

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2024 Том 16 №3

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2024 Vol. 16 №3

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.202>ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Влияние антиконвульсантов на метаболизм костной ткани: промежуточные результаты кросс-секционного исследования

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

Для контактов: Наталия Александровна Сивакова, e-mail: dr.sivakovan@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Несмотря на широкий выбор противосеизпических препаратов (ПЭП) с улучшенным фармакологическим профилем, нередко при их длительном приеме пациенты испытывают разнообразные побочные эффекты, одними из которых являются остеопоротические нарушения. Механизмы влияния ПЭП на костный метаболизм в настоящее время остаются недостаточно изученными, что создает определенные сложности в профилактике и лечении антиконвульсант-индуцированного остеопороза.

Цель: изучить минеральную плотность костной ткани и лабораторные параметры костного обмена у больных эпилепсией, длительно принимающих ПЭП.

Материал и методы. Проведено кросс-секционное исследование с включением двух групп сравнения – 100 взрослых пациентов с эпилепсией, получающие ПЭП более 12 мес, и 58 здоровых добровольцев без приема ПЭП. Всем участникам выполняли общеклиническое обследование, компьютерную томографическую (КТ) денситометрию в трех точках (L1, L2 и шейка бедра), лабораторные тесты минерального обмена.

Результаты. По результатам КТ-денситометрии снижение минеральной плотности костной ткани выявлено у большинства участников в обеих группах. При оценке влияния риск-факторов остеопороза на костную ткань в группе больных эпилепсией наиболее значимыми были низкая двигательная активность и длительность ПЭП-терапии, что связано с более низкими показателями минеральной плотности костной ткани. Исследование лабораторных показателей минерального обмена выявило статистически значимые различия между группами по таким индикаторам, как ионизированный кальций, 25-гидроксикальциферол, свободный тироксин и пролактин ($p(U)=0,044$, $p(U)=0,040$, $p(U)=0,001$, $p(U)=0,003$ соответственно).

Заключение. Промежуточные результаты исследования продемонстрировали, что длительное применение антиконвульсантов оказывает негативное влияние на костный метаболизм у пациентов, страдающих эпилепсией. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего углубленного изучения влияния терапии ПЭП на минеральный обмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, остеопороз, остеопения, антиконвульсанты, противосеизпические препараты, ПЭП, минеральная плотность костной ткани, МПКТ, костный метаболизм.

Для цитирования

Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Касьянов Е.Д., Лукина Л.В., Михайлов В.А., Мазо Г.Э. Влияние антиконвульсантов на метаболизм костной ткани: промежуточные результаты кросс-секционного исследования. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (3): 192–201. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.202>.

Anticonvulsants impacting bone metabolism: interim results from a cross-sectional study

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

Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

Corresponding author: Natalia A. Sivakova, e-mail: dr.sivakovan@gmail.com

SUMMARY

Background. Despite a wide range of antiepileptic drugs (AEDs) with an improved pharmacological profile, patients often experience a variety of side effects during long-term anticonvulsant therapy, among which are osteoporotic disorders. Currently, the mechanisms of AED effect on bone metabolism remain poorly understood, which creates certain difficulties in prevention and treatment of AED-induced osteoporosis.

Objective: to study bone mineral density and laboratory parameters of bone metabolism in patients with epilepsy and long-term AED administration.

Material and methods. A cross-sectional study included two comparison groups: 100 adult patients with epilepsy receiving AEDs for more than 12 months and 58 healthy volunteers without taking AEDs. All participants underwent general clinical examination, computed tomography (CT) densitometry at three time points (L1, L2 and femoral neck) and laboratory tests of mineral metabolism.

Results. According to CT-densitometry results, a decrease in bone mineral density was detected in the majority of participants from both study groups. While assessing an impact of osteoporosis risk factors on bone tissue in epileptic patients, low motor activity and duration of AED therapy were the most significant, which was associated with lower bone mineral density indices. The study of laboratory mineral metabolism indicators revealed significant inter-group differences in indicators such as ionized calcium, 25-hydroxy-calciferol, free thyroxine and prolactin ($p(U)=0.044$, $p(U)=0.040$, $p(U)=0.001$, $p(U)=0.003$, respectively).

Conclusion. The intermediate study results showed that long-term anticonvulsant use negatively affected bone metabolism in patients suffering from epilepsy. The data obtained point at need for further in-depth study of AED therapy effect on mineral metabolism.

KEYWORDS

Epilepsy, osteoporosis, osteopenia, anticonvulsants, antiepileptic drugs, AEDs, bone mineral density, BMD, bone metabolism.

For citation

Sivakova N.A., Abramova I.V., Trukhina I.Yu., Rybasova V.P., Kasyanov E.D., Lukina L.V., Mikhailov V.A., Mazo G.E. Anticonvulsants impacting bone metabolism: interim results from a cross-sectional study. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (3): 192–201 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.202>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении эпилепсии, однако пациенты вынуждены длительно или пожизненно принимать противоэпилептические препараты (ПЭП). Несмотря на широкий выбор антиконвульсантов с улучшенным фармакологическим профилем и высокой безопасностью, нередко больные испытывают разнообразные неблагоприятные эффекты в процессе лечения. Недавние исследования указывают на то, что негативным эффектом терапии ПЭП может быть патологическая остеорезорбция, при которой кости теряют плотность и склонны к переломам [1, 2].

Распространенность патологических переломов среди больных эпилепсией в 2–6 раз выше по сравнению с общей популяцией, и риск повышается с увеличением длительности приема антиконвульсантов [3]. В настоящее время остаются недостаточно изученными механизмы влияния ПЭП на костный метаболизм, что создает определенные сложности в профилактике и лечении антиконвульсант-индуцированного остеопороза. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), развитие остеопоротических нарушений и, как следствие, частые переломы у больных эпилепсией – актуальная и недостаточно изученная проблема.

