

Оценка минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии: пилотные данные

Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П., Большунова О.Д., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Хобейш М.А., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Насырова Р.Ф., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. В настоящее время доступно большое количество антиконвульсантов с благоприятным фармакологическим профилем и высокой безопасностью. Однако, при длительном приеме противоэпилептической терапии сохраняется риск развития лекарственно-индуцированных нежелательных явлений. Одним из наиболее неблагоприятных изменений костной ткани при приеме антиконвульсантов являются остеопоротические нарушения, при которых кости теряют свою плотность и становятся более хрупкими и подверженными переломам. Проблема снижения минеральной плотности костной ткани и частых переломов у пациентов с эпилепсией является важным и не в полной мере изученным вопросом, который значительно снижает качество жизни и сопряженным со значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию больных эпилепсией. Изучение взаимодействия между остеопорозом и эпилепсией имеет большое значение для разработки эффективных методов своевременной диагностики, лечения и профилактики нарушения костного метаболизма. В данной статье приведены пилотные результаты исследования, посвященное изучению влияния противоэпилептической терапии на минеральный обмен и плотность костной ткани. **Цель исследования:** оценить минеральную плотность костной ткани у взрослых пациентов с эпилепсией, длительно получающих противоэпилептическую терапию. **Материалы и методы.** Обследовано 38 взрослых пациентов с эпилепсией, длительно принимающие противоэпилептические препараты. Всем пациентам было проведено общеклиническое, неврологическое обследование и денситометрическое исследование с помощью количественной компьютерной томографии в трех точках (L1, L2 и шейки бедра). **Результаты.** Снижение минеральной плотности костной ткани выявлено у 34,2% пациентов. Из них, у 29% до степени остеопении, 5,2% — остеопороза. Изменение минеральной плотности наблюдалось при медиане продолжительности приема противоэпилептической терапии 8 лет. ROC-анализ показал, что при увеличении длительности приема антиконвульсантов статистически значимо снижается минеральная плотность костной ткани (S_{ROC} 0,929±0,052; 95% ДИ: 0,827–1,000). При корреляционном анализе выявлена заметная теснота связи ($\rho = -0,626$, $p < 0,001$) между минеральной плотностью костной ткани и продолжительностью противоэпилептической терапии. **Заключение.** Результаты исследования подтверждает влияние противоэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани. И показывают, что вероятность развития остеопении и остеопороза при более длительном приеме антиконвульсантов выше, чем в общей популяции. Изучение воздействия противоэпилептических препаратов на костный метаболизм имеет важное клиническое значение для эффективных стратегий назначения противоэпилептической терапии больным эпилепсией и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: эпилепсия, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, остеопения, денситометрия, антиконвульсанты.

Информация об авторах

Сивакова Наталия Александровна* — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Абрамова Ирина Викторовна — e-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>

Рыбасова Варвара Павловна — e-mail: varvara-rybasova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>

Большунова Ольга Дмитриевна — e-mail: olyabolshunova12@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-6731-5910>

Касьянов Евгений Дмитриевич — e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Рукавишников Григорий Викторович — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Автор, ответственный за переписку: Сивакова Наталия Александровна — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Corresponding author: Sivakova Natalia Aleksandrovna — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com

© Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П., Большунова О.Д., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Хобейш М.А., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Насырова Р.Ф., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.



Хобейш Мария Александровна — e-mail: mariakhobeysh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>

Сорокин Михаил Юрьевич — Сорокин Михаил Юрьевич — e-mail: m.sorokin@list; <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

Лукина Лариса Викторовна — e-mail: larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Ананьева Наталия Исаевна — e-mail: ananieva_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Насырова Регина Фаритовна — e-mail: reginaf@bekhterev.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Михайлов Владимир Алексеевич — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Мазо Галина Элевна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П., Большунова О.Д., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Хобейш М.А., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Насырова Р.Ф., Михайлов В.А., Мазо Г.Э. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии: пилотные данные. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:75-89. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-859>.

Конфликт интересов: В.А. Михайлов — заместитель главного редактора, Г.Э. Мазо — член редакционной коллегии.

Исследование проведено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 23-25-00104, <https://rscf.ru/project/23-25-00104/>

Assessment of bone mineral density in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy: pilot data

Natalia A. Sivakova, Irina V. Abramova, Varvara P. Rybasova, Olga D. Bolshunova, Evgeny D. Kasyanov, Grigory V. Rukavishnikov, Maria A. Khobeysh, Mikhail Yu. Sorokin, Larisa V. Lukina, Natalia I. Ananyeva, Regina F. Nasyrova, Vladimir A. Mikhailov, Galina E. Mazo

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

Research article

Summary. Currently, there are numerous anticonvulsants with a favorable pharmacological profile and high safety are available. However, there is still a risk of drug-induced adverse events during long-term administration of antiepileptic therapy. One of the most unfavorable changes in bone tissue associated with anticonvulsant use is osteoporotic disorders, which result in a loss of bone density, making the bones more fragile and prone to fractures. The problem of decreased bone mineral density and frequent fractures in patients with epilepsy is an important and understudied issue that significantly reduces quality of life and involves significant economic costs for the treatment and rehabilitation of epileptic patients. Studying the interaction between osteoporosis and epilepsy is of great importance for the development of effective methods for timely diagnosis, treatment and prevention of bone metabolism disorders. This article presents pilot results of a study to investigate the effect of antiepileptic therapy on mineral metabolism and bone density. **The aim** of the study: to evaluate bone mineral density in adult patients with epilepsy long-term receiving antiepileptic therapy. **Materials and methods.** Thirty-eight adult patients with epilepsy taking antiepileptic drugs for a long time were examined. All patients underwent general clinical, neurologic examination and densitometric study by quantitative computed tomography at three points (L1, L2 and femoral neck). **Results.** Decreased bone mineral density was found in 34.2% of the patients. Of them, 29% had osteopenia and 5.2% — osteoporosis. The change in mineral density was observed at a median duration of antiepileptic therapy of 8 years. ROC analysis showed that bone mineral density decreased statistically significantly with increasing duration of anticonvulsant therapy (SROC 0.929±0.052; 95% CI: 0.827-1.000). Correlation analysis revealed a markedly close association ($\rho = -0.626$, $p < 0.001$) between bone mineral density and duration of antiepileptic therapy. **Conclusion.** The results of the study confirm the effect of antiepileptic therapy on bone mineral density. And show that the probability of developing osteopenia and osteoporosis with longer duration of anticonvulsant therapy is higher than in the general population. The study of the effects of antiepileptic drugs on bone metabolism has important clinical implications for effective strategies for prescribing antiepileptic therapy in epileptic patients and requires further research.

Keywords: epilepsy, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia, densitometry, anticonvulsants.

