

Особенности метаболизма костной ткани при длительном приеме антиконвульсантов

Н.А. Сивакова ✉, И.В. Абрамова, И.Ю. Трухина, В.П. Рыбасова, Е.Д. Касьянов, В.А. Михайлов, Г.Э. Мазо

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить показатели минерального обмена и минеральной плотности костной ткани у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых добровольцев.

Дизайн. Наблюдательное кросс-секционное исследование с включением двух групп сравнения.

Материалы и методы. Обследованы 100 пациентов, получавшие антиконвульсанты более 12 месяцев, и 58 здоровых добровольцев, не принимавшие противосудорожные препараты. Всем участникам исследования проведены клиническое психоневрологическое обследование, анализ лабораторных показателей микроэлементов и гормонов, участвующих в метаболизме костной ткани, и радиологическое обследование минеральной плотности костной ткани с использованием количественной компьютерной томографии (КТ-денситометрии).

Результаты. Сравнительный анализ лабораторных параметров микроэлементов и гормонов, связанных с костным обменом, выявил статистически значимые различия средних показателей кальция ионизированного, витамина D, тироксина свободного и пролактина между группами пациентов, получавших антиконвульсанты, и здоровых участников ($p(U) = 0,044$, $p(U) = 0,052$, $p(U) = 0,001$, $p(U) = 0,003$ соответственно). У больных с длительным приемом антиконвульсантов различных поколений, в отличие от здоровых лиц, установлены статистически значимо более высокие уровни дефицита витамина D ($p(\chi^2) = 0,010$, $p(\chi^2) = 0,016$). При сравнительном анализе показателей витамина D и изменений минеральной плотности костной ткани по данным КТ-денситометрии в группах больных с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых участников не удалось выявить статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,851$, $p(\chi^2) = 0,174$ соответственно). У пациентов, принимавших антиконвульсанты, по сравнению со здоровыми лицами уровень ионизированного кальция был существенно выше ($p(\chi^2) < 0,001$), что является маркером преобладания процесса остеорезорбции над остеогенезом.

Заключение. Результаты исследования подтверждают отрицательное влияние антиконвульсантов на минеральный обмен и плотность костной ткани. Полученные данные могут иметь важное значение для разработки диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов с целью своевременной профилактики нарушения метаболизма костной ткани и развития остеопороза.

Ключевые слова: антиконвульсанты, костный метаболизм, минеральный обмен, минеральная плотность костной ткани, витамин D.

Для цитирования: Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Касьянов Е.Д., Михайлов В.А., Мазо Г.Э. Особенности метаболизма костной ткани при длительном приеме антиконвульсантов. Доктор.Ру. 2024;23(7):15–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-15-24

Characteristics of Bone Metabolism in Long-Term Administration of Anticonvulsants

N.A. Sivakova ✉, I.V. Abramova, I.Yu. Trukhina, V.P. Rybasova, E.D. Kasyanov, V.A. Mikhailov, G.E. Mazo

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate parameters of mineral metabolism and bone mineral density in patients with long-term administration of anticonvulsants and healthy volunteers.

Design. Observational cross-sectional study with including two comparison groups.

Materials and methods. The study included 100 patients receiving anticonvulsants for more than 12 months and 58 healthy volunteers without antiepileptic drugs. Clinical neuropsychiatric examination, analysis of laboratory parameters of microelements and hormones associated with bone metabolism, and radiologic examination of bone mineral density using quantitative computed tomography (CT-densitometry) were performed on all study participants.

Results. The comparative analysis of laboratory parameters of micro-elements and hormones associated with bone metabolism revealed statistically significant differences in mean values of calcium ionized, vitamin D, free thyroxine and prolactin between the groups of patients receiving anticonvulsants and healthy participants ($p(U) = 0.044$, $p(U) = 0.052$, $p(U) = 0.001$, $p(U) = 0.003$, respectively). Statistically significantly higher levels of vitamin D deficiency ($p(\chi^2) = 0.010$, $p(\chi^2) = 0.016$) were found in patients with long-term use of anticonvulsants of different generations, in contrast to healthy individuals. The comparative analysis of vitamin D indices and changes in bone mineral density according to CT-densitometry in the groups of patients with long-term anticonvulsants and healthy participants showed no statistically significant differences ($p(\chi^2) = 0.851$, $p(\chi^2) = 0.174$, respectively). Patients receiving anticonvulsants had significantly higher levels of ionized calcium ($p(\chi^2) < 0.001$) compared to healthy participants, which is a marker of the prevalence of the process of osteoresorption over osteogenesis.

Conclusion. The results of the study confirm the negative effect of anticonvulsants on mineral metabolism and bone density. The results of the study may be important for the development of diagnostic and therapeutic measures in patients taking anticonvulsants for the early prevention of bone metabolism disorders and the development of osteoporosis.

Keywords: anticonvulsants, bone metabolism, mineral metabolism, bone mineral density, vitamin D.

✉ Сивакова Наталия Александровна / Sivakova, N.A. — E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

For citation: Sivakova N.A., Abramova I.V., Trukhina I.Yu., Rybasova V.P., Kasyanov E.D., Mikhailov V.A., Mazo G.E. Characteristics of bone metabolism in long-term administration of anticonvulsants. *Doctor.Ru.* 2024;23(7):15–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-15-24

ВВЕДЕНИЕ

В организме человека непрерывно происходит процесс костного ремоделирования, который включает в себя два разнонаправленных события: остеорезорбцию и остеогенез. Ремоделирование костной ткани протекает очень сложно и контролируется разнообразными факторами, действие которых направлено на достижение баланса между сцепленными процессами остеокластной резорбции кости и остеобластного формирования [1]. Регуляция остеогенеза происходит на нескольких уровнях: локальном, системном и генетическом, что обеспечивает высокую степень метаболизма костной ткани. Локальную регуляцию осуществляет микроокружение посредством различных цитокинов, большого количества факторов роста, ряда полипептидов, ферментов, межклеточных контактов [1]. Системная нейроэндокринная регуляция реализуется гормонами и веществами с гормоноподобным действием. Наиболее изученными являются паратиреоидный гормон, половые гормоны, метаболиты витамина D, кальцитонин, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны [2]. В составе костной ткани минеральные компоненты, такие как гидроксипатит, натрий, калий, магний и свинец в виде хлоридов и фторидов, достигают 60–70%.