В рамках научного проекта «Влияние антиконвульсантов на развитие остеопороза у больных эпилепсией», проводимого в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева), были получены пилотные данные исследования на выборке 37 пациентов с эпилепсией. Результаты показали тенденцию к снижению МПКТ при длительном приеме антиконвульсантов, а также возможное влияние на минеральный обмен многих экзогенных и эндогенных факторов, таких как алкоголь, табакокурение, ранее перенесенные переломы, физическая активность, пол, возраст [4, 5]. Это подтверждает необходимость комплексной оценки показателей минерального обмена и МПКТ у пациентов с эпилепсией и проведения сравнительного анализа с группой контроля – соматически здоровых участников, не принимающих антиконвульсанты.

Поздняя диагностика остеопороза приводит к ухудшению качества жизни пациентов, неблагоприятному прогнозу, увеличению инвалидизации и финансовых затрат на медицинскую помощь. Исследования, направленные на изучение влияния ПЭП на МПКТ и костный метаболизм, имеют большое значение, поскольку позволяют лучше понять механизмы развития остеопоротических нарушений и разработать стратегии мониторинга и лечения для минимизации их влияния на пациентов.

Цель – изучить МПКТ и лабораторные параметры костного обмена у больных эпилепсией, длительно принимающих ПЭП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проведено кросс-секционное исследование с включением двух групп сравнения – основная группа взрослых больных эпилепсией (БЭ), получающих ПЭП более 12 мес, и контрольная группа относительно здоровых добровольцев (ЗД) без приема ПЭП. Пациенты с эпилепсией проходили стационарное и амбулаторное лечение в отделении лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Критерии включения, невключения и исключения / Inclusion, non-inclusion and exclusion criteria

Критерии включения

Использовали следующие критерии включения для основной группы:

- возраст от 21 года до 60 лет включительно;
- наличие верифицированного диагноза эпилепсии;
- длительность эпилепсии и приема ПЭП не менее 12 мес;
- способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании.

Критериями включения для контрольной группы являлись:

- возраст от 21 года до 60 лет включительно;
- отсутствие приема ПЭП;
- способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании.

Критерии невключения

Критерии невключения для всех участников:

- возраст до 21 и старше 61 года;
- отказ пациента / здорового добровольца или его законного представителя от участия в исследовании;
- положительный тест на беременность;
- наличие клинически значимых соматических или психиатрических заболеваний в стадии декомпенсации;
- прием препаратов, влияющих на МПКТ (глюкокортикостероиды, антидепрессанты, тиреоидные гормоны, препараты лития, нейролептики, высокие дозы гепарина, ингибиторы протонной помпы и др.);
- выраженные когнитивные расстройства, проявляющиеся неспособностью участника прочитать и понять суть информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения

Критерии исключения для всех участников:

- отказ от выполнения мероприятий, предусмотренных протоколом, или отзыв согласия;
- выявленная беременность;

– начало приема по медицинским показаниям антидепрессантов, антипсихотиков, кортикостероидов, гепарина, гормонозаместительной терапии;

– декомпенсация соматических и/или психиатрических заболеваний, затрудняющих участие в исследовании.

Общая характеристика исследуемых групп / General characteristics of study groups

Основную группу (группа БЭ) составили 100 взрослых пациентов (медиана возраста 36 (29–43) лет), среди них 53 (53%) женщины и 47 (47%) мужчин. Диагноз «эпилепсия» верифицирован у всех пациентов со средней продолжительностью заболевания 10 (4–17) лет. В контрольную группу (группа ЗД) включены 58 человек (медиана возраста 29 (25–43) лет), из них 42 (72%) женщины и 16 (27,6%) мужчин.

Распределение групп по возрасту и полу показывает, что группа пациентов с диагнозом «эпилепсия» (группа БЭ) характеризуется более старшим средним возрастом и более равномерным распределением между мужчинами и женщинами по сравнению с контрольной группой (группа ЗД), где преобладают женщины и медианный возраст ниже. Эти различия могут иметь значение при анализе результатов и интерпретации данных исследования.

В зависимости от поколения принимаемого ПЭП пациенты из группы БЭ были разделены на две подгруппы: АК1 – прием традиционных антиконвульсантов (карбамазепин, вальпроевая кислота, бензобарбитал, окскарбазепин, фенobarбитал) и АК2 – прием антиконвульсантов последней генерации (леветирацетам, лакозамид, ламотриджин). В подгруппу АК1 включены 40 пациентов, из них 21 (52,5%) мужчина и 19 (47,5%) женщин, медиана возраста 36 (32–39) лет. Подгруппу АК2 составили 60 человек, из них 26 (43,3%) мужчин и 34 (56,7%) женщины, медиана возраста 37 (34–42) лет.

Методы обследования / Examination methods

Всем участникам проводили клиническое обследование, включая подробный сбор фармакологического анамнеза и оценку факторов риска остеопороза, лабораторное исследование микроэлементов и гормонов, участвующих в костном метаболизме, и радиологическое обследование МПКТ с помощью количественной компьютерной томографии (КТ-денситометрия).

Для оценки МПКТ выполняли рентгеновскую компьютерную остеоденситометрию на мультidetекторном компьютерном томографе Aquilion One 640 (Canon, Япония) в трех точках: поясничные позвонки L1, L2 и шейка бедра. Анализ полученных результатов проводили с помощью денситометрических T- и Z-критериев.