Information about the authors:

Natalia A. Sivakova* — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Irina V. Abramova — e-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>

Varvara P. Rybasova — e-mail: varvara-rybasova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>

Olga D. Bolshunova — e-mail: olyabolshunova12@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-6731-5910>

Evgeny D. Kasyanov — e-mail: ohkasyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>
Grigory V. Rukavishnikov — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>
Maria A. Khobeysh — e-mail: mariakhobeysh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>
Mikhail Yu. Sorokin — e-mail: m.sorokin@list; <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>
Larisa V. Lukina — e-mail: larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>
Natalia I. Ananyeva — e-mail: ananieva_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>
Regina F. Nasyrova — e-mail: reginaf@bekhterev.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
Vladimir A. Mikhailov — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>
Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Sivakova NA, Abramova IV, Rybasova VP, Bolshunova OD, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Hobeish MA, Sorokin MYu, Lukina LV, Ananyeva NI, Nasyrova RF, Mikhailov VA, Mazo GE. 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. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-859>. (In Russ.)

Conflict of interest: Vladimir A. Mikhailov — deputy chief editor, Galina E. Mazo — member of editorial board.

Supported by Russian Science Foundation № 23-25-00104, <https://rscf.ru/en/project/23-25-00104/>

Эпилепсия — одно из распространенных психоневрологических заболеваний, которым страдают около 50 миллионов человек во всем мире [28]. Терапия противоэpileптическими препаратами (ПЭП) является основным лечением эпилепсии на протяжении длительного времени или пожизненно. В настоящее время доступно большое количество антиконвульсантов с благоприятным фармакологическим профилем и высокой безопасностью. Однако, при длительном приеме противоэpileптической терапии сохраняется риск развития лекарственно-индуцированных нежелательных явлений [1]. Одна из проблем длительного применения антиконвульсантов заключается в их влиянии на минеральный обмен и плотность костной ткани. Большинство нарушений костной ткани остаются субклиническими в течение длительного времени и могут потребоваться годы, чтобы проявиться клинически [21], поэтому изучение метаболических нарушений, ассоциированных с противоэpileптической терапией, остается важным и актуальным направлением.

Одним из наиболее неблагоприятных изменений костной ткани являются остеопоротические нарушения, при которых кости теряют свою плотность и становятся более хрупкими и подверженными переломам [13].

Остеопороз — одно из серьезных осложнений, которые могут развиваться у пациентов с эпилепсией, в том числе, на фоне приема противоэpileптической терапии [10]. Частота переломов у пациентов при эпилепсии в 2-6 раз выше, чем в общей популяции [22]. Наиболее частой причиной переломов у больных эпилепсией является падения, ушибы и травматизация во время эpileптического приступа. Пациенты получают травмы головы, конечностей, мягких тканей спины и позвоночника, что обусловлено падением с высоты своего роста во время эpileптического приступа. Однако, некоторые исследования показывают, что примерно 2/3 падений у больных эпилепсией происходят в интериктальном периоде, и только одна треть напрямую связана с при-

ступами [11, 24]. Длительный прием ПЭП также может отрицательно влиять на обмен веществ и состоянии костной ткани, усиливать процесс разрушения костей и увеличивать риск переломов [10, 18]. Имеются данные о том, что прием антиконвульсантов первого и второго поколений (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты, карбамазепин) приводит к снижению минеральной плотности костной ткани и, как следствие, развитию остеопороза, повышенному риску травматизации костей и патологических переломов [14, 16, 17]. Некоторые ПЭП увеличивают выведение кальция из организма, что приводит к ухудшению минеральной плотности костей и повышению их хрупкости. Одним из возможных механизмов влияния противоэpileптической терапии на минеральный обмен, является агонистическое действие на глутаматергические и ГАМК-ергические нейротрансмиссии и/или вольтаж-зависимые кальциевые, натриевые и калиевые каналы, изменяя их нейровозбуждающее действие [19].

Другими возможными механизмами, связанными с ухудшением состояния костной ткани под действием ПЭП, могут быть нарушение всасывания кальция или снижение его доступности из-за дефицита кальцитонина, изменения уровня половых гормонов, индукции печеночных ферментов, снижение ответа на паратиреоидный гормон или гиперпаратиреоз [23]. В мета-анализе, проведенном группой ученых Shen C. et al., изучалась связь между применением ПЭП и риском переломов. В исследовании проанализированы данные 22 научных работ, которые соответствовали критериям включения, и 1 292 910 участников со средним возрастом 36-82 года (относительный риск (ОР)=1,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62-2,12). Результаты исследования свидетельствуют о значительной связи между применением антиконвульсантов и повышенным риском переломов. Также при анализе различных ПЭП было выявлено, что такие препараты, как фенитоин и вальпроаты, могут иметь более сильную связь с риском переломов по сравнению с другими антиконвульсанта-

ми [27]. В настоящее время отсутствуют научные данные о влиянии на костный метаболизм ПЭП новой генерации, таких как зонисамид, ламотриджин, лакозамид, леветирацетам, перампанел и др.

Важнейшим критерием в диагностике остеопении и остеопороза является оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ), которая определяется как индивидуальными генетическими особенностями, так и различными экзогенными факторами, такими как питание, физическая активность, табакокурение, злоупотребление алкоголем и прием лекарственных препаратов [6]. Для диагностики остеопороза используются преимущественно неинвазивные методы, которые легко выполнимы, безопасны и могут повторяться неоднократно у одного и того же пациента. К таким методам относятся рентгенографическое исследование, костная денситометрия, исследование лабораторных (биохимических и генетических) маркеров костного метаболизма. Каждый из этих методов занимает свою нишу в диагностике заболевания. С целью ранней диагностики остеопороза применяются различные технологии, объединенные под общим названием «костная денситометрия», с ее помощью можно определить минеральную плотность костной ткани, являющуюся главным критерием прочности кости.

Количественная компьютерная денситометрия (Quantitative Computed Tomography, QCT), позволяет измерять объемную плотность трабекулярной кости, как значение содержания кальция в миллиграммах и граммах на кубический сантиметр объема костной ткани без наложения кортикальной кости и других тканей. QCT позволяет измерять МПКТ в центральных отделах скелета: в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости. В этих участках происходят наиболее тяжелые переломы. Возможность проведения измерений в поперечном сечении, заложенная в QCT, позволяет выделить этот метод среди других, так как он дает возможность дифференцированно оценивать МПКТ в трабекулярной и кортикальной костной ткани, фиксируя истинные значения МПКТ в мг/см³ и г/см³ [5]. В отличие от рентгеновской денситометрии при QCT нет искажений МПКТ, связанных с тучностью пациента, а также вызванных сопутствующей патологией, например, обызвествлением стенки аорты или участками остеосклероза, развивающимися в результате дегенеративных заболеваний или переломов позвонков [4]. QCT позволяет более точно в ряде случаев (например, при выраженном спондилезе) определить МПКТ, а также дает возможность раздельно исследовать компактную и губчатую костную ткань тел позвонков, оценить структурные характеристики губчатой кости, а ведь остеопоротическая потеря костной ткани происходит в основном в губчатой кости [4].