Основными клетками, участвующими в процессе костного ремоделирования, являются остеокласты, отвечающие за резорбцию костной ткани, и остеобласты, которые, напротив, ответственны за процессы минерализации остеоида. Функции остеобластов контролируются различными факторами роста, включая инсулиноподобные факторы роста I и II, паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D [3]. Повышенная активность остеобластов приводит к увеличению сывороточной концентрации костноспецифической щелочной фосфатазы и остеокальцина, которые принимают участие в минерализации костного матрикса и являются сывороточными маркерами формирования кости [4].

Важную роль в ремоделировании костной ткани играет лиганд-рецепторная система RANKL/RANK/OPG, непосредственно регулирующая дифференцировку остеокластов и остеолит [5]. Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (receptor activator of NF- κ B, RANK) — основной медиатор, участвующий в формировании, функционировании и выживании остеокластов. Единственный лиганд, связывающийся с внеклеточным доменом RANK, — RANKL — выполняет функции стимуляции дифференциации преостеокластов, прикрепления остеокластов к костной ткани и их последующей активации. Остеопротегерин (OPG) — природный антагонист RANKL, так называемый рецептор-ловушка, блокирующий взаимодействие RANK и RANKL, связывая последний [5, 6]. Полагают, что решающим фактором резорбции кости является соотношение RANKL/OPG. Изменения баланса в системе RANK/RANKL/OPG связаны с многими патологическими процессами, которые характеризуются нарушениями ремоделирования костной ткани, в частности с остеопорозом.

Существует несколько эндогенных факторов, которые влияют на контроль системы RANKL/RANK/OPG, включая некоторые цитокины (фактор некроза опухоли- α , интер-

лейкин (IL)-1, IL-6, IL-4, IL-11 и IL-17), гормоны (витамин D, эстроген и глюкокортикоиды) и мезенхимальные факторы транскрипции [7]. Ремоделирование костной ткани также зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т. д.¹

Гормоны щитовидной железы могут влиять на костный обмен посредством нескольких механизмов. Триодтиронин (Т3) оказывает действие на остеобласты непосредственно через тиреоидные рецепторы альфа либо опосредованно, стимулируя синтез остеокальцина, коллагена I типа и щелочной фосфатазы. Воздействие Т3 на остеокласты происходит благодаря стимуляции цитокинов (IL-6, IL-8, простагландин E2), участвующих в остеокластогенезе. Тироксин (Т4) обладает гораздо меньшим сродством к рецепторам тиреоидных гормонов и влиянием на клетки костного метаболизма. Однако тиреоидные гормоны могут и опосредованно воздействовать на кость, они способствуют повышению чувствительности рецепторов на поверхности остеокластов к ПТГ. Тиреотропный гормон (ТТГ) оказывает прямое влияние на костную ткань через связь с рецептором к ТТГ. При этом происходит увеличение уровня внутриклеточного кальция, активация фосфатидилинозитолфосфатной системы, а также может быть активирована система G-протеин-аденилатциклазы. Активация первой системы ведет к увеличению уровня внутриклеточного кальция и регуляции расхода йода, йодированию тиреоглобулина, а аденилатциклаза регулирует поглощение йода и натрий-йодный транспорт [8].

Известно, что длительный прием антиконвульсантов приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, изменению ее архитектоники, развитию остеопороза и, как следствие, повышению риска возникновения низкоэнергетических переломов, с минимальным приложением травмирующего агента или без него [9]². В ряду биохимических нарушений метаболизма костей при приеме антиконвульсантов — гипокальциемия, гипофосфатемия, низкий уровень витамина D и повышение уровня ПТГ [10].

Противоэпилептические препараты, индукторы микросомальных ферментов печени (цитохрома P459), к которым относятся такие лекарственные средства, как барбитураты, карбамазепин, фенитоин и топирамат, повышают активность фермента 25-гидроксивитамина-D3-24-гидроксилазы (CYP24), который катализирует превращение 25(OH)D в его неактивный метаболит — 24,25-дигидрокси-холекальциферол (24,25(OH)2D3). Дефицит активного метаболита витамина D — 1,25(OH)2D3 — вызывает снижение всасывания кальция, что, в свою очередь, увеличивает пролиферацию клеток паратиреоидной железы и секрецию ПТГ [11]. Вторичный гиперпаратиреоз способствует активации резорбции кости, что приводит к нарушению процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижению ее плотности, изменению микроархитектуры и увеличению вероятности возникновения низкоэнергетических переломов [12].

¹ Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Pract.* 2016;22(Suppl.4):1–42. DOI: 10.4158/EP161435.GL

² Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392–426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426

Однако в такой ситуации, например, вальпроевая кислота, которая принадлежит к ингибиторам микросомальных ферментов печени, не предполагает отрицательного воздействия на минеральную плотность костной ткани. Тем не менее, имеются исследования, указывающие на негативное влияние антиконвульсантов на костную ткань независимо от их воздействия на цитохром P450 [13]. Метаболиты вальпроевой кислоты являются анионами, которые связывают катионы Ca^{2+} в плазме, тем самым приводя к лекарственно-индуцированной гипокальциемии, которая непосредственно влечет изменение минеральной плотности костной ткани [14]. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа о нежелательном воздействии длительного применения противосудорожных препаратов на гормоны щитовидной железы у пациентов с эпилепсией, установлено, что большинство антиконвульсантов негативно влияют на тиреоидные гормоны. Так, карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин демонстрируют наиболее выраженную ассоциацию с уменьшением концентраций T4 и T3, в то время как топирамат характеризуется наиболее значительным воздействием на уровень ТТГ. Применение леветирацетама и вальпроевой кислоты может привести к субклиническому гипотиреозу. Противосудорожным препаратом с наименее негативным влиянием на уровень гормонов щитовидной железы является ламотридин [15].