Лабораторное исследование показателей минерального обмена включало определение уровней: тиреотропного гормона, трийодтиронина общего, трийодтиронина свободного, тироксина общего, тироксина свободного, пролактина (методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реагента производителя АО «Вектор-Бест-Балтика» (Россия)), паратиреоидного гормона, 25-гидроксикальциферола (методом ИФА с использо-

ванием реагента производителя DRG International (США)), N-остеокальцина (методом ИФА с использованием реагента производителя Immunodiagnostic Systems (Великобритания)), щелочной фосфатазы, кальция общего, фосфора (спектрофотометрическим методом с использованием реагента производителя Randox Laboratories Ltd (Великобритания)), кальция ионизированного (методом ионселективной потенциометрии с использованием реагента производителя Roche (Швейцария)).

Все участники были оценены по уровню двигательной активности (ДА) с использованием опросника двигательной активности (ОДА 23+) [6].

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ данных проведен с использованием программы Статтех версии 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна–Уитни, а также критерии Краскела–Уоллиса и χ^2 Пирсона. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и шкалы Чеддока. Для анализа диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода использовали метод линейной регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Влияние риск-факторов остеопороза на МПКТ / The impact of osteoporosis risk factors on bone mineral density

Табакокурение и употребление алкоголя

В группе пациентов, длительно принимающих ПЭП, 35 (35%) человек регулярно потребляют табак, включая использование электронных сигарет и систем нагревания табака, в группе здоровых участников – 16 (27,6%) человек. Сравнительный анализ влияния табакокурения на МПКТ не выявил статистически значимых изменений КТ-показателей плотности костей у курящих и некурящих участников в группах БЭ и ЗД ($p(\chi^2)=0,554$ и $p(\chi^2)=0,141$ соответственно) (табл. 1).

Для оценки влияния употребления алкоголя на показатели КТ-денситометрии были выделены подгруппы по степени КТ-изменений МПКТ и проведен анализ частоты приема алкогольных напитков в каждой подгруппе. Следует отметить, что пациенты, принимающие ПЭП-терапию, осведомлены, что их основное заболевание и прием анти-

конвульсантов подразумевают полный отказ от алкоголя, тем не менее в каждой подгруппе были респонденты, которые признавали, что употребляют алкоголь.

В подгруппе пациентов с нормальной МПКТ 36 (67,9%) участников абсолютно не употребляют алкоголь, 6 (11,3%) обследуемых принимают алкоголь до 3 раз в неделю и 11 (20,8%) человек – более 3 раз в неделю. В подгруппе со сниженной МПКТ до уровня остеопении 26 (81,2%) пациентов не употребляют алкоголь, 1 (3,1%) человек принимает алкоголь до 3 раз в неделю и 5 (15,6%) обследуемых – более 3 раз в неделю. В группе пациентов с КТ-снижением плотности костной ткани до уровня остеопороза 12 (80%) человек не употребляют алкоголь, а 3 (20%) употребляют алкоголь чаще 3 раз в неделю. В соответствии с полученными данными статистически значимого влияния частоты употребления алкоголя на изменения МПКТ в группе БЭ не обнаружено ($p(\chi^2)=0,406$). Исследование влияния приема алкоголя на МПКТ в группе ЗД также не показало статистически значимого снижения КТ-показателей плотности костной ткани при увеличении частоты употребления алкоголя ($p(\chi^2)=0,003$) (см. табл. 1).

Полученные результаты не согласуются с данными исследования A. Vergatti et al., в котором подгруппа никогда не куривших участников показала меньшую распространенность рентгенологических признаков остеопороза и гиповитаминоза D по сравнению с активными и пассивными курильщиками ($p < 0,05$) [7]. Также в мета-анализе, проведенном Z. Cheraghi et al., установлено, что у лиц, употребляющих 0,5–1 напиток в день, риск развития остеопороза в 1,38 раза выше в сравнении с группой людей, не употребляющих алкоголь [8]. Тем не менее в исследовании D.R. Baddoo et al., в котором участвовали 835 больных эпилепсией, длительно принимающих антиконвульсанты, не было обнаружено значимого влияния таких факторов, как курение и алкоголь, на МПКТ: $p(\chi^2)=0,83$, $p(\chi^2)=0,76$ соответственно [9]. Полученные противоречивые результаты различных исследований указывают на необходимость дальнейшего подробного изучения влияния табакокурения и употребления алкоголя на МПКТ у людей, длительно принимающих ПЭП и здоровых добровольцев.

Двигательная активность

При оценке ДА по опроснику ОДА 23+ установлено, что у пациентов с низким и очень низким уровнем ДА отмечается более существенное снижение МПКТ по сравнению с участниками, поддерживающими более активный образ жизни. Из 11 больных с очень низкой ДА у 10 (91%) выявлены изменения МПКТ до уровня остеопении и остеопороза. Среди 36 пациентов с высоким уровнем ДА лишь 8 человек (22%) имели снижение МПКТ. Установлены достоверные различия ($p(\chi^2) < 0,001$, $p=0,017$ при сравнении подгрупп с высокой и низкой ДА, $p=0,002$ при сравнении подгрупп с высокой и очень низкой ДА), указывающие на существенную зависимость между уровнем ДА и изменением МПКТ (см. табл. 1).

Вероятно, полученные результаты связаны с преобладанием высокой ДА в группе ЗД. Средний уровень ДА

Таблица 1. Сравнительный анализ влияния риск-факторов остеопороза (табакокурение, употребление алкоголя, двигательная активность) на изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в группах больных эпилепсией (БЭ) и здоровых добровольцев (ЗД)

Table 1. Comparatively analyzed effect of osteoporosis risk factors (smoking, alcohol consumption, motor activity) on bone mineral density (BMD) changes in epilepsy patients (EPs) and healthy participants (HPs)

Группа / Group	Категория / Category	МПКТ, n (%) / BMD, n (%)			p (χ ²)
		Норма / Normal range	Остеопения / Osteopenia	Остеопороз / Osteoporosis	
Табакокурение / Smoking					
БЭ / EPs	Курит / Yes	21 (60,0)	9 (25,7)	5 (14,3)	0,554
	Не курит / No	32 (49,2)	23 (35,4)	10 (15,4)	
ЗД / HPs	Курит / Yes	5 (31,2)	7 (43,8)	4 (25,0)	0,141
	Не курит / No	24 (57,1)	14 (33,3)	4 (9,5)	
Употребление алкоголя / Alcohol consumption					
БЭ / EPs	Не употребляет / No	36 (67,9)	26 (81,2)	12 (80)	0,406
	<3 раз в неделю / <3 times a week	6 (11,3)	1 (3,1)	0 (0,0)	
	≥3 раз в неделю / ≥3 times a week	11 (20,8)	5 (15,6)	3 (20,0)	
ЗД / HPs	Не употребляет / No	24 (82,0)	9 (42,9)	1 (12,5)	0,003*
	<3 раз в неделю / <3 times a week	1 (3,4)	3 (14,3)	2 (25,0)	
	≥3 раз в неделю / ≥3 times a week	4 (13,8)	9 (42,9)	5 (62,5)	
Уровень двигательной активности / Motor activity level					
БЭ / EPs	Очень высокая / Very high	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001**
	Высокая / High	28 (77,8)	5 (13,9)	3 (8,3)	
	Умеренная / Moderate	20 (47,6)	18 (42,9)	4 (9,5)	
	Низкая / Low	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	
	Очень низкая / Very low	1 (9,1)	5 (45,5)	5 (45,5)	
ЗД / HPs	Очень высокая / Very high	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,120
	Высокая / High	19 (54,3)	13 (37,1)	3 (8,6)	
	Умеренная / Moderate	8 (40,0)	8 (40,0)	4 (20,0)	
	Низкая / Low	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Очень низкая / Very low	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$). * $p(\chi^2) = 0,026$ при сравнении подгрупп нормы и остеопении; $p(\chi^2) = 0,002$ при сравнении подгрупп нормы и остеопороза. ** $p(\chi^2) = 0,017$ при сравнении подгрупп высокой и низкой двигательной активности; $p(\chi^2) = 0,002$ при сравнении подгрупп высокой и очень низкой двигательной активности.

Note. Significant differences ($p < 0,05$) are highlighted in bold. * $p(\chi^2) = 0,026$ while comparing normal and osteopenia subgroups; $p(\chi^2) = 0,002$ while comparing normal and osteoporosis subgroups. ** $p(\chi^2) = 0,017$ while comparing high and low physical activity subgroups; $p(\chi^2) = 0,002$ while comparing high and very low physical activity subgroups.

в данной группе составил 66 (54–78) баллов, что соответствует высокому уровню по ОДА 23+. Согласно отчету рабочей группы по спорту и эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги (МПЭЛ) (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) от 2016 г. пациентам с приступами часто не рекомендуют заниматься активными видами спорта из-за страха, чрезмерной опеки или недостаточной осведомленности [10]. Однако занятия физическими упражнениями и спортом способствуют улучшению общего состояния больных, включая повышение самооценки, социализацию и улучшение здоровья в долгосрочной перспективе [10, 11]. Исследование по оценке МПКТ у 500 женщин старше 40 лет также показали высокие шансы нормальной плотности костей при умеренной ($p = 0,053$) и высокой ($p < 0,001$) ДА [12]. Таким

образом, больные с уровнем ДА ниже умеренной в большей степени, чем пациенты с высокой ДА, подвержены снижению МПКТ. Возможно, это связано с тем, что механическое воздействие в виде сокращений мышц и силы тяжести тела на кости и суставные ткани приводит к активированию остеобластов, которые производят сигнальные молекулы, стимулирующие дифференцировку остеобластов [13, 14].

КТ-денситометрическое обследование / CT densitometry

Общая характеристика МПКТ в группах

Исследование МПКТ с использованием КТ-денситометрии показало, что в группе БЭ снижение костной

плотности наблюдалось у 47 (47%) пациентов, в т.ч. 32 (32%) участника имели КТ-признаки остеопении, 15 (15%) – КТ-признаки остеопороза. В группе ЗД изменения МПКТ выявлены у 29 участников (50%), из них КТ-остеопения отмечалась у 21 (36,2%) человека, КТ-остеопороз – у 8 (13,8%).

При сравнительном анализе частоты представленности КТ-изменений МПКТ в группах ЗД и БЭ установить значимых различий не удалось ($p(\chi^2)=0,863$). В исследовании, проведенном V. Chandrasekaran et al., участвовали 926 мужчин и 1070 женщин, из которых антиконвульсанты принимали 1,8% и 1,9% соответственно, и показано снижение МПКТ у участников, принимавших ПЭП [2]. В нашей работе статистически значимых различий в показателях МПКТ между исследуемыми группами не выявлено, что, вероятно, требует увеличения выборки участников с поправкой на воздействие риск-факторов.

Влияние длительности приема ПЭП на МПКТ

Проведена оценка изменений МПКТ в зависимости от длительности приема ПЭП в группе БЭ. Показано, что у пациентов с нормальной МПКТ средняя продолжительность приема антиконвульсантов составила 4 года, в то время как у больных со снижением МПКТ до уровня остеопении – 15 лет, а до уровня остеопороза – 10 лет (рис. 1). Установлено достоверно значимое снижение МПКТ до показателей остеопении и остеопороза у пациентов, принимавших ПЭП-терапию в течение более продолжительного периода ($p(H)<0,001$).

Проведен корреляционный анализ для изучения связи между снижением МПКТ и длительностью приема ПЭП-терапии. По шкале Чеддока выявлена значительная обратная корреляционная связь ($r=-0,626$, $p<0,001$) между уменьшением денситометрического показателя «Z-критерий L1/L2» и продолжительностью приема антиконвульсантов (рис. 2). Данный анализ также показал, что увеличение продолжительности приема ПЭП на 1 соответствует ожидаемому уменьшению показателя «Z-критерий» на 0,196. Полученные данные свидетель-

ствуют о высоком риске снижения МПКТ при более длительном приеме антиконвульсантов.

Влияние поколения ПЭП на МПКТ

Результаты КТ-денситометрии показали, что в подгруппе АК1 6 (15%) пациентов имели снижение МПКТ до уровня остеопороза, 15 (37 %) – до уровня остеопении, а в подгруппе АК2 8 (13,6%) обследуемых – до уровня остеопороза, 17 (28,8 %) – до уровня остеопении. При анализе связи между уровнями снижения МПКТ и поколением принимаемого ПЭП не было обнаружено статистически значимых различий ($p(\chi^2)=0,863$). Полученные данные могут свидетельствовать о негативном влиянии антиконвульсантов различных поколений на метаболизм

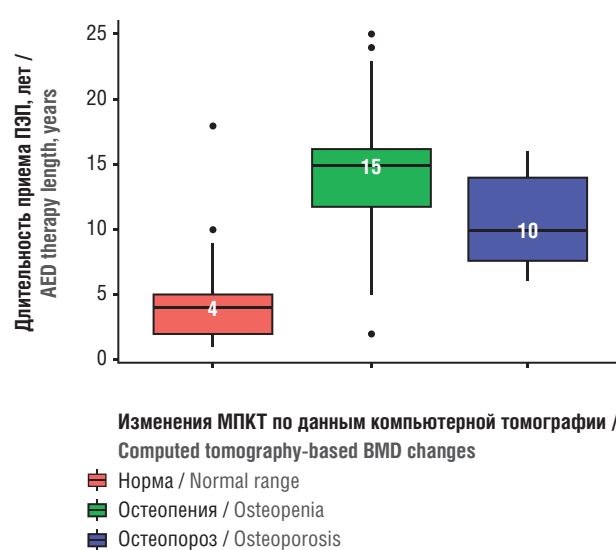


Рисунок 1. Анализ изменений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в зависимости от длительности приема противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Figure 1. Analysed bone mineral density (BMD) changes depending on antiepileptic drug (AED) therapy length

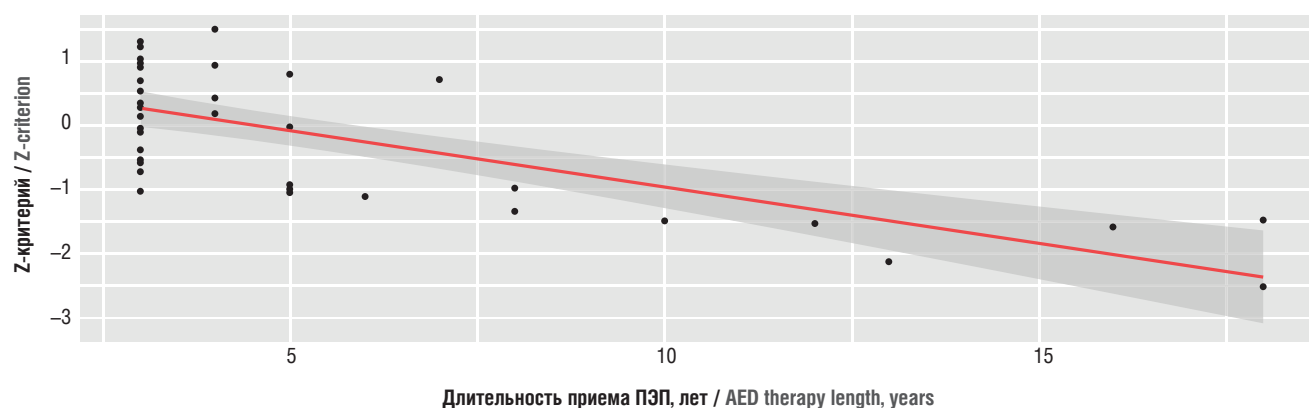


Рисунок 2. График регрессии, показывающий зависимость показателя «минеральная плотность костной ткани» (Z-критерий) от длительности приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) в группе больных эпилепсией

Figure 2. Regression graph showing a relation between bone mineral density (Z-criterion) on the duration of antiepileptic drug (AED) administration in epileptic patients

костной ткани. Возможно, проведение дополнительных исследований с привлечением большего числа пациентов и длительным периодом наблюдения позволит лучше понять, как ПЭП-терапия влияет на состояние костей.

Лабораторное исследование / Laboratory examination

Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей, влияющих на минеральный обмен, в обеих группах исследования.

При сравнении средних величин показателей ионизированного кальция, свободного тироксина и пролактина выявлены статистически значимые различия между группами БЭ и ЗД ($p(U)=0,044$, $p(U)=0,001$, $p(U)=0,003$ соответственно), что может указывать на преобладание

процессов остеорезорбции над остеогенезом в группе БЭ. Также получены значимые различия по уровню витамина D ($p(U)=0,040$) между группами БЭ и ЗД.

Результаты согласуются со многими исследованиями, в которых показано, что индукция системы цитохрома P450 печени (CYP450) ускоряет катаболизм витамина D в его полярные неактивные метаболиты и ослабляет его биологически активные формы [15, 16]. Это объясняет воздействие на костный метаболизм антиконвульсантов – индукторов системы цитохрома P450 печени. Однако механизмы воздействия последних и влияния ПЭП недостаточно изучены [16].

