

<http://www.bulletennauki.com>

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ / MEDICAL SCIENCES

УДК 616-073.97

**КОМПЛЕКСНЫЙ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМОПАТИИ**

**COMPLEX STATISTICAL ANALYSIS CHANGES OF THE ELECTROCARDIOGRAM
AT NEUROLEPTIC CARDIOMYOPATHY**

©Волков В. П.

канд. мед. наук

Тверской центр судебных экспертиз

г. Тверь, Россия

patowolf@yandex.ru

©Volkov V.

MD

Tver center of judicial examinations

Tver, Russia

patowolf@yandex.ru

Аннотация. С помощью комплексного использования трех статистических методов изучены изменения электрокардиограммы, развивающиеся при нейролептической кардиомиопатии. Исследование позволяет дать объективную интегральную характеристику наблюдающихся электрофизиологических феноменов одновременно по трем позициям — лабильности, чувствительности и информативности.

Abstract. By means of complex use of three statistical methods the changes of the electrocardiogram developing at neuroleptic cardiomyopathy are studied. Research allows giving the objective integrated characteristic of the observed electrophysiological phenomena at the same time on three positions — lability, sensitivity and informational content.

Ключевые слова: нейролептической кардиомиопатия, параметры электрокардиограммы, комплексный статистический анализ.

Keywords: neuroleptic cardiomyopathy, electrocardiogram parameters, complex statistical analysis.

Побочное негативное кардиотоксическое действие антипсихотических (нейролептических) препаратов (АП) — достаточно известный факт [1, 2, 3]. Наиболее серьезным витально опасным его следствием является развитие нейролептической кардиомиопатии (НКМП) [1, 2, 4, 5, 6].

Ремоделирование сердца и глубокие структурные повреждения миокарда, происходящие при НКМП, вызывают разнообразные и существенные патологические сдвиги параметров электрокардиограммы (ЭКГ), отражающие появление определенных морфо-функциональных кардиальных нарушений [4, 7, 8, 9].

<http://www.bulletennauki.com>

Для клинической практики изучение изменения ЭКГ крайне важно, поскольку именно они являются одним из ранних признаков любой развивающейся сердечной патологии [10, 11, 12].

Однако вопрос о наблюдающихся при НКМП нарушениях ЭКГ изучен недостаточно. В этом направлении имеются лишь некоторые собственные публикации [4, 7, 8, 9, 13, 14, 15].

Главным инструментом проведенных нами исследований являлся математический метод оценки состояния ЭКГ, с помощью которого обнаружены статистически значимые различия в частоте выявления тех или иных электрофизиологических феноменов (ЭКГ-знаков) при развитии НКМП по сравнению с показателями ЭКГ пациентов без указанной патологии.

Вместе с тем современная доказательная медицина не может обходиться лишь констатацией наличия таких различий, так как сам по себе этот факт ничего не говорит об их величине [16]. Для оценки последней используются другие подходы, в частности вычисление такого индекса, как «размер эффекта» по J. Cohen (Cohen's d effect size) [17, 18, 19], который в количественном выражении определяет силу изучаемого воздействия.

Считается, что включение коэффициента Коэна (d') в инструмент математической обработки данных укрепляет строгость исследования и придает больший вес проведенному анализу, сделанным выводам и предложенным рекомендациям [20].

Более глубоко и объективно оценить итоги изучения обнаруженных патологических сдвигов ЭКГ позволяет также другой метод исследования — информационный анализ. Он устанавливает информативность (I_x) отдельного признака x , представленную в цифровом выражении и показывающую его диагностическую значимость среди прочих признаков [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

Наконец, весьма перспективно сопоставление данных, полученных в упомянутых исследованиях, для определения рейтинга ЭКГ-знаков, комплексно характеризующего каждый электрофизиологический феномен одновременно с различных сторон. Это важно для выявления наиболее диагностически весомых параметров ЭКГ, мониторинг которых может способствовать ранней диагностике НКМП. Однако подобных сведений в литературе нет.

Исходя из сказанного, представляет известный интерес определить, наряду с частотными характеристиками ЭКГ, силу влияния изменений миокарда, развивающихся при НКМП, на показатели ЭКГ, используя анализ динамики величин d' ; провести информационный анализ патологических сдвигов параметров ЭКГ; сравнить результаты всех исследований для выявления наиболее диагностически значимых ЭКГ-знаков. Именно это и явилось целью настоящей работы.