Механизмы воздействия антиконвульсантов на систему костного ремоделирования остаются до конца неясными и требуют дальнейшего изучения для качественного, своевременного и целесообразного проведения профилактических мероприятий у пациентов с длительным приемом противосудорожных препаратов.

Цель исследования — изучить показатели минерального обмена и минеральной плотности костной ткани у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых добровольцев.

Дизайн: наблюдательное кросс-секционное исследование с включением двух групп сравнения — больных эпилепсией, получавших антиконвульсанты более 12 месяцев, и здоровых добровольцев, не принимавших противосудорожные препараты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное в период с января по декабрь 2023 года на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, были включены 100 взрослых больных эпилепсией в возрасте от 21 года до 60 лет ($Me = 36$ (29–43)), из них 53 (53%) женщины и 47 (47%) мужчин. Медиана длительности приема антиконвульсантов составила 7 (3–14) лет, при этом минимальная продолжительность была 1 год, максимальная — 25 лет.

Контрольную группу составили 58 соматически здоровых добровольцев, не принимавшие антиконвульсанты и другие лекарственные препараты, способные повлиять на минеральную плотность костной ткани; из них 42 (72%) женщины и 16 (27,6%) мужчин в возрасте 22–60 лет ($Me = 29$ (25–43)).

Все участники исследования получили полную информацию о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие в нем. Протокол исследования, форма информированного согласия пациента и индивидуальная регистрационная карта были рассмотрены и одобрены для проведения исследования на заседании этического комитета при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № ЗК-И-1/23 от 26.01.2023).

Критерии включения для группы больных эпилепсией:

- участники мужского и женского пола в возрасте от 21 года до 60 лет;
- стационарные и амбулаторные пациенты;
- верифицированный диагноз эпилепсии (g40 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра);
- длительность заболевания не менее 12 месяцев;
- длительность приема антиконвульсанта не менее 12 месяцев;
- способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании;
- способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом;
- подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, сбор социально-демографических и медицинских данных, согласие на лучевую диагностику, забор и исследование биоматериала (крови из вены), а также на обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных;
- для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.

Критерии включения для группы здоровых добровольцев:

- участники мужского и женского пола в возрасте от 21 года до 60 лет;
- участники, которые не получают и ранее не получали антиконвульсанты;
- способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании;
- способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом;
- подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, сбор социально-демографических и медицинских данных, согласие на лучевую диагностику, забор и исследование биоматериала (крови из вены), а также на обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных;
- для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.

Критерии невключения для всех участников исследования:

- возраст пациентов до 20 лет включительно и старше 61 года;
- отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании;
- наличие клинически значимых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, эндокринологических, онкологических и других прогрессирующих болезней;
- указания на прием глюкокортикоидов, антидепрессантов, антипсихотиков, гормон-заместительной терапии;
- выявление в процессе оценочного интервью мыслей суицидального характера или агрессивного поведения, требующих принятия немедленных мер медицинского характера;
- выраженные когнитивные расстройства, проявляющиеся неспособностью участника прочитать и понять суть информированного согласия на участие в исследовании;
- для женщин детородного периода — положительный тест на беременность.

Критерии исключения для всех участников исследования:

- отказ от выполнения мероприятий, предусмотренных протоколом/отзыв согласия;

- выявленная беременность во время исследования;
- начало приема по медицинским показаниям антидепрессантов, антипсихотиков, кортикостероидов, гепарина, гормон-заместительной терапии;
- декомпенсация соматических заболеваний, затрудняющих участие в исследовании.

Инструменты оценки

Всем участникам исследования проведены клиническое обследование с оценкой соматического, неврологического и психического статусов, подробный сбор фармакологического анамнеза, анализ лабораторных показателей микроэлементов и гормонов, связанных с минеральным обменом, включая 25-гидроксикальциферол (витамин D), кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, фосфатазу щелочную, N-остеокальцин, ПТГ, пролактин, ТТГ, Т3 общий, Т3 свободный, Т4 общий и Т4 свободный.

Радиологическое обследование минеральной плотности костной ткани проводилось посредством количественной компьютерной томографии (КТ-денситометрии), с использованием мультidetекторного компьютерного томографа Canon Aquilion One 640, в трех точках: поясничные позвонки LI, LII и шейка бедра. Оценка результатов денситометрического исследования производилась по критериям T и Z, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения [16].