Кроме того, с клинической точки зрения компьютерная денситометрия по сравнению со стандартной рентгеновской денситометрией имеет ряд преимуществ:

1) большая чувствительность к особенностям метаболизма костной ткани и меньшая зависимость от дегенеративных изменений, индекса массы тела;

2) достоверно лучшее выявление низкотравматических переломов;

3) лучший предиктор переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузе;

4) достоверная постановка диагноза остеопороз / остеопении и оценка риска перелома [15].

Проблема снижения МПКТ и частых переломов у пациентов с эпилепсией остается важным и не в полной мере изученным вопросом, который значительно снижает качество жизни и сопряженным со значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию больных эпилепсией. Изучение взаимодействия между остеопорозом и эпилепсией имеет большое значение для разработки эффективных методов своевременной диагностики, лечения и профилактики нарушения костного метаболизма.

Представленные результаты в статье, являются пилотными данными научного проекта «Влияние антиконвульсантов на развитие остеопороза у пациентов с эпилепсией» поддержанного РНФ № 23-25-00104, <https://rscf.ru/project/23-25-00104/>

Исследование проведено в соответствии с протоколом, стандартами GCP, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и нормативными требованиями. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение научного исследования одобрено на заседании Независимого этического комитета при ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Протокол заседания Независимого этического комитета № ЭК-И-1/23 от 26 января 2023 года.

Цель исследования: оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у больных эпилепсией, длительно получающих противосудорожную терапию.

Материалы и методы

Обследовано 38 взрослых пациентов с эпилепсией, проходившие стационарное, а также амбулаторное лечение в отделении лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Пациенты были включены в исследование согласно критериям включения / не-включения / исключения, представленные в Табл.1. Участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз эпилепсия верифицирован у всех включенных пациентов (на основании клинических, нейрофизиологических и нейрорадиологических данных), классифицирован и сформулирован в соответствии с рекомендациями международной противосудорожной лиги (ILAE) 2017 г. Пациенты принимали противосудорожную терапию не менее 12 месяцев.

Таблица 1. Критерии включения / невключения / исключения в исследование
Table 1. Inclusion / non-inclusion / exclusion criteria of the study

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1. Лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет.	1. Возраст пациентов до 18 лет включительно и старше 61 года;	1. Отказ от выполнения мероприятий предусмотренных протоколом/ отзыв согласия.
2. Стационарные и амбулаторные пациенты.	2. Отказ пациента или его законного исполнителя от участия в исследовании;	2. Выявленная беременность во время исследования.
3. Верифицированный диагноз эпилепсии (G40 по МКБ-10).	3. Наличие соматических или инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации;	3. Начало приёма по медицинским показаниям антидепрессантов, бензодиазепинов, кортикостероидов, гепарина, тиреоидных гормонов, метотрексата, ингибиторов протонной помпы и ингибиторов ароматазы.
4. Длительность заболевания не менее 12 месяцев.	4. Прием антидепрессантов, лития, кортикостероидов, высоких дозы гепарина, тиреоидных гормонов, метотрексата, ингибиторов протонной помпы и ингибиторов ароматазы в течение последних 6 месяцев;	
5. Подписанное добровольное информированное согласие.	5. Наличие установленного заболевания щитовидной и паращитовидной желез, гипофиза, а также наличие	
6. Применение антиконвульсантов «старого» поколения (барбитураты, бензодиазепины, вальпроевая кислота, карбамазепин). Длительность приема ПЭП не менее 12 месяцев.	6. Выявление в процессе первичного оценочного интервью мыслей суицидального характера или агрессивного поведения, требующих принятия немедленных мер медицинского характера.	
7. Применение антиконвульсантов «нового» поколения (ламотриджин, топирамат, левитирацетам, лакозамид, перампанел, бривирацетам). Длительность приема ПЭП не менее 12 месяцев.		
8. Для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.		
9. Способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании.		
10. Способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом.		

Всем пациентам было проведено общеклиническое, неврологическое обследование и денситометрическое исследование с помощью количественной компьютерной томографии в трех точках (на уровне тел позвонков L1, L2 и шейки бедра).

Общеклиническое обследование включало: тщательное изучение анамнеза и образа жизни исследуемых (уровень физической активности, ИМТ, особенности питания, табакокурение, гинекологический анамнез у женщин, наличие переломов в анамнезе), наличие эндокринологических и соматических заболеваний, оценка 10-летнего риска переломов по шкале FRAX (Fracture Risk

Assessment Tool) — оценка риска переломов, позволяющий подсчитать в процентах 10-летнюю вероятность костного перелома на основании комплексной оценки факторов риска и МПКТ, в едином электронном варианте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=22>. [9].

Неврологическое обследование: проводилась оценка неврологического статуса, уточнялся неврологический анамнез, анамнез заболевания, частота и типы приступов, длительность заболевания, длительность приема противоэпилептической терапии.

Денситометрическое обследование: оценка МПКТ с помощью компьютерной рентгеновской остеоденситометрии (QCT — Quantitative Computer tomography). Результаты денситометрического исследования оценивались по T- и Z- критериям. Сравнение с нормальной пиковой костной массой (T-критерий), т.е. с типичными значениями для того возраста, в котором минеральная плотность в данном участке скелета достигает максимума (для разных отделов скелета этот возраст может быть различным в пределах 20-35 лет); и сравнение с возрастной нормой (Z-критерий), т.е. с типичными значениями для данного возраста. Результат представляется в процентах к соответствующей норме, которая в этом случае принимается за 100 процентов и в единицах стандартных отклонений (SD). Критерии диагностики остеопороза и остеопении по T- и Z- критериям согласно ВОЗ представлены в Табл.2 [20].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наименьшему значению индекса Юдена.

Результаты

Общая группа участников исследования включала 15 (39.5%) мужчин и 23 (60.5%) женщин в

возрасте от 20 до 48 лет (SD 34 ± 7.36 года). Медиана длительности противоэpileптической терапии составила 4 года, при этом минимальный срок приема антиконвульсантов был 3 года, максимальный — 18 лет (Табл.3).

По результатам денситометрического обследования было выявлено 2 (5,3%) человека с признаками остеопороза в общей группе обследуемых. Оба пациента — женщины в возрасте 26 и 38 лет без дополнительных факторов риска в виде курения, дефицита массы тела, наследственных факторов. Также, по данным рентгеновской компьютерной остеоденситометрии выявлено 11 человек со снижением МПКТ до степени остеопении (Табл.4).