Материал и методы

Ретроспективно проанализировано 124 ЭКГ 37 больных шизофренией старше 40 лет (мужчин — 17, женщин — 10). Из них 12 пациентов, получавших антипсихотическую терапию (АПТ), но не имевших кардиальной патологии, составили группу сравнения (I), а у 25 наблюдалось манифестирование заболевания — группа наблюдения (II). По группам изучено соответственно 53 и 71 ЭКГ. Исследование проведено в пять этапов (А, В, С, D, E).

Этап А. В каждой их групп определялась частота (M_x) восьми патологических электрофизиологических параметров (ЭКГ-знаков). Один из них — скорректированный интервал QT (QTc), рассчитанный по формуле Н. С. Bazett [10, 11, 31]:

$$QTc = QT/\sqrt{RR} \quad (1)$$

<http://www.bulletennauki.com>

Этап В. В связи с тем, что M_x того или иного параметра не показывает в полной мере динамику изменений его выраженности, то есть уровень лабильности, нами введен такой выполняющий эту задачу показатель, как индекс различия (M_{Δ}), выраженный в процентах. Для нахождения M_{Δ} устанавливается прирост/убыль средних суммарных величин M_x в группе II по сравнению с группой I. При этом берутся абсолютные значения M_{Δ} без учета знака, так как последний показывает лишь вектор направленности изменений, а не их величину.

Этапы С и D. Расчет $d'S$ выполнен автоматически с помощью компьютерного калькулятора [32]. Информационный анализ проведен с использованием формулы С. Кульбака для относительных признаков [21, 25, 27, 28]:

$$I_{x1-x2} = 10 \lg (P_1/P_2) \cdot (P_1 - P_2) \quad (2),$$

где P_1 — относительная частота признака в верифицируемой группе, выраженная в долях единицы; P_2 — относительная частота признака в контрольной группе.

Этап E. В порядке возрастания построены ранговые ряды тех или иных признаков. Определено среднее значение (M_{p-z}) трех ранговых рядов (M_{Δ} , $d'S$ и I_x) изученных ЭКГ-знаков, и на этом основании рассчитан рейтинг (Rt) последних.

Для статистического обеспечения исследования использована компьютерная программа “Statistica 6,0” с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Патологические сдвиги показателей ЭКГ при НКМП отражают процессы изменений миокарда дистрофического, склеротического и компенсаторно-приспособительного характера [5, 7, 8]. Вкратце они таковы (Таблица, А) [4, 7, 8, 9, 15].

Этап А. Чаще всего при НКМП регистрируются различные аритмии, нарушения проводимости, удлинение интервала QTс, диффузные мышечные изменения. Однако частота нарушений ритма, хотя и значительно преобладает над таковой остальных ЭКГ-знаков, статистически не отличается от наблюдаемой в группе сравнения. Другими словами, аритмия, преимущественно синусовая тахикардия, является постоянным следствием приема АП и наблюдается независимо от наличия НКМП. Этот факт находит свое подтверждение в литературе [1, 33, 34].

Этап В. Ранжирование M_{Δ} в порядке возрастания дает такую картину (Таблица, В):

1. нарушения ритма,
2. гипертрофия левого желудочка,
3. отклонение ЭОС влево,
4. удлинение интервала QTс,
5. снижение электрической активности миокарда,
6. нарушения проводимости,
7. перегрузка правых отделов,
8. диффузные мышечные изменения.

<http://www.bulletennauki.com>

Этан С. Более углубленный анализ выявленных патологических сдвигов с использованием определения $d'S$ позволяет отметить следующее (Таблица, С).

Из 8 полученных показателей $d'S$ два (25,0%) свидетельствуют об отсутствии какого-либо эффекта, оказываемого наличием НКМП на частоту появления тех или иных ЭКГ-знаков ($d'S$ представлен отрицательным числом или менее 0,2). Это касается частоты нарушений ритма и гипертрофии левого желудочка. При этом нет статистически значимых различий в уровне частоты именно этих ЭКГ-знаков сравниваемых выборок.