Другие лабораторные показатели не продемонстрировали статистически значимых различий между сравниваемыми группами (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей «микроэлементы» и «гормоны» в группах здоровых добровольцев (ЗД) и больных эпилепсией (БЭ)

Table 2. Comparison of “micronutrients” and “hormones” laboratory parameters in epilepsy patients (EPs) and healthy participants (HPs)

Показатель / Indicator	Группа / Group	n	Me [Q25; Q75]	p*
Ионизированный кальций, ммоль/л // Ionized calcium, mmol/l	БЭ / EPs	100	1,21 [1,19; 1,25]	0,044
	ЗД / HPs	58	1,23 [1,21; 1,26]	
Витамин D, нг/мл // Vitamin D, ng/ml	БЭ / EPs	100	20,229 [10,395; 28,495]	0,040
	ЗД / HPs	58	21,933 [16,826; 29,375]	
Общий кальций, ммоль/л // Total calcium, mmol/l	БЭ / EPs	100	2,48 [2,36; 2,58]	0,612
	ЗД / HPs	58	2,49 [2,42; 2,56]	
Фосфор, ммоль/л // Phosphorus, mmol/l	БЭ / EPs	100	1,07 [0,98; 1,19]	0,287
	ЗД / HPs	58	1,02 [0,93; 1,16]	
Трийодтиронин свободный, нмоль/л // Free triiodothyronine, nmol/l	БЭ / EPs	100	5,508 [5,002; 6,506]	0,853
	ЗД / HPs	58	5,913 [5,141; 6,285]	
Трийодтиронин общий, пмоль/л // Total triiodothyronine, pmol/l	БЭ / EPs	100	1,656 [1,279; 1,869]	0,078
	ЗД / HPs	58	1,731 [1,582; 1,899]	
Тироксин общий, пмоль/л // Total thyroxine, pmol/l	БЭ / EPs	100	86,500 [69,609; 113,181]	0,665
	ЗД / HPs	58	87,491 [78,704; 98,260]	
Тироксин свободный, нмоль/л // Free thyroxine, nmol/l	БЭ / EPs	100	15,331 [14,114; 17,028]	0,001
	ЗД / HPs	58	16,564 [15,514; 18,127]	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л // Thyroid stimulating hormone, mIU/l	БЭ / EPs	100	1,866 [1,268; 2,851]	0,903
	ЗД / HPs	58	1,841 [1,217; 3,125]	
Щелочная фосфатаза, ЕД/л // Alkaline phosphatase, U/l	БЭ / EPs	100	174 [139; 226]	0,828
	ЗД / HPs	58	169 [144; 226]	
Паратиреоидный гормон, пмоль/л // Parathyroid hormone, pmol/l	БЭ / EPs	100	49,178 [39,306; 65,130]	0,385
	ЗД / HPs	58	50,763 [41,861; 67,659]	
N-остеокальцин, нг/мл // N-osteocalcin, ng/ml	БЭ / EPs	100	11,179 [8,573; 16,937]	0,967
	ЗД / HPs	58	11,596 [9,303; 15,274]	
Пролактин, мМЕ/мл // Prolactin, mIU/ml	БЭ / EPs	100	454 [273; 596]	0,003
	ЗД / HPs	58	278 [179; 460]	

Примечание. * U – критерий Манна–Уитни. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p<0,05$).

Note. * Mann–Whitney U test. Significant differences ($p<0.05$) are highlighted in bold.

В группе ЗД медиана уровня пролактина составила 278 (179–460) мг/мл, а в группе БЭ – 454 (273–596) мг/мл. Повышение пролактина в крови у пациентов с эпилепсией может быть связано как с самими эпилептическими приступами, так и с принимаемыми антиконвульсантами [11, 17, 18]. Механизм, посредством которого эпилептические приступы способствуют гиперпролактинемии, полностью не изучен. Тем не менее считается, что это связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, впоследствии приводящей к увеличению уровня пролактина в крови [11, 18]. Результаты исследования Y. Panahi et al., проведенного на грызунах, показывают, что у крыс после хронических судорог в течение 10 нед наблюдается повышение уровня пролактина в сыворотке крови [19]. M.F. Wang исследовал 110 пациентов с эпилепсией и выявил, что концентрация пролактина, измеряемая до и после эпилептического приступа в сыворотке крови, была значительно повышена после судорог и достигала уровня, более чем в 5 раз превышающего исходный, у 59 пациентов [20].

Установленное в нашем исследовании снижение уровня свободного тироксина в крови у пациентов, длительно принимающих ПЭП, согласуется с данными метаанализа Y.X. Zhang et al., который включал 35 исследований и в общей сложности 997 пациентов. Данный анализ показал, что применение традиционных антиконвульсантов (карбамазепин и вальпроевая кислота) приводит к значительному снижению сывороточных уровней трийодтиронина, тироксина и повышению уровня тиреотропного гормона [21].

При оценке лабораторных показателей, влияющих на костный метаболизм, в зависимости от поколения принимаемого ПЭП статистически значимые различия получены по уровню пролактина. Средняя концентрация пролактина была достоверно выше среди пациентов, принимающих традиционные антиконвульсанты (AK1 – 478 (282–630) мг/мл, AK2 – 445 (266–544) мг/мл, $p(H)=0,01$). В работе W.S. Mohamed et al., включавшей 50 мужчин с эпилепсией, уровень пролактина также был значительно повышен в группе пациентов, принимавших вальпроевую кислоту, по сравнению с больными, получавшими левитирацетам [22]. Гиперпролактинемия, индуцированная вальпроатом, является результатом измененной регуляции ГАМК¹-ергических, норадренергических и серотонинергических нейронов, которые, в свою очередь, модулируют высвобождение дофамина [23].

Полученные данные могут быть рассмотрены в качестве дальнейшего вектора исследования влияния различных поколений ПЭП на уровни пролактина в крови у пациентов с эпилепсией и нарушением МПКТ. По результатам метаанализа Y.X. Zhang et al. установлено значительное снижение свободного тироксина в крови у больных, принимавших карбамазепин, фенитоин и вальпроевую кислоту, входящих в группу традиционных антиконвульсантов, по сравнению с группой приема ПЭП последней генерации [21]. В работе F.Y. Shih et al. с участием 298 пациентов, страдающих эпилепсией

и с отсутствием в анамнезе патологий щитовидной железы, авторы пришли к выводу, что применение карбамазепина является независимым фактором риска снижения уровня свободного тироксина в крови [24]. В нашем исследовании уровень тироксина также был значимо снижен у больных, принимающих и традиционные ПЭП, и препараты новой генерации, в сравнении с группой ЗД ($p(H)=0,018$ при сравнении группы ЗД с подгруппой БЭ, принимавшей ПЭП старого поколения; $p(H)=0,018$ при сравнении группы ЗД с подгруппой БЭ, принимавшей ПЭП нового поколения).

Результаты лабораторного исследования подтверждают, что одним из механизмов влияния антиконвульсантов на процессы костного обмена является их воздействие на гормональный обмен. Кроме того, эти наблюдения могут свидетельствовать о различных механизмах влияния ПЭП разных поколений на минеральный обмен, что указывает на необходимость более глубокого их изучения. Очевидно, что коррекция показателей МПКТ у людей, принимающих ПЭП различных генераций, должна основываться на их молекулярном воздействии.

Перспектива исследования / Research perspective

Представленные в статье данные являются промежуточными результатами научного проекта «Влияние антиконвульсантов на развитие остеопороза у больных эпилепсией» (2022–2024 гг). В настоящее время идет завершение набора участников исследования – 200 пациентов с эпилепсией и 100 относительно здоровых добровольцев с формированием сопоставимых групп по полу и возрасту.

В результате комплексного исследования пациентов с эпилепсией, длительно получающих антиконвульсанты, будут получены данные, отражающие состояние костной системы участников исследования, а также их рентгенологические, эндокринологические и метаболические показатели, параметры образа жизни, связанные с риском развития остеопороза. На основании полученных финальных данных будет создана модель оценки рисков развития остеопороза у пациентов, длительно принимающих терапию ПЭП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Промежуточные результаты исследования показали, что длительное применение антиконвульсантов оказывает негативное влияние на минеральный обмен у пациентов с эпилепсией. Таким образом, данная работа подчеркивает важность мониторинга МПКТ и маркеров костного метаболизма у больных, принимающих ПЭП, а также необходимость разработки индивидуализированных подходов к профилактике и лечению антиконвульсант-индуцированного остеопороза. Кроме того, требуется проведение углубленных многоцентровых лонгитюдных исследований для выявления более точных механизмов действия ПЭП на костную ткань.

¹ ГАМК – гаммааминомасляная кислота.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.07.2024 В доработанном виде: 30.08.2024 Принята к печати: 23.09.2024 Опубликована: 30.09.2024	Received: 20.07.2024 Revision received: 30.08.2024 Accepted: 23.09.2024 Published: 30.09.2024
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 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/)
Ограничения	Restrictions
Представленные данные являются промежуточным результатом научного проекта «Влияние антиконвульсантов на развитие остеопороза у больных эпилепсией». По возрасту и полу группы значимо различаются, что может иметь значение при анализе результатов и интерпретации результатов. На данном этапе влияние гендерного фактора как одного из факторов риска развития остеопороза не рассматривалось. Однако в финальном наборе исследования будут сформированы относительно равные группы по полу и возрасту: в каждую группу будут включены в равных пропорциях лица женского и мужского пола в двух возрастных категориях (молодой и средний возраст)	The presented data are an intermediate result of the scientific project "The effect of anticonvulsants on the development of osteoporosis in patients with epilepsy". The groups differ significantly in age and gender, which may be important when analyzing the results and interpreting the study data. At this stage, the influence of gender factor as one of the risk factors for osteoporosis was not considered. However, in the final set of the study, relatively equal groups by gender and age will be formed: each group will include equal proportions of females and males in two age categories (young and middle age)
Согласие пациентов	Patient consent
Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие	All study participants signed an informed voluntary consent
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проведено с соблюдением установленного протокола, стандартов надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и соответствующих нормативных требований. Одобрение на проведение научного исследования получено на заседании независимого этического комитета при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол заседания от 26 января 2023 г. № ЭК-И-1/23)	The study was conducted in compliance with the established protocol, standards of good clinical practice, the Helsinki Declaration of the World Medical Association, and relevant regulatory requirements. Approval for the scientific research was received at a meeting of the Independent Ethics Committee at Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol dated January 26, 2023 No. EC-I-1/23)
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Shen C., Chen F., Zhang Y., et al. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2014; 64: 246–53. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.018>.

2. Chandrasekaran V., Pasco J.A., Stuart A.L., et al. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; 22 (1): 172. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04042-w>.

3. Ecevit C., Aydoğan A., Kavaklı T., Altınöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol*. 2004; 31 (4): 279–82. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.021>.

4. Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П. и др. Оценка ми-

неральной плотности костной ткани у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии: пилотные данные. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57 (4): 75–89. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-859>.

[Sivakova N.A., Abramova I.V., Rybasova V.P., et al. Assessment of bone mineral density in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy: pilot data. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023; 57 (4): 75–89 (in Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-859>.]

5. Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П. и др. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии. Всерос-

- сийская научно-практическая конференция с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге», 16–17 марта 2023 года, Санкт-Петербург. Сборник тезисов. *Остеопороз и остеопатии*. 2023; 26 (1S): S46–7. <https://doi.org/10.14341/osteo2023261S>. [Sivakova N.A., Abramova I.V., Rybasova V.P., et al. Assessment of bone mineral density in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy. All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation “Days of Osteoporosis in Saint Petersburg”, March 16–17, 2023, St. Petersburg. Abstract book. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023; 26 (1S): S46–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/osteo2023261S>.]
6. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (1): 5–50. [Bubnova M.G., Aronov D.M. Methodic recommendations. Maintaining physical activity of those with limitations in health. *CardioSomatics*. 2016; 7 (1): 5–50 (in Russ.).]
 7. Vergatti A., Abate V., D’Elia L., et al. Smoking habits and osteoporosis in community-dwelling men subjected to dual-X-ray absorptiometry: a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest*. 2024 May 28. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02402-6>.
 8. Cheraghi Z., Doosti-Irani A., Almasi-Hashiani A., et al. The effect of alcohol on osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2019; 197: 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025>.
 9. Baddoo D.R., Mills A.A., Kullab R.B., et al. Metabolic bone disease in patients with epilepsy and the use of antiepileptic drugs – insight from a Danish cross-sectional study. *Seizure*. 2021; 86: 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.01.008>.
 10. Capovilla G., Kaufman K.R., Perucca E., et al. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57 (1): 6–12. <http://doi.org/10.1111/epi.13261>.
 11. Петров К.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Механизмы действия и безопасность физических упражнений у больных с эпилепсией (обзор). *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 6: 81–91. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-81-91>. [Petrov K.V., Petrova M.M., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Mechanisms of action and safety of exercise in patients with epilepsy (review). *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 6: 81–91 (in Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-81-91>.]
 12. Kopiczko A. Determinants of bone health in adults Polish women: the influence of physical activity, nutrition, sun exposure and biological factors. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0238127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238127>.
 13. Santos A., Bakker A.D., Zandieh-Doulabi B., et al. Pulsating fluid flow modulates gene expression of proteins involved in Wnt signaling pathways in osteocytes. *J Orthop Res*. 2009; 27 (10): 12807. <https://doi.org/10.1002/jor.20888>.
 14. Robling A.G., Turner C.H. Mechanical signaling for bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009; 19 (4): 319–38. <https://doi.org/10.1615/critrevukargeneexpr.v19.i4.50>.
 15. Донцева Е.А., Пилипенко П.И., Шнайдер Н.А. и др. Частота встречаемости антиконвульсант-индуцированного дефицита витамина D. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (3): 304–15. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117>. [Dontseva E.A., Pilipenko P.I., Shnayder N.A., et al. Prevalence of anticonvulsant-induced vitamin D deficiency. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (3): 304–15 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117>.]
 16. 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; 1S: 59–65. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-59-65>. [Zhidkova I.A., Kaznacheeva T.V., Demidova E.Y., Berseneva V.V. Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 1S: 59–65 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-59-65>.]
 17. Li Q., Zhang Z., Fang J. Hormonal changes in women with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024; 20: 373–88. <https://doi.org/10.2147/NDT.S453532>.
 18. Bauer J., Stefan H., Schrell U., et al. Neurophysiologic principles and clinical value of post-convulsive serum prolactin determination in epileptic seizure. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1989; 57 (11): 457–68 (in German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001142>.
 19. Panahi Y., Fathi E., Shafii M.A. The link between seizures and prolactin: a study on the effects of anticonvulsant medications on hyperprolactinemia in rats. *Epilepsy Res*. 2023; 196: 107206. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107206>.
 20. Wang M.F. Effect of seizures and antiepileptic drugs on prolactin secretions. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2002; 22 (8): 742–4.
 21. Zhang Y.X., Shen C.H., Lai Q.L., et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Seizure*. 2016; 35: 72–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.010>.
 22. Mohamed W.S., Nageeb R.S., Hashim N.A., Omran A.A. Effect of valproate versus levetiracetam monotherapy on reproductive functions in newly diagnosed epileptic males. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2019; 55 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0088-5>.
 23. Xiaotian X., Hengzhong Z., Yao X., et al. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013; 20 (11): 1492–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.11.028>.
 24. Shih F.Y., Chuang Y.C., Chuang M.J., et al. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. *Seizure*. 2017; 48: 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.011>.

Сведения об авторах / About the authors

Сивакова Наталья Александровна, к.м.н. / Natalia A. Sivakova, PhD – ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9930-0892>. WoS ResearcherID: I-7015-2018. eLibrary SPIN-code: 4309-8739. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com.

Абрамова Ирина Викторовна / Irina V. Abramova – ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-4102-0725>. eLibrary SPIN-code: 2232-0655.

Трухина Ирина Юрьевна / Irina Yu. Trukhina – ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-4721-1977>.

Рыбасова Варвара Павловна / Varvara P. Rybasova – ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-7692-7051>.

Касьянов Евгений Дмитриевич, к.м.н. / Evgeny D. Kasyanov, PhD – ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4658-2195>. Scopus Author ID: 57205549541. eLibrary SPIN-code: 4818-2523.

Лукина Лариса Викторовна, к.м.н. / Larisa V. Lukina, PhD – ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-7268>. Scopus Author ID: 16520904200. eLibrary SPIN-code: 4693-5577.

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н. / Vladimir A. Mikhailov, Dr. Sci. Med. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>. WoS ResearcherID: B-3272-2017. eLibrary SPIN-code: 5563-1009.

Мазо Галина Элевна, д.м.н. / Galina E. Mazo, Dr. Sci. Med. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>. Scopus Author ID: 6603942525. eLibrary SPIN-code: 1361-6333.