Постепенный процесс физиологической резорбции костной ткани происходит после 45 лет, что позволяет ожидать признаки снижения МПКТ в старшей возрастной группе [10]. В настоящем исследовании рассматривались возможные изменения МПКТ в зависимости от возраста пациентов, но в пределах возрастной группы 20-48 лет, т.е. у лиц не подверженных процессам физиологической остеорезорбции. Результаты исследования показали, что снижение МПКТ, по Z-критерию денситометрии, отмечалось при среднем возрасте $33,85 \pm 6,01$ лет. Нормальные значения МПКТ по Z-критерию наблюдались при среднем возрасте $34,08 \pm 8,09$ лет. При сопоставлении возраста в зависимости от показателя «снижение МПКТ», не удалось выявить статистически значимых различий ($p(t) = 0,928$) (Табл.5, Рис.1).

По представленным пилотным данным исследования не выявлено статистически значимой зависимости снижения МПКТ от возраста пациентов. Вероятно, это связано с возрастными особенностями группы, так как в исследование не вошли пациенты старше 50 лет и женщины в менопаузе, у которых имеются выше риски снижения МПКТ. Соответственно, возрастной фактор риска развития остеопороза в данном исследовании был исключен.

При анализе клинической картины эпилепсии у обследованных было выявлено, что у 20 (52,6%) пациентов имеются генерализованные судорожные приступы. Так как у пациентов с генерализованными тонико-клоническими судорогами риск получения травмы гораздо выше, чем у страдающих фокальными формами эпилепсии, были выделены две подгруппы пациентов. Первую подгруппу составили 20 человек с генерализованными судорожными приступами, из них 5 мужчин и 15 женщин. Во вторую подгруппу вошли 18 человек с фокальными эпилептическими приступами, из них 10 мужчин и 8 женщин. При сопоставлении данных денситометрии и полученных клинических сведений, выявлено, что в первой подгруппе пациентов снижение МПКТ выявлено у 7 (35%) человек, а во второй подгруппе снижение МПКТ зарегистрировано у 6 (33,3%) человек ($p(\phi) = 0,178$). Следует отметить, что переломы в анамнезе пациентов не носили характер «низкоэнергетических», что не позволяет в данном исследовании провести параллель между

Таблица 2. Денситометрические критерии диагностики остеопороза / остеопении (ВОЗ, 2008 год)
Table 2. Densitometric criteria for the diagnosis of osteoporosis/osteopenia (WHO, 2008)

Т / Z — критерии	Классификация
более -1 SD	Норма
-1 до -2.5 SD	Остеопения
-2.5 SD и менее	Остеопороз
-2.5 SD + перелом	Тяжелый остеопороз

Примечание: *SD — стандартное отклонение от среднего показателя костной массы в популяции.

Note: *SD is the standard deviation from the average bone mass in the population.

Таблица 3. Возраст пациентов и длительность приема ПЭП в общей выборке больных эпилепсией
Table 3: Age of patients and duration of AED administration in the total sample of epilepsy patients

Показатели	n	Средний показатель M $\pm$ SD / Me	95% ДИ Q ₁ —Q ₃	min	max
возраст (лет), M $\pm$ SD	38	34,00 $\pm$ 7,36	31,58—36,42	20,00	48,00
длительность приема ПЭП (лет), Me	38	4	3—6	3	18

Примечание: M $\pm$ SD- средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, Me — медиана, 95% ДИ — доверительный интервал, Q₁ — Q₃- нижний и верхний квартили — границы 95% доверительного интервала.

Note: M $\pm$ SD — arithmetic mean and standard deviation, Me — median, 95% CI — confidence interval, Q₁ — Q₃ — lower and upper quartiles — boundaries of the 95% confidence interval.

Таблица 4. Показатели остеоденситометрии у пациентов со снижением МПКТ
Table 4: Osteodensitometry parameters in patients with decreased BMD

Пациенты	МПКТ		Остеопения / Остеопороз
	Т-критерий	Z-критерий	
1.	-3,16	-2,96	Остеопороз
2.	-2,54	-2,53	Остеопороз
3.	-2,03	-1,93	Остеопения
4.	-1,97	-1,86	Остеопения
5.	-1,9	-1,8	Остеопения
6.	-1,83	-1,8	Остеопения
7.	-1,79	-1,65	Остеопения
8.	-1,48	-1,39	Остеопения
9.	-1,45	-1,3	Остеопения
10.	-1,4	-1,27	Остеопения
11.	-1,31	-1,27	Остеопения
12.	-1,3	-1,25	Остеопения
13.	-1,06	-1,19	Остеопения

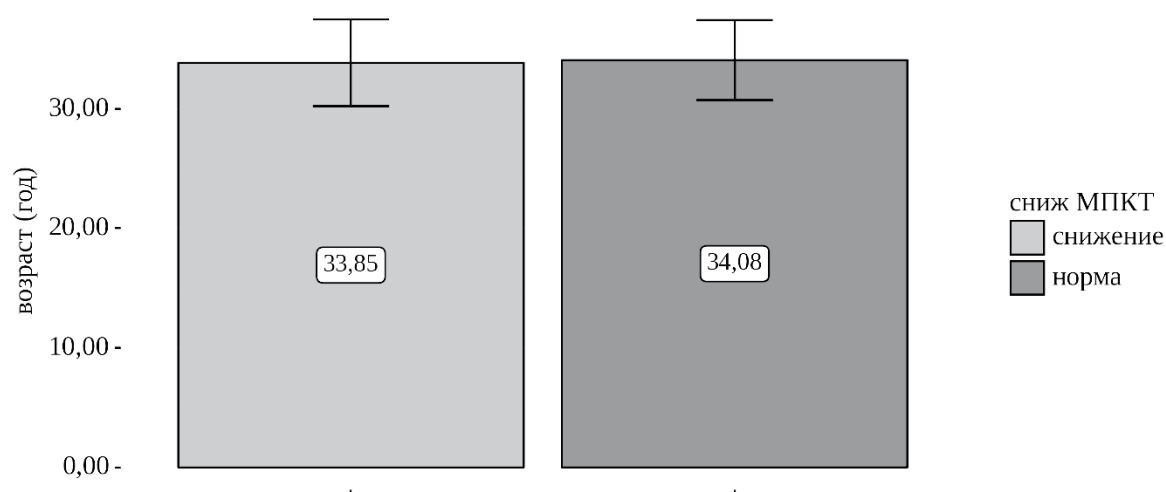


Рис 1. Анализ возраста и показателя «снижение МПКТ» в общей выборке исследуемых.
Fig. 1. Analysis of age and the index «decreased BMD» in the total sample of the studied subjects.

Таблица 5. Анализ возраста и показателя «МПКТ» в общей выборке исследуемых Table 5: Analysis of age and the index «BMD» in the total sample of studied subjects						
Показатель	Категории	n	возраст (год)		Критерий Стьюдента t	p
			M ± SD	95% ДИ		
МПКТ	снижение	13	33,85 ± 6,01	30,21 — 37,48	0,0517	0,928*
	норма	25	34,08 ± 8,09	30,74 — 37,42		

Примечание: M — средняя арифметическая величина; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

Note: M is the arithmetic mean; SD — standard deviation; CI — confidence interval.