Таблица.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЭКГ при НКМП

ЭКГ-знаки									
		Нар. ритма	Удл. инт. QTс	Нар. пров.	Диф. мыш. изм.	Пер. пр.от.	Гип. лев. жел.	Сниж. эл.ак. миоц.	Откл. ЭОС влево
A	Группа I	72,3 ±12,0	5,7 ±6,2	5,2 ±6,0	2,6 ±4,3	3,1 ±4,7	2,2 ±3,9	1,3 ±3,0	5,0 ±5,9
	Группа II	67,6 ±10,9	35,2 ±11,1*	50,7 ±11,6*	32,4 ±10,9*	31,0 ±10,8*	7,0 ±5,9	8,5 ±6,5*	19,7 ±9,3*
B	M_{Δ}	6,5	517,5	875,0	1146,1	900,0	218,2	553,8	294,0
	Ранг M_{Δ}	1	4	6	8	7	2	5	3
C	$d'S$	-0,095	0,635	0,941	0,663	0,624	0,192	0,267	0,374
	Ранг $d'S$	1	6	8	7	5	2	3	4
D	I_x	—	233,25	449,99	326,48	27,90	—	58,71	87,54
	Ранг I_x	1,5	6	8	7	3	1,5	4	5
E	M_{p-e}	1,17	5,33	7,33	7,33	5,0	1,83	4,0	4,0
	Rt	1	6	7,5	7,5	5	2	3,5	3,5

Примечание: A...E — этапы исследования;

* — статистически значимые различия между группами.

Малая величина «размера эффекта» выявлена дважды (25,0%), средняя — трижды (37,5%), большая — всего один раз (12,5%).

<http://www.bulletennauki.com>

В соответствии со значением $d'S$ все ЭКГ–знаки можно ранжировать по возрастающей в следующей последовательности:

1. нарушения ритма,
2. гипертрофия левого желудочка,
3. снижение электрической активности миокарда,
4. отклонение ЭОС влево,
5. перегрузка правых отделов,
6. удлинение интервала QTc,
7. диффузные мышечные изменения,
8. нарушения проводимости.

Необходимо отметить, что сила изучаемого воздействия, определяемая величиной $d'S$, зависит как от патогенных свойств повреждающих факторов, так и от резистентности объектов-мишеней. При этом главное значение имеет именно последняя, так как свойства вредоносных агентов обычно являются постоянными. Поэтому значения $d'S$ характеризует не столько силу самого воздействия того или иного патогенного фактора, сколько степень индивидуальной чувствительности к нему атакуемых объектов.

Таким образом, ранжированные значения $d'S$ в нашем исследовании показывают степень чувствительности изучаемых ЭКГ–знаков к негативному кардиотоксическому действию АП, реализующемуся в развитие НКМП. При этом наиболее чувствительны ЭКГ–знаки, имеющие наивысший ранг.

Этап D. Информационный анализ изученных ЭКГ–знаков (Таблица, D) показал достаточно высокие уровни I_x у шести пар сравниваемых признаков (75,0%).

Дважды I_x нельзя было рассчитать в связи со статистически незначимыми различиями показателей в группах I и II. Это касается таких параметров ЭКГ, как нарушения ритма и гипертрофия левого желудочка.

По нарастающему уровню I_x можно ранжировать ЭКГ–знаки, выявленные при НКМП, в таком порядке:

1. нарушения ритма
2. гипертрофия левого желудочка,
3. перегрузка правых отделов,
4. снижение электрической активности миокарда,
5. отклонение ЭОС влево,
6. удлинения интервала QTc,
7. диффузные мышечные изменения
8. нарушения проводимости.

Этап E. Завершают исследование расчет среднего значения (M_{p-2}) трех ранговых рядов (M_d , $d'S$ и I_x) изученных ЭКГ–знаков и определение рейтинга (Rt) последних (Таблица, E). Этот интегральный показатель, комплексно характеризующий каждый электрофизиологический феномен, наблюдающийся при развитии НКМП, одновременно по трем различным параметрам (лабильность, чувствительность и информативность), наиболее высок у таких ЭКГ–знаков, как нарушения проводимости и диффузные мышечные изменения (на равных), а также удлинение интервала QTc.

<http://www.bulletennauki.com>

Заключение

Комплексное использование трех статистических методов изучения изменений ЭКГ, наблюдающихся при НКМП, позволяет дать объективную интегральную характеристику последних одновременно по трем позициям — лабильности, чувствительности и информативности.

Результаты исследования показывают, что максимально лабильными, но в то же время чувствительными и информативными, признаками повреждений миокарда, развивающихся при клинической манифестации заболевания, являются такие ЭКГ-знаки, как нарушения проводимости, диффузные мышечные изменения и удлинение интервала QTc.

Появление указанных патологических сдвигов на ЭКГ при проведении АПТ требует пристального внимания и проведения дополнительного обследования пациентов с целью исключения развивающейся тяжелой ятрогенной кардиальной патологии — НКМП.