Данные исследования были проанализированы с применением программного обеспечения StatTech версии 3.1.10. Количественные параметры прошли проверку на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро — Уилка. При наличии нормального распределения были представлены средние значения (M) и стандартные отклонения (SD), а также 95% доверительный интервал (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описаны с применением медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Категориальные данные были представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественным параметрам с нормальным распределением и равной дисперсией проведено с использованием t-критерия Стьюдента. Для данных с отклонениями от стандартного распределения использован U-критерий Манна — Уитни. Однофакторный дисперсионный анализ был применен для сравнения трех и более групп с нормальным распределением, в то время как критерий Краскела — Уоллиса использовался для данных с нестандартным распределением. Сравнение процентных долей осуществлялось с помощью критерия χ² Пирсона и точного критерия Фишера при анализе четырехпольных таблиц сопряженности. Уровень значимости был определен следующим образом: значение p < 0,05 считалось значительным, p < 0,01 — высокозначимым, а p ≥ 0,05 — несущественным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ лабораторных показателей в группах больных эпилепсией и здоровых лиц

Результаты сравнительного анализа лабораторных параметров микроэлементов и гормонов, связанных с костным обменом, в группах больных эпилепсией с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых участников представлены в *таблице 1*. Согласно полученным данным, у больных и здоровых лиц выявлены статистически значимые разли-

чия средних величин показателей кальция ионизированного, витамина D, Т4 свободного и пролактина (p (U) = 0,044, p (U) = 0,052, p (U) = 0,001, p (U) = 0,003 соответственно),

Таблица 1. Сравнение лабораторных показателей минерального обмена у больных эпилепсией (БЭ) и здоровых добровольцев (ЗД)

Table 1. Comparison of laboratory values of mineral metabolism in patients with epilepsy and healthy volunteers

Лабораторные показатели	Группы	M ± SD / Me	95% доверительный интервал / Q ₁ –Q ₃	n	p (U-критерий Манна — Уитни)
Кальций ионизированный, ммоль/л	БЭ	1,23	1,21–1,26	58	0,044*
	ЗД	1,21	1,19–1,25	100	
Витамин D, нг/мл	ЗД	21,90	16,44–29,13	58	0,052*
	БЭ	20,23	10,39–28,50	100	
Кальций общий, ммоль/л	ЗД	2,49	2,42–2,56	58	0,612
	БЭ	2,48	2,36–2,58	100	
Фосфор, ммоль/л	ЗД	1,07	0,98–1,19	58	0,287
	БЭ	1,02	0,93–1,16	100	
Трийодтиронин свободный, пмоль/л	ЗД	5,913	5,141–6,285	58	0,853
	БЭ	5,508	5,002–6,506	100	
Трийодтиронин общий, нмоль/л	ЗД	1,731	1,582–1,899	58	0,078
	БЭ	1,656	1,279–1,869	100	
Тироксин общий, нмоль/л	ЗД	87,491	78,704–98,260	58	0,665
	БЭ	86,500	69,609–113,181	100	
Тироксин свободный, пмоль/л	ЗД	16,564	15,514–18,127	58	0,001*
	БЭ	15,331	14,114–17,028	100	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	ЗД	1,841	1,217–3,125	58	0,903
	БЭ	1,866	1,268–2,851	100	
Фосфатаза щелочная, ЕД/л	ЗД	169	144–226	58	0,828
	БЭ	174	139–226	100	
Паратиреоидный гормон, пг/мл	ЗД	50,763	41,861–67,659	58	0,385
	БЭ	49,178	39,306–65,130	100	
N-остеокальцин, нг/л	ЗД	11,596	9,303–15,274	58	0,967
	БЭ	11,179	8,573–16,937	100	
Пролактин, мМЕ/л	ЗД	278	179–460	58	0,003*
	БЭ	454	273–596	100	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — statistically significant differences between values (p < 0.05).

тогда как при сопоставлении других лабораторных данных статистически значимых различий не обнаружено.

В группе больных эпилепсией среднее значение витамина D было 20,23 нг/мл, у здоровых обследованных — 21,90 нг/мл ($p(U) = 0,052$). Несмотря на то, что различия между этими показателями являлись статистически значимыми, в обеих группах средний уровень витамина D, согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов³, соответствовал его недостаточности (20–29 нг/мл), при этом более низкие показатели отмечались у больных эпилепсией.

Уровень ионизированного кальция в группе здоровых лиц в среднем составил 1,23 ммоль/л, в группе больных — 1,21 ммоль/л ($p(U) = 0,044$), оба значения укладываются в референсный интервал нормы (1,03–1,23 ммоль/л). Среднее значение Т4 свободного у пациентов, принимавших антиконвульсанты, было 15,331 пмоль/л, в группе здоровых участников — 16,564 пмоль/л ($p(U) = 0,001$), что входит в диапазон референсных значений нормы (10,3–24,5 пмоль/л). Уровень пролактина в группе здоровых лиц в среднем составил 278 мМЕ/л, в группе больных эпилепсией — 454 мМЕ/л ($p(U) = 0,003$) при референсных показателях нормы 57–600 мМЕ/л у мужчин и 69–750 мМЕ/л — у женщин.

Однако, несмотря на то, что уровни кальция ионизированного, гормонов Т4 свободного и пролактина укладыва-

лись в диапазоны нормы, у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов установлены статистически значимо более низкие средние уровни кальция ионизированного и Т4 свободного, а также более высокий средний показатель пролактина.

Влияние антиконвульсантов различных поколений на минеральный обмен

В зависимости от поколения принимаемого антиконвульсанта пациенты, больные эпилепсией, были разделены на две подгруппы: АК1, в которой применялись традиционные антиконвульсанты (карбамазепин, вальпроевая кислота, бензобарбитал, окскарбазепин, фенobarбитал), и АК2, куда вошли пациенты, получавшие препараты 2 и 3-го поколений (леветирацетам, лакозамид, ламотриджин). Подгруппу АК1 составили 40 человек, из них 21 мужчина и 19 женщин; средний возраст — $36,1 \pm 10$ (ДИ: 33–40) лет. В подгруппу АК2 вошли 60 человек, из них 26 мужчин и 34 женщины; средний возраст — $38,05 \pm 11$ (ДИ 35–41) лет.