Таблица 6. Факторы риска снижения МПКТ в общей выборке пациентов Table 6: Risk factors for decreased BMD in the total sample of patients			
Показатели	Категории	n	%
пол	мужчины	15	39,5
	женщины	23	60,5
курение	курит	21	55,3
	не курит	17	44,7
ИМТ	избыточная масса тела ИМТ > 25	16	42,1
	норма ИМТ = 18,5 — 25	20	52,6
	дефицит массы тела ИМТ < 18,5	2	5,3
переломы	имеется в анамнезе	11	28,9
	не было	27	71,1

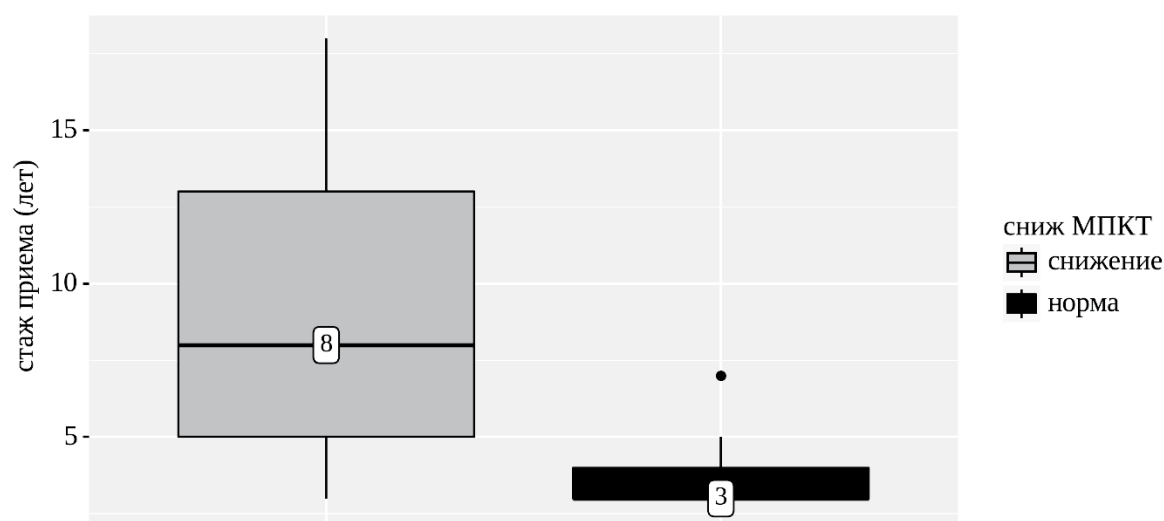


Рис. 2. Анализ зависимости показателя «снижение МПКТ» от длительности приема ПЭП (лет)
Fig. 2: Analysis of the dependence of the index «decreased BMD» on the duration of AED intake (years)

характером приступов и повышенным травматизмом лиц до 50 лет.

Был проведен анализ оценки зависимости между длительностью приема ПЭП и наличием переломов. Выделены две подгруппы: первую подгруппу составили 11 человек с переломами в анамнезе, вторая подгруппа включила 27 человек без переломов в анамнезе. При сопоставлении данных между длительностью принимаемой противоэпилептической терапии и наличием переломов, не удалось установить статистически значимых различий ($p(U) = 0,418$). Медиана длительности приема ПЭП составила 3 года в подгруппе пациентов с переломами в анамнезе и 4 года в группе — без переломов.

При оценке факторов риска, влияющие на минеральный обмен и костную резорбцию, было установлено, что в общей выборке обследуемых 55.3% имели дополнительный фактор риска в виде длительного табакокурения. Однако, зависимость снижения МПКТ от курения в данном исследовании также не была выявлена ($p(U) = 0,414$ (таб. 6). При оценке массы тела, как одного из фактора, влияющего на МПКТ, были получены следующие результаты: с избыточной массой тела (ИМТ > 25) было 16 (42.1%) человек, с нормальной массой тела — 20 (52.6%) исследуемых, у 2-х (5.3%) пациентов наблюдался дефицит массы тела (Табл.6). Следует отметить, что у обоих пациентов с дефицитом массы тела снижения МПКТ выявлено не было.

Оценка влияния длительности приема ПЭП на МПКТ

Был проведен анализ зависимости показателя «снижение МПКТ» от длительности приема противоэпилептической терапии. По данным остеоденситометрии были выделены подгруппы пациентов в зависимости от наличия изменения минеральной плотности костной ткани. Первую подгруппу

со снижением МПКТ составили 13 человек, вторую подгруппу без изменения МПКТ — 25 человек. При анализе данных было выявлено, что снижение МПКТ наблюдалось в подгруппе пациентов с медианой длительностью приема ПЭП 8 лет (min — 5; max — 13), в то время как в подгруппе пациентов с нормальной МПКТ медиана длительности противоэпилептической терапии составила 3 года (min — 3; max — 4) (Рис.2).

Согласно полученным данным, при сравнении показателя «снижение МПКТ» в зависимости от длительности приема ПЭП, были установлены статистически значимые различия ($p(t) < 0,001$). Что может свидетельствует о том, что при более длительном приеме противоэпилептической терапии повышается риск развития резорбции костной ткани.

Для оценки точности предсказания модели: вероятность развития снижения МПКТ в зависимости от длительности приема ПЭП, был проведен ROC-анализ. В результате которого была получена ROC-кривая, отражающая зависимость между изменением МПКТ и длительностью противоэпилептической терапии (см. рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила 0.929 ± 0.052 (95% ДИ: 0.827-1.000), что свидетельствует о высокой точности модели (рис. 3). Модель была статистически значима ($p < 0.001$), что указывает на ее способность прогнозировать развитие остеопороза у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов с высокой точностью.

При анализе специфичности и чувствительности модели было установлено, что пороговое значение показателя «длительность приема ПЭП», соответствующее максимальному значению индекса Юдена, составило 5 лет. Что позволяет ожидать нормальные показатели МПКТ при меньшей длительности приема ПЭП, т.е. менее 5 лет (Табл.7).

Норма прогнозировалась при значении показателя «длительность приема ПЭП» менее 5 лет.