Список литературы:

1. Волков В. П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. 2010. Т. 12, №2. С. 41–45.
2. Buckley N. A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. 2000. V. 23, no. 3, pp. 215–228.
3. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs // Hum. Psychopharmacol. 2008. V. 23, Suppl. 1. P. 3–14.
4. Волков В. П. Клиническая характеристика нейролептической кардиомиопатии // Актуальные проблемы терапевтической клиники: коллективная научная монография / под ред. В. П. Волкова. Новосибирск: СибАК, 2013. Гл. 4. С. 64–116.
5. Волков В. П. Морфологическая характеристика нейролептической кардиомиопатии // Актуальные вопросы патологической анатомии и судебной медицины: коллективная научная монография / под ред. В. П. Волкова. Новосибирск: СибАК, 2013. Гл. 3. С. 50–85.
6. Dilated cardiomyopathy: an unusual complication of clozapine therapy / В. Makhoul, I. Hochberg, S. Rispler et al. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med, 2008, v. 5, no. 9, pp. 566–570.
7. Волков В. П. К вопросу о кардиотоксичности нейролептиков: морфо-электрокардиографические параллели // Рац. фармакотер. в кардиол. 2012. Т. 8, № 3. С. 441–446.
8. Волков В. П. К морфогенезу нейролептической кардиомиопатии: морфометрические и электрокардиографические корреляции // Сиб. мед. журн. 2012. Т. 27. №4. С. 29–33.
9. Волков В. П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. 2011. №4. С. 27–30.
10. Лиманкина И. Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. СПб.: ИНКАРТ, 2009. 176 с.
11. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. М.: Мед. информ. аг-во, 1997. 528 с.
12. Шумаков В. И., Хубутя М. Ш., Ильинский И. М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2003. 448 с.
13. Волков В. П. О силе влияния морфогенетических изменений миокарда при нейролептической кардиомиопатии на показатели электрокардиограммы // VII международная научно-практическая конференция «Медицина» (Краснодар, 3 февраля 2016): материалы. Режим доступа: <http://www.apriori-nauka.ru/media/med/7-2016/-Volkov.pdf> (дата обращения 13.02.2016).
14. Волков В. П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. 2009. №8. С. 13–16.

<http://www.bulletennauki.com>

15. Волков В. П. Электрокардиографические проявления нейрорептической кардиомиопатии на этапах ее морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. 2012. Т. 10. Вып. 1. С. 13–15.
16. Шмуклер А. Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиат. психофармакотер. 2012. Т. 14. №5. С. 4–13.
17. Cohen J., Cohen P., West S. G. et al. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences. Mahwah, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 2003, 736 p.
18. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed., Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1988, 567 p.
19. Cohen J. The cost of dichotomization. *App. Psychol. Measurement*, 1983, v. 7, v. 3, pp. 249–253.
20. Hall S. How to calculate effect sizes. Режим доступа: http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html (дата обращения: 08.08.2014).
21. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.
22. Генкин А. А. Новая информационная технология анализа медицинских данных. Программный комплекс ОМИС. СПб.: Политехника, 1999. 191 с.
23. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 296 с.
24. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. 2-е изд. Л.: Медицина, 1973. 141 с.
25. Зубрицкий А. Н. Морфометрия легочного сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. М.: Медицина, 2000. 160 с.
26. Кактурский Л. В., Свищев А. В. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях // *Арх. пат.* 1982. №7. С. 78–79.
27. Копьева Т. Н., Кактурский Л. В. Определение диагностической информативности неспецифических морфологических признаков // *Арх. пат.* 1976. №12. С. 60–63.
28. Кульбак С. Теория информации и статистика / пер. с англ. М: Наука, 1967. 408 с.
29. Zubricky A. Informative analysis as a quantitative method. *Path. Res. Pract.* 1995, v. 191, no. 7–8, pp. 825–826.
30. Zubricky A. The application of informative analysis in clinical pathology. *Scripta periodica*, 2000, v. 3, no. 1, pp. 51–52.
31. Де Луна А. Б. Руководство по клинической ЭКГ / пер. с англ. М.: Медицина, 1993. 704 с.
32. Computation of effect sizes. Режим доступа: http://www.psychometrica.de/effect_size.html (дата обращения: 08.12.2015).
33. Данилов Д. С., Хохлова В. А., Лапина И. А. и др. Соматические побочные эффекты современной антипсихотической терапии: механизмы развития, клинические проявления, роль в ограничении эффективности лечения шизофрении и методы коррекции // *Рос. мед. вести.* 2008. Т. XIII, №3. С. 23–33.
34. Fowler N. O., McCall D., Chou T. C. et al. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am. J. Cardiol*, