–1048. doi: 10.1016/j.urology.2013.08.006
21. Serati M, Cantaluppi S, Coluccia AC, et al. Is urodynamic evaluation able to change and improve the management of women with idiopathic overactive bladder? *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(6):823–830. EDN: KLFSJY doi: 10.23736/S2724-6051.20.03801-1
22. Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. Factors associated with a better therapeutic effect of solifenacin in patients with overactive bladder syndrome. *Neurourolog Urodynamic.* 2014;33(3):331–334. doi: 10.1002/nau.22394
23. Naranjo-Ortiz C, Clemente-Ramos LM, Salinas-Casado J, Méndez-Rubio S. Urodynamic approach to female urinary incontinence refractory to treatment with anticholinergics. *Arch Espanoles Urol.* 2012;65(10):879–886.
24. Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch JU, Michel MC. Do gender, age or lifestyle factors affect responses to antimuscarinic treatment in overactive bladder patients? *Int J Clin Pract.* 2010;64(9):1287–1293. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02442.x
25. Herschorn S, Kaplan SA, Sun F, Ntanios F. Do patient characteristics predict responsiveness to treatment of overactive bladder with antimuscarinic agents? *Urology.* 2014;83(5):1023–1029. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.027
26. Michel MC, Schneider T, Krege S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol.* 2002;168(3):1027–1031. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64567-3
27. Sheyn D, Ju M, Zhang S, et al. Development and validation of a machine learning algorithm for predicting response to anticholinergic medications for overactive Bladder syndrome. *Obstetrics Gynecol.* 2019;134(5):946–957. doi: 10.1097/AOG.0000000000003517

ОБ АВТОРАХ

* **Шабает Сергей Александрович;**

адрес: Россия, 123317, Москва, Шмитовский пр-д, д. 29.;

ORCID: 0009-0000-2669-3413;

e-mail: pancef@icloud.com

Морозов Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-1940-1395;

eLibrary SPIN: 8779-8960;

e-mail: damorozov@list.ru

AUTHORS' INFO

* **Sergey A. Shabaev,** MD;

address: 29 Shmitovsky passage, 123317 Moscow, Russia;

ORCID: 0009-0000-2669-3413;

e-mail: pancef@icloud.com

Dmitry A. Morozov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-1940-1395;

eLibrary SPIN: 8779-8960;

e-mail: damorozov@list.ru

Афуков Иван Игоревич, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-9850-6779;

eLibrary SPIN: 4284-4702;

e-mail: dgkb9@zdrav.mos.ru

Ростовская Вера Васильевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-3718-8911;

eLibrary SPIN: 6989-5041;

e-mail: rostovskaya_vera@mail.ru

Ivan I. Afukov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-9850-6779;

eLibrary SPIN: 4284-4702;

e-mail: dgkb9@zdrav.mos.ru

Vera V. Rostovskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-3718-8911;

eLibrary SPIN: 6989-5041;

e-mail: rostovskaya_vera@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author