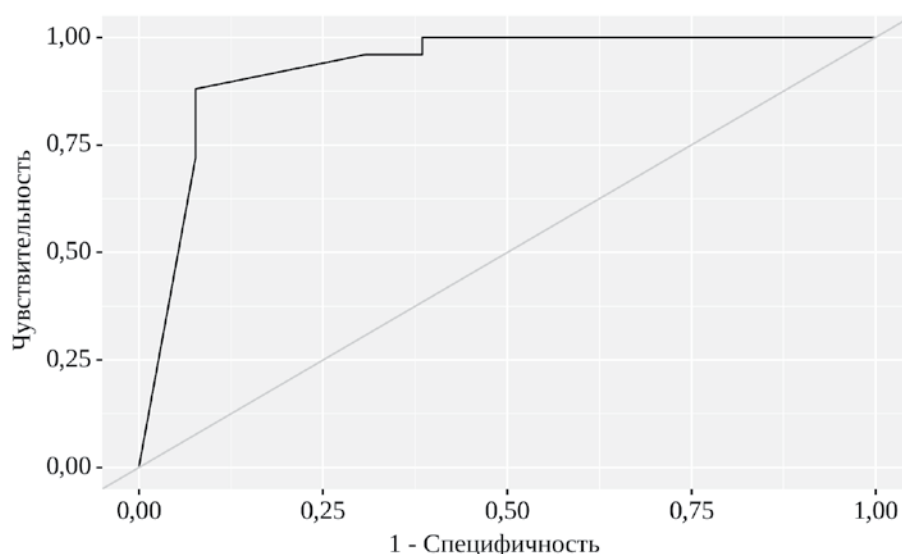


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость показателя «снижение МПКТ» от показателя «длительность приема ПЭП»

Fig. 3. ROC-curve characterizing the dependence of the indicator «decreased BMD» on the indicator «duration of AED intake»

Таблица 7. Пороговые значения показателя «длительность приема ПЭП»
Table 7. Threshold values of the indicator «duration of AED administration»

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
8	100,0	61,5	83,3	100,0
7	96,0	61,5	82,8	88,9
6	96,0	69,2	85,7	90,0
5	88,0	92,3	95,7	80,0
4	72,0	92,3	94,7	63,2

Примечание: PPV — Positive predictive value (Предсказательная ценность положительного результата: вероятность того, что заболевание присутствует, когда тест положительный); NPV — Negative predictive value (Предсказательная ценность отрицательного результата: вероятность того, что заболевание отсутствует, когда тест отрицательный).

Чувствительность данной модели составила 88%, а специфичность — 92,3% (Рис.4).

Результаты ROC-анализа показали, что при увеличении длительности приема ПЭП статистически значимо снижается показатель МПКТ. Данные результаты свидетельствуют о том, что длительность приема ПЭП отрицательно влияет на плотность костной ткани, и чем длительнее пациент принимает ПЭП, тем больше вероятность развития снижения МПКТ до остеопении и остеопороза.

Для оценки взаимосвязи между снижением МПКТ и длительностью противоэпилептической терапии, был выполнен корреляционный анализ. По шкале Чеддока была выявлена заметная теснота корреляционной связи ($r = -0,626$, $p < 0,001$) между показателем МПКТ, таким как Z-критерий, и продолжительностью приема ПЭП (Рис.5).

Наблюдаемая зависимость показателя «МПКТ» от показателя «длительность ПЭП» описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_Z = -0,196 \times X_{\text{стаж приема (лет)}} + 0,73$$

При увеличении показателя «длительность ПЭП» на 1 следует ожидать уменьшение Z-критерия (МПКТ) на 0,196. Полученная модель объясняет 52,0% наблюдаемой дисперсии показателя «МПКТ».

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительность получаемой противоэпилептической терапии негативно сказывается на МПКТ, что может приводить к развитию остеопении и, с течением времени, остеопороза.

Обсуждение

В данной статье представлены пилотные данные научного проекта, посвященного изучению факторов развития остеопороза у пациентов с эпилепсией и влияния противоэпилептической терапии на минеральный обмен и плотность

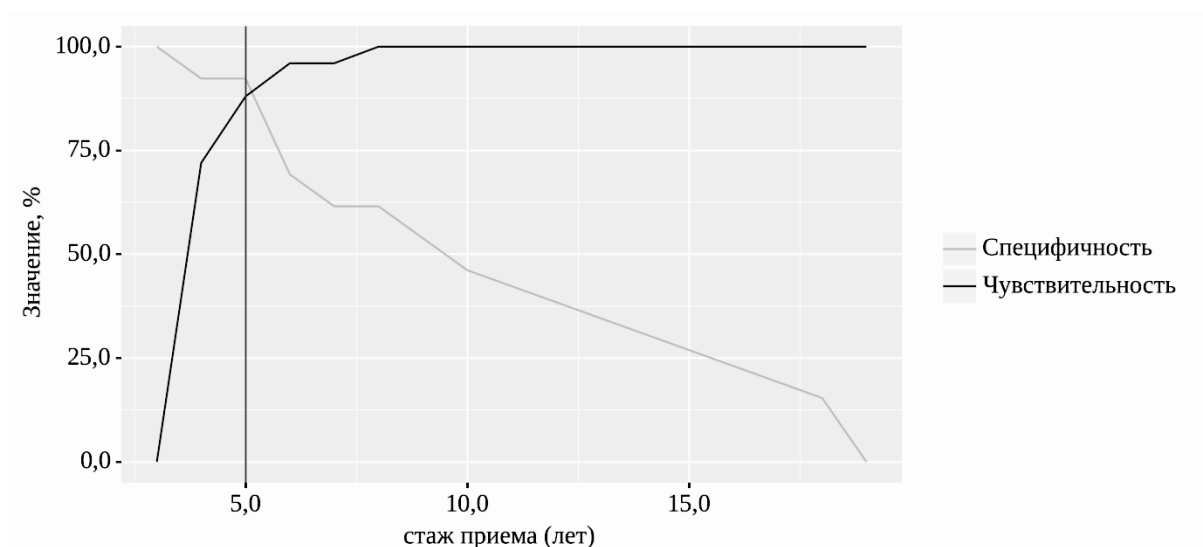


Рис. 4 — Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «длительность приема ПЭП»
 Fig. 4 — Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the indicator «duration of AED intake»

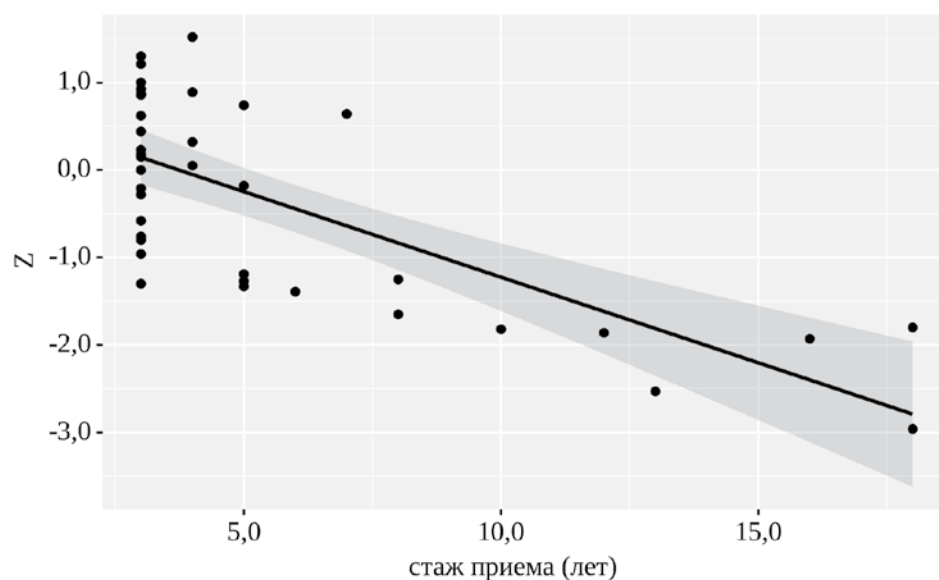


Рисунок 5. График регрессии, показывающий зависимость показателя «МПКТ» (Z-критерий) от показателя «длительность приема ПЭП» (года)
 Figure 5: Regression graph showing the dependence of the indicator «BMD» (Z-criterion) on the indicator «duration of AED intake» (years)

костной ткани. В исследовании были изучены факторы, которые, возможно, могут влиять на изменение костной ткани, а также оценена МПКТ с помощью компьютерной денситометрии у взрослых больных эпилепсией.

По полученным первичным данным был проведен анализ оценки влияния факторов риска развития остеопороза на МПКТ у 38 пациентов с эпилепсией. По результатам исследования не выявлено статистически значимых изменений МПКТ в зависимости от возраста и пола пациентов. Дан-

ные результаты, вероятно, связаны с тем, что в выборку не вошли пациенты старше 50 лет и женщины в пременопаузе, у которых имеются достоверно выше риски снижения МПКТ. Однако, в исследовании с большей выборкой, включившей 166 пациентов с эпилепсией и контрольную группу из 50 относительно здоровых человек, проведенного Селютиной Т.В. в диссертационной работе, было выявлено, что у мужчин, страдающих эпилепсией, более выражено снижение МПКТ, в сравнении с женщинами (). Следует отметить, что подобное

различие было выявлено преимущественно в возрастной группе от 17 до 29 лет.

По результатам анализа пилотных данных проведенного нами исследования также не выявлено статистически значимого воздействия на изменение МПКТ, таких факторов как, курение и дефицит массы тела. Однако, по данным клинических рекомендаций РФ «Остеопороз» от 2021 года, эти показатели выделены как факторы риска нарушения костного метаболизма и могут влиять на снижение МПКТ [1].

При оценке факторов, влияющих на снижение МПКТ было установлено, что на момент исследования у 11 (28,9%) человек были в анамнезе переломы конечностей. Однако, среди пациентов, имевших в анамнезе переломы, не было выявлено снижение МПКТ. Отсутствие подобной связи было ожидаемым, так как из анамнеза данных пациентов известно, что все переломы были получены на фоне взаимодействия с механическим травмирующим агентом (велосипед, машина, ролики) и никак не было связано с основным заболеванием. Также не было выявлено пациентов с патологическими переломами в анамнезе и травмами, полученными в результате падения во время эпилептических приступов или падения на фоне приема антиконвульсантов.

При анализе клинических особенностей, в настоящем исследовании не выявлено достоверных различий изменения костной ткани среди пациентов с генерализованными и фокальными формами эпилепсии. Снижение МПКТ наблюдалось в равной степени, как у больных с генерализованными, так и с фокальными типами приступов. В ранее проведенных исследованиях был выявлен акцент на тонико-клонических приступах только в контексте связи с повышенным риском переломов у пациентов с эпилепсией в результате травматизации [26].

При денситометрическом обследовании в общей группе пациентов с эпилепсией, было выявлено снижение МПКТ у 13 (34,2%) человек. Из них, у 11 (29%) исследуемых диагностирована остеопения, а 2 (5,2%) человека имели снижение до уровня остеопороза. Полученные нами результаты схожи с данными исследования Ю. Сато и соавторов [25], в котором оценивалась МПКТ в 3х группах сравнения: 40 пациентов принимающих вальпроевую кислоту, 40 пациентов — фенитоин и 40 человек без ПЭП. Снижение минеральной плотности составило 14% в группе пациентов с вальпроевой кислотой и 13% при приеме фенитоина. Среди пациентов, принимавших вальпроевую кислоту, у 23% Т-критерий был ниже -2,5 SD, что указывает на остеопороз, у 37% Т-показатель находился в диапазоне от -1 до -2,5 SD, что указывает на остеопению.

В настоящем исследовании было проанализировано влияние длительной противоэпилептической терапии на состояние минерального обмена и костного метаболизма. При анализе влияния длительности приема противоэпилептической терапии на МПКТ, было установлено, что мак-

симальный риск снижения плотности кости наблюдается у лиц, принимающих ПЭП в течение 8 лет и более. В то время как минимальный риск наблюдается у тех, кто принимает антиконвульсанты менее 3х лет. Полученные данные схожи с результатами исследования Заседателевой И.Ю. (2005), в котором выделяется среди факторов, отрицательно влияющих на минеральный обмен у больных эпилепсией, длительный стаж противоэпилептической терапии.

Полученные пилотные результаты нашего исследования свидетельствуют о достоверном влиянии длительности приема противоэпилептической терапии на метаболизм костной ткани. Была выявлена взаимосвязь между приемом ПЭП и снижением МПКТ у больных эпилепсией в возрасте 20–50 лет. Результаты ROC анализа показывают, что увеличение длительности приема ПЭП приводит к статистически значимому снижению МПКТ. Полученные данные свидетельствуют об отрицательном влиянии длительного приема ПЭП на костную ткань. То есть, согласно полученной модели, с каждым годом приема антиконвульсантов, показатель Z-критерия снижается, в среднем, на 0,196 SD. Чувствительность и специфичность полученной модели также подтверждают ее высокую точность в прогнозировании развития остеопороза на основе данных о длительности приема антиконвульсантов.

Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы. Все исследователи, оценивавшие влияние длительности терапии ПЭП на МПКТ, пришли к выводу о негативном влиянии длительности терапии на показатели минерального обмена [2, 7]. Так, в работе авторов Демидовой Е.Ю., Жидковой И.А., Казначеевой Т.В. проведено сравнение МПКТ у женщин, принимающих разные поколения антиконвульсантов [2]. При обследовании 3х групп из 56 женщин, которые принимали вальпроевую кислоту, карбамазепин и ПЭП новой генерации (ламотриджин, топирамат, левитирацетам), не было выявлено изменение МПКТ на фоне терапии антиконвульсантов нового поколения, но с оговоркой, о малом объеме исследованной выборки пациентов. Так же следует отметить, что по данным ранее проведенных исследований, которые изучали влияние ПЭП второго и третьего поколения на МПКТ недостаточно изучено, что представляет повышенный интерес в продолжении изучения данной темы.

Закключение

Пилотные результаты исследования продемонстрировали, что противоэпилептическая терапия имеет значимое влияние на изменение МПКТ. ROC-анализ показал, что при увеличении длительности приема антиконвульсантов статистически значимо снижается минеральная плотность костной ткани (S_{ROC} 0,929±0,052; 95% ДИ: 0,827–1,000). Пороговое значение продолжительности приема ПЭП, соответствующее максимальному значению индекса Юдена, составило 5 лет, что позволяет

ожидать изменение МПКТ при длительности приема антиконвульсантов более 5 лет. Корреляционный анализ также выявил заметную тесноту связи ($\rho = -0,626$, $p < 0,001$) между минеральной плотностью костной ткани и продолжительностью противоэпилептической терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительное применение противоэпилептической терапии может привести к таким негативным эффектам, как остеорезорбция и вероятности развития остеопении и остеопороза выше, чем в общей популяции. В заключение хочется обратить внимание на то, что знания о влиянии ПЭП на костный метаболизм могут значительно повысить качество жизни пациентов, длительно или пожизненно принимающих антиконвульсанты. Это подтверждает важность контроля продолжительности приема ПЭП и необходимость проведения регулярного

мониторинга костной ткани для предотвращения возможных негативных последствий. Так же необходимо оценить влияние на минеральный обмен антиконвульсантов последних генераций, которые находят все более широкое применение в клинической практике.

Ограничения

Данное исследование имеет ряд ограничений, таких как небольшой объем выборки пациентов, отсутствие группы контроля и результатов лабораторного исследования. В настоящее время исследование продолжается с расширением объема выборки, включением контрольной группы относительно здоровых доноров без приема антиконвульсантов, а также проведением клинических, лабораторных исследований и денситометрии.

Литература / References

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., Древал А.В., Дубовицкая Т.А., Дудинская Е.Н., Ершова О.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47.
Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, Dreval AV, Dubovitskaya TA, Dudinskaya EN, Ershova OB et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporoz i osteopatii. 2021;24(2):4-47. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/osteol2930>
2. 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;специальный выпуск 1:59-65.
Zhidkova IA, Kaznacheeva TV, Demidova EYu, Berseneva VV. Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients. Nevrologiya, neiropsihiatriya, psihosomatika. 2016;(Special Issue 1):59-65.
<http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-59-65> (In Russ.).
3. Заседателева И.Ю. Нарушения минерального обмена у больных эпилепсией. Ученые записки. 2005;12(1):43-44.
Zasedateleva IYu. Mineral metabolism disorders in patients with epilepsy. Uchenyye zapiski. 2005;12(1):43-44 (In Russ.).
4. Захаров И.С. Лучевая диагностика остеопороза — современное состояние проблемы. Политравма. 2015;1:69-73.
Zakharov IS. Imaging diagnosis of osteoporosis — current state of problems. Politravma. 2015;(1):69-73 (in Russ.).
5. Захаров И.С. Оценка согласованности результатов различных методов остеоденситометрии в диагностике остеопороза у женщин. Политравма. 2015;2:59-63.
Zakharov IS. Estimation of consistency of results of different methods of bone densitometry in diagnostics of osteoporosis in women. Politravma 2015;2:59-63. (in Russ.).
6. Мельниченко Г.А., Мамедова Е.О. Ятрогенные поражения скелета. Ожирение и метаболизм. Melnichenko GA, Mamedova EO. Iatrogenic lesions of the skeleton. Ozhirenie i metabolizm. 2016;13(2):41-47.
<https://doi.org/10.14341/OMET2016241-47>
7. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированный остеопороз. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(3):73-79.
Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced osteoporosis. Clinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(3):73-79 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-3-73-79>
8. Пашикова И.Г., Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г. Возрастные особенности минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков у взрослых мужчин. Вестник российской военной медицинской академии. 2015;1:111-114.
Pashkova IG, Gaivoronsky IV, Gaivoronskaya MG. Age peculiarities of bone mineral density of lumbar vertebrae in adult man. Vestnik rossijskoj voennoj medicinskoj akademii 2015;1(49):111-114 (In Russ.).
9. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Абирова Э.С. Метод оценки абсолютного риска остеопоротических переломов и его применение в клинической практике. Профилактическая медицина. 2015;18 (6):71-77.
Skrpnikova IA, Gur'ev AV, Abirova ES. Method for estimating of osteoporotic fracture absolute risk and

- its application in clinical practice. *Profilakticheskaya Medicina*. 2015;18(6):71--77. (In Russ.).
10. Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav.* 2004;5:296–300. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.02.005>
 11. Asadi-Pooya AA, Tomson T. A reappraisal of injuries and accidents in people with epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(2):182–187. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000900>
 12. Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure.* 2012;21:471–2. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.04.002>
 13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS et al.: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *EndocrPract.* 2016;22(4):1–42.
 14. Chandrasekaran V 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 Musculoskeletal Disorders.* 2021;22(1):1–7.
 15. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):123–62. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.010>
 16. Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, Schwartz AV, Hanlon JT, Nevitt MC. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1629–1637. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50453.x>
 17. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology.* 2004;62:2051–2057.
 18. Fulton JP. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. *National Osteoporosis Foundation. Med Health R I.* 1999;82:110–111.
 19. Johannessen Landmark C: Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS drugs.* 2008;22(1):27–47.
 20. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–650. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-e](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-e)
 21. Lee R. H., Lyles K. W., Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *The American journal of geriatric pharmacotherapy.* 2010;8(1):34–46.
 22. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004;5(2):S36–40. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.030>
 23. Pack AM: The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr.* 2003;3(3):91–95.
 24. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43:768–772. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.15801.x>
 25. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology.* 2001;14;57(3):445–449.
 26. Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chapple CL. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int.* 1999;9:91–97. <https://doi.org/10.1007/s001980050120>
 27. Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2014;64:246–253.
 28. Epilepsy. [who.int]. WHO; 2023 [Updated 9 February 2023; cited 1 August 2023]. Available: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

Сведения об авторах

Сивакова Наталия Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Абрамова Ирина Викторовна — лаборант-исследователь отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru

Рыбасова Варвара Павловна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: varvara-rybasova@mail.ru

Большунова Ольга Дмитриевна — лаборант-исследователь отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: olyabolshunova12@gmail.com

Касьянов Евгений Дмитриевич — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Рукавишников Григорий Викторович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Хобейш Мария Александровна — младший научный сотрудник отделения интегративной фармакопсихотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: mariakhobeysh@mail.ru

Сорокин Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интегративной фармакопсихотерапии психических расстройств, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: m.sorokin@list

Лукина Лариса Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: larisalu@yandex.ru

Ананьева Наталия Исаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Насырова Регина Фаритовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель института нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 08.09.2023

Received 08.09.2023

Принята в печать 10.11.2023

Accepted 10.11.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023