Проведен сравнительный анализ средних значений лабораторных показателей микроэлементов и гормонов, участвующих в костном метаболизме, у пациентов, принимавших антиконвульсанты различных поколений, и здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение средних значений лабораторных показателей микроэлементов и гормонов у пациентов, принимавших традиционные антиконвульсанты (АК1), антиконвульсанты последней генерации (АК2), и здоровых добровольцев (ЗД)

Table 2. Comparison of mean laboratory values of micro-elements and hormones in patients treated with conventional antiepileptic agents, last generation antiepileptic agents, and in healthy volunteers

Лабораторные показатели	Группы	M ± SD / Me	95% доверительный интервал / Q ₁ –Q ₃	n	p (H-критерий Краскела — Уоллиса)
Витамин D, нг/мл	АК1	16,27	9,67–25,01	41	0,033 P _{АК1–ЗД} = 0,028
	АК2	21,79	12,07–30,02	59	
	ЗД	21,90	16,44–29,13	58	
Кальций ионизированный, ммоль/л	АК1	1,21	1,19–1,24	40	0,104
	АК2	1,22	1,19–1,25	59	
	ЗД	1,23	1,21–1,26	58	
Кальций общий, ммоль/л	АК1	2,42	2,35–2,57	40	0,606
	АК2	2,49	2,38–2,59	59	
	ЗД	2,49	2,42–2,56	58	
Фосфор, ммоль/л	АК1	1,08	0,92–1,15	40	0,617
	АК2	1,01	0,94–1,20	59	
	ЗД	1,07	0,98–1,19	57	
Фосфатаза щелочная общая, ЕД/л	АК1	170	135–228	40	0,912
	АК2	176	142–219	59	
	ЗД	169	144–226	57	
Паратиреоидный гормон, пг/мл	АК1	55,228	38,244–68,467	40	0,507
	АК2	48,104	39,465–62,805	59	
	ЗД	50,763	41,861–67,659	58	
N-остеокальцин, нг/мл	АК1	12,647	8,439–18,462	40	0,838
	АК2	11,020	8,549–16,047	59	
	ЗД	11,596	9,303–15,274	58	

³ Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84

Лабораторные показатели	Группы	M ± SD / Me	95% доверительный интервал / Q ₁ -Q ₃	n	p (H-критерий Краскела — Уоллиса)
Пролактин, мМЕ/л	AK1	478	282–630	40	0,010* p _{AK1-3Д} = 0,027 p _{AK2-3Д} = 0,027
	AK2	445	266–544	59	
	3Д	278	179–460	58	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	AK1	2,087	1,462–3,235	39	0,298
	AK2	1,711	1,241–2,625	59	
	3Д	1,841	1,217–3,125	58	
Трийодтиронин общий, нмоль/л	AK1	1,606	1,177–1,876	40	0,147
	AK2	1,693	1,480–1,861	59	
	3Д	1,731	1,582–1,899	58	
Трийодтиронин свободный, пмоль/л	AK1	5,851 ± 1,007	5,529–6,173	40	0,837
	AK2	5,720 ± 1,169	5,416–6,025	59	
	3Д	5,778 ± 0,993	5,517–6,039	58	
Тироксин общий, нмоль/л	AK1	79,891	67,264–111,585	40	0,440
	AK2	90,676	74,070–114,642	59	
	3Д	87,491	78,704–98,260	58	
Тироксин свободный, моль/л	AK1	15,157	14,159–17,044	40	0,006* p _{AK1-3Д} = 0,018 p _{AK2-3Д} = 0,018
	AK2	15,759	14,085–16,912	59	
	3Д	16,564	15,514–18,127	58	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — statistically significant differences between values (p < 0.05).

Представленные в таблице 2 результаты показывают, что при сопоставлении средних величин таких лабораторных параметров, как витамин D, пролактин и T4 свободный в подгруппах AK1, AK2 и у здоровых лиц установлены статистически значимые различия (p (H) = 0,033, p (H) = 0,010 и p (H) = 0,006 соответственно). Сравнение средних величин показателей общего и ионизированного кальция, фосфора, фосфатазы щелочной, ПТГ, N-остеокальцина, ТТГ, Т3 обще-

го, Т3 свободного и T4 общего в зависимости от поколения принимаемого антиконвульсанта статистически значимых различий не выявило (p > 0,05 для всех показателей).

Осуществлен сравнительный анализ категориальных параметров (снижение/норма/повышение) лабораторных показателей между подгруппами пациентов, получавших антиконвульсанты разных поколений, и группой здоровых обследованных (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ категориальных параметров лабораторных показателей микроэлементов и гормонов у пациентов, принимавших традиционные антиконвульсанты (AK1), антиконвульсанты последней генерации (AK2), и здоровых добровольцев (3Д), n (%)

Table 3. Comparative analysis of category parameters of laboratory values of micro-elements and hormones in patients treated with conventional antiepileptic agents, last generation antiepileptic agents, and in healthy volunteers, n (%)

Лабораторные показатели	Категории параметров	Группы			p (χ ² Пирсона)
		AK1 (n = 40)	AK2 (n = 60)	3Д (n = 58)	
Витамин D, нг/мл	Достаточно (30–100)	9 (22,5)	11 (18,3)	13 (22,4)	0,038* p _{AK1-3Д} = 0,017 p _{AK2-3Д} = 0,032
	Выраженный дефицит (< 10)	1 (27,5)	14 (23,3)	2 (3,4)	
	Дефицит (10–19)	9 (22,5)	17 (28,3)	18 (31,0)	
	Недостаточно (20–29)	1 (27,5)	18 (30,0)	25 (43,1)	
Кальций ионизированный, ммоль/л	Норма (1,03–1,23)	30 (75,0)	37 (62,7)	32 (55,2)	< 0,001* p _{AK1-3Д} < 0,001 p _{AK2-3Д} < 0,001
	Снижение	0 (0)	0 (0)	26 (44,8)	
	Повышение	10 (25,0)	22 (37,3)	0 (0,0)	
Пролактин, мМЕ/л	Норма (мужчины: 57–600; женщины: 69–750)	28 (70,0)	50 (84,7)	50 (92,6)	0,020* p _{AK1-3Д} = 0,047
	Снижение	3 (7,5)	0 (0,0)	1 (1,9)	
	Повышение	9 (22,5)	9 (15,3)	3 (5,6)	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — statistically significant differences between values (p < 0.05).

Результаты исследования показали, что при оценке уровней витамина D, кальция ионизированного и пролактина между подгруппами АК1, АК2 и группой здоровых лиц выявлены статистически значимые различия ($p(\chi^2) = 0,038$, $p(\chi^2) < 0,001$, $p(\chi^2) = 0,020$ соответственно). По другим исследуемым лабораторным показателям статистически значимых различий не получено. Подгруппы пациентов с длительным приемом антиконвульсантов различных поколений (АК1 и АК2) демонстрировали статистически значимо более высокие уровни дефицита витамина D по сравнению со здоровыми обследованными ($p(\chi^2) = 0,010$, $p(\chi^2) = 0,016$). У большинства участников из группы здоровых лиц также отмечена недостаточности витамина D, но его уровень не достигал диапазона дефицита.

Уровень кальция ионизированного был значительно выше у пациентов подгрупп АК1 и АК2 по сравнению с показателем здоровых испытуемых ($p(\chi^2) < 0,001$), у которых его увеличение не было зафиксировано, что обращает на себя внимание, поскольку повышение кальция ионизированного является маркером преобладания процесса остеорезорбции над остеогенезом. Таким образом, очевидно, полученные данные свидетельствуют об одном из негативных механизмов действия антиконвульсантов на костный метаболизм.

В подгруппе АК1 выявлены статистически значимо более высокие уровни пролактина, чем у здоровых лиц ($p = 0,047$). Выше, чем у здоровых участников, этот показатель также был в подгруппе АК2 (табл. 3).

Полученные результаты указывают на то, что противоэпилептические препараты имеют большее влияние на изменение уровня витамина D, ионизированного кальция и пролактина. Данное наблюдение может иметь важное значение для диагностики нарушения минерального обмена у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов.

Сравнительный анализ уровня витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани

По данным КТ-денситометрии, в группе больных эпилепсией у 53 (53%) человек показатели минеральной плотности костной ткани были в пределах нормы, у 32 (32%) пациентов выявлено снижение плотности кости до уровня остеопении, у 15 (15%) — до уровня остеопороза. У 20 (20%) больных эпилепсией установлена достаточная концентрация витамина D, у 25 (25%) — выраженный дефицит, у 26 (26%) — дефицит, у 29 (29%) человек выявлена недостаточность. Сравнительный анализ уровня витамина D и изменений минеральной плотности костной ткани по данным КТ-денситометрии в этой группе не показал статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,101$), результаты представлены в таблице 4.

В группе здоровых обследованных, по данным КТ-денситометрии, нормальные значения минеральной плотности костной ткани наблюдались у 29 (50%) человек, снижение показателей до уровня остеопении выявлено у 21 (36,2%), до уровня остеопороза — у 8 (13,8%). При сравнительном анализе концентрации витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани не удалось выявить статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,888$), данные представлены в таблице 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния антиконвульсантов на метаболизм костной ткани представляет актуальную задачу для клинической медицины. Противоэпилептические препараты широко используются в лечении психо-неврологических заболеваний, однако их потенциальное воздействие на здоровье костной ткани может вызвать серьезные проблемы у пациентов.

Таблица 4. Сравнительный анализ уровня витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани в группе больных эпилепсией, n (%)

Table 4. Comparative analysis of vitamin D levels and CT changes in bone mineral density in patients with epilepsy, n (%)

Уровень витамина D, нг/мл	Минеральная плотность костной ткани			p (χ^2 Пирсона)
	Норма	Остеопения	Остеопороз	
Достаточно (30–100)	13 (24,5)	5 (15,6)	2 (13,3)	–
Выраженный дефицит (< 10)	8 (15,1)	11 (34,4)	6 (40,0)	0,101
Дефицит (10–19)	18 (34,0)	4 (12,5)	4 (26,7)	
Недостаточно (20–29)	14 (26,4)	12 (37,5)	3 (20,0)	

Таблица 5. Сравнительный анализ уровня витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани в группе здоровых лиц, n (%)

Table 5. Comparative analysis of vitamin D levels and CT changes in bone mineral density in healthy volunteers, n (%)

Уровень витамина D, нг/мл	Минеральная плотность костной ткани			p (χ^2 Пирсона)
	Норма	Остеопения	Остеопороз	
Достаточно (30–100)	6 (20,7)	5 (23,8)	2 (25,0)	0,888
Выраженный дефицит (< 10)	2 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Дефицит (10–19)	9 (31,0)	7 (33,3)	2 (25,0)	
Недостаточно (20–29)	12 (41,4)	9 (42,9)	4 (50,0)	

Наше исследование показало, что в общей группе больных эпилепсией и здоровых добровольцев, не принимавших антиконвульсанты, у большинства участников средние значения витамина D соответствовали уровню недостаточности (10–29 нг/мл). Полученные результаты согласуются с данными Л.А. Суплотовой и соавт. [17], которые в ходе масштабного многоцентрового одномоментного исследования в нескольких субъектах Российской Федерации в 2020 году установили, что население Санкт-Петербурга имеет крайне низкий уровень витамина D. Из принявших участие в исследовании соматически здоровые женщины и мужчины от 18 до 50 лет у 8,51% показатели уровня витамина D были в норме, у 91,49% определены суммарно недостаточность и дефицит. Полученные результаты можно объяснить географическими особенностями расположения Северо-Западного региона и низким уровнем инсоляции.

С другой стороны, различия суммарного снижения и дефицита витамина D между подгруппами участников, принимавших антиконвульсанты разных поколений, и группой здоровых лиц были статистически значимыми ($p(\chi^2) = 0,013$), что соответствовало результатам масштабного исследования, проведенного в Китае [18]. N. Dong и соавт. в 2019–2020 годах обследовали 648 детей, страдающих эпилепсией и 6338 детей без неврологической патологии. Выявлено, что показатель 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у детей с эпилепсией был значительно ниже, чем у здоровых ($p < 0,0001$), а недостаточность витамина D составила 49,19%. Следует отметить, что уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у детей с впервые диагностированной эпилепсией до получения какого-либо лечения антиконвульсантами также был значительно ниже, чем в контрольной группе.

При сравнительном анализе показателей КТ-денситометрии и уровня витамина D в обследованных нами группах не выявлено статистически значимой разницы. Полученные результаты не согласуются с данными исследования китайских ученых Z.Q. Chen и соавт., проведенного в Гуанчжоу на выборке из случайно отобранных 188 женщин и 122 мужчин из местного населения в возрасте от 17 до 88 лет. Авторами было установлено, что уровни 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови были положительно связаны с минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у пожилых женщин ($r = 0,382, p < 0,01$; $r = 0,384, p < 0,01$ соответственно) и молодых мужчин ($r = 0,332, p < 0,05$; $r = 0,260, p < 0,05$ соответственно). В нашем исследовании не участвовали люди старше 60 лет, но, несмотря на общий дефицит витамина D по Северо-Западному региону, стоит отметить выраженное влияние приема антиконвульсантов на его уровень у людей молодого и среднего возраста.

В полученных результатах проведенного нами исследования обращает на себя внимание разница показателей уровня пролактина в группах здоровых участников и принимающих антиконвульсанты ($p(U) = 0,003$). А. Kostrzak и соавт. в своей работе объяснили аналогичные данные негативным воздействием лекарственных средств и выявили непосредственную связь высокого уровня пролактина со снижением минеральной плотности костной ткани посредством гипо-

эстрогении [19]. Однако проведенный нами сравнительный анализ повышения пролактина и снижения минеральной плотности костной ткани не установил статистически значимых различий между группами исследования ($p(\chi^2) = 0,695$). Кроме того, нами также не выявлено значимых различий между группами участников по уровням щелочной фосфатазы и ПТГ, что не согласуется с работами, указывающими на изменения этих показателей у лиц, принимавших антиконвульсанты [20], и требует дальнейшего изучения с включением больших выборок.

Одним из важных маркеров системной потери костной массы является повышенный уровень кальция ионизированного, который был выявлен только в группе обследованных, принимавших традиционные антиконвульсанты, что подтверждает влияние этих препаратов на процесс эндогенной регуляции костного ремоделирования. Поскольку в группе антиконвульсантов новой генерации повышения кальция не зафиксировано, вероятно, различные поколения антиконвульсантов воздействуют на разные уровни регуляции метаболизма костной ткани.

Полученные нами данные также могут указывать на возможное наличие нескольких механизмов воздействия антиконвульсантов на костный обмен. Так, повышение уровня пролактина в группе пациентов, принимавших традиционные антиконвульсанты, было статистически значимо по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p = 0,047$), в то время как у больных, принимавших антиконвульсанты нового поколения, значимые различия не выявлены. Такие результаты могут свидетельствовать о потенциальном негативном влиянии антиконвульсантов на минеральную плотность костной ткани не только посредством снижения уровня активного метаболита витамина D, но также, возможно, через другие неизученные механизмы. Это подчеркивает необходимость дальнейшего обширного и внимательного исследования. Кроме того, важно учитывать воздействие различных дополнительных факторов [21], которые могут влиять на минеральную плотность костной ткани: уровня инсоляции, климатических условий, гиперпролактинемии, патологических состояний, а также множества экзогенных факторов, включая курение, употребление алкоголя, наличие переломов в анамнезе и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание влияния антиконвульсантов на костную ткань имеет важное клиническое значение, поскольку изменения в минеральном обмене и плотности костной ткани могут приводить к развитию остеопороза и повышенному риску переломов у пациентов, принимающих данные препараты на длительной основе. Результаты исследования подтверждают, что остеопороз является многофакторным заболеванием и необходимо пристальное и детальное изучение различных механизмов влияния антиконвульсантов на костный обмен в совокупности с другими экзогенными и эндогенными предикторами патологической остеорезорбции. Выявление точных механизмов воздействия антиконвульсантов на метаболизм костной ткани позволит разработать комплекс профилактических мер и предотвратить травматическую инвалидизацию пациентов с эпилепсией молодого и среднего возраста.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Сивакова Н.А. — концепция, разработка методологии и дизайна исследования, сбор материала, интерпретация результатов, выводы и обсуждение; Абрамова И.В. — дизайн исследования, сбор материала, литературный обзор, интерпретация результатов,

обсуждение; Трухина И.В., Рыбасова В.П. — дизайн исследования, сбор материала, литературный обзор, интерпретация результатов; Касьянов Е.Д. — анализ данных и статистическая обработка результатов; Михайлов В.А., Мазо Г.Э. — формирование общей концепции исследования, проверка, редактирование, утверждение к публикации статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sivakova, N.A. — study concept, methodology and design for the study, material collection, interpretation of results, conclusions and discussion; Abramova, I.V. — study design, material collection, literature review, interpretation of results, discussion; Trukhina, I.V., Rybasova, V.P. — study design, material collection, literature review, interpretation of results; Kasyanov, E.D. — data analysis and statistical procedure of the results; Mikhailov, V.A., Mazo, G.E. — generation of the common concept of the study, review, editing and approved the final version of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 23-25-00104 (<https://rscf.ru/project/23-25-00104/>).

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-25-00104) (<https://rscf.ru/project/23-25-00104/>).

Этическое утверждение / Ethics approval

Все участники исследования получили полную информацию о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие в нем. Протокол исследования, форма информированного согласия пациента и индивидуальная регистрационная карта были рассмотрены и одобрены для проведения исследования на заседании этического комитета при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № ЗК-И-1/23 от 26.01.2023).

All study participants received full information about the study and consented in writing to participate in the study. The study protocol, patient informed consent form and individual registration card were reviewed and approved for the study at the meeting of the Independent Ethics Committee at V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol No. EC-I-1/23 dated 26.01.2023)

Об авторах / About the authors

Сивакова Наталия Александровна / Sivakova, N.A. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4309-8739. <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Абрамова Ирина Викторовна / Abramova, I.V. — лаборант-исследователь отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2232-0655. <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>. E-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru

Трухина Ирина Юрьевна / Trukhina, I.Yu. — клинический ординатор отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0005-4721-1977>. E-mail: ish080298@gmail.com

Рыбасова Варвара Павловна / Rybasova, V.P. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>. E-mail: varvara-rybasova@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич / Kasyanov, E.D. — старший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4818-2523. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Михайлов Владимир Алексеевич / Mikhailov, V.A. — д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель института нейropsychиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5563-1009. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Мазо Галина Элевна / Mazo, G.E. — д. м. н., главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 1361-6333. <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корнилова Л.Е., Соков Е.Л., Артюков О.П. Внутрикостные блокады (клинические наблюдения): монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2014: 4–8. Kornilova L.E., Sokov E.L., Artyukov O.P. Intraosseous blockades (clinical observations): monograph. M.: Publishing House of the Academy of Natural Sciences; 2014: 4–8. (in Russian)
2. Henning P., Conway H.H., Lerner U.H. Stimulation of osteoclast formation and bone resorption by glucocorticoids: synergistic interactions with the calcium regulating hormones parathyroid hormone and 1,25(OH)₂-vitamin D₃. *Vitam. Horm.* 2022;120: 231–70. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.04.005
3. Cianferotti L., Cipriani C., Palermo A., Viapiana O. et al. A practical approach for anabolic treatment of bone fragility with romosozumab. *J. Endocrinol. Invest.* 2024;47(11):2649–62. DOI: 10.1007/s40618-024-02395-2
4. Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin. Chem.* 2017;63(2):464–74. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259085
5. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1376. DOI: 10.3390/ijms23031376
6. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015;2(3):51–9. Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskii N.E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Advances in Molecular Oncology.* 2015;2(3):51–9. (in Russian). DOI: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59
7. Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Fernández-Villabrille S., Ruiz-Torres M.P. et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders. *Calcif. Tissue Int.* 2021;108(4):439–51. DOI: 10.1007/s00223-020-00803-2
8. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Москоченко А.С., Вилков А.В. и др. Состояние костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы (обзор). *Медицинский альманах.* 2016;4(44):154–7. Piksin I.N., Davydkin V.I., Moskovchenko A.S., Vilkov A.V. et al. Status of bone metabolism in thyroid diseases (review). *The Medical Almanac.* 2016;4(44):154–7. (in Russian)

9. Лущик М.Л., Бурко И.И., Данилова Л.И. Остеопороз: нарушения метаболизма костной ткани, диагностические и лечебные подходы: учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО; 2023. 39 с. Lushchik M.L., Burko I.I., Danilova L.I. Osteoporosis: disorders of bone tissue metabolism, diagnostic and therapeutic approaches: textbook. Minsk; 2023. 39 p. (in Russian)
10. Rack A.M., Morrell M.J. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav.* 2004;5 Suppl.2:S24–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.11.029
11. Жидкова И.А., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю., Берсенева В.В. Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;15:59–65. Zhidkova I.A., Kaznacheeva T.V., Demidova E.Yu., Berseneva V.V. Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;15:59–65. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2016-15-59-65
12. Li Y., Zhao P., Jiang B., Liu K. et al. Modulation of the vitamin D/vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023;18(1):860. DOI: 10.1186/s13018-023-04320-4
13. Hamed S.A. Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016;9(2):267–86. DOI: 10.1586/17512433.2016.1123617
14. Листратов А.И., Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Алешкович Е.В. Лекарственно-индуцированная гипocalцемия. *Медицинский совет.* 2021;14:164–75. Listratov A.I., Ostroumova O.D., Klepikova M.V., Aleshckovich E.V. Drug-induced hypocalcemia. *Medical Council.* 2021;14:164–75. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-164-175
15. Han Y., Yang J., Zhong R., Guo X. et al. Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2022;43(9):5217–27. DOI: 10.1007/s10072-022-06120-w
16. Kanis J.A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos. Int.* 1994;4(6):368–81. DOI: 10.1007/BF01622200
17. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):84–92. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y. et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):84–92. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12736
18. Dong N., Guo H.L., Hu Y.H., Yang J. et al. Association between serum vitamin D status and the anti-seizure treatment in Chinese children with epilepsy. *Front. Nutr.* 2022;9:968868. DOI: 10.3389/fnut.2022.968868
19. Kostrzak A., Męczekalski B. Hyperprolactinaemia and bone mineral density. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2015;39(230):122–5. (in Polish)
20. Евреинов В.В. Гематологический, биохимический, коагуляционный профили пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты в периоперационный период. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2024;21(1):17–23. Evreinov V.V. Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2024;21(1):17–23. (in Russian). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-17-23
21. Sözen T., Özışık L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.* 2017;4(1):46–56. DOI: 10.5152/eurjrheum.2016.048 

Поступила / Received: 06.08.2024

Принята к публикации / Accepted: 03.10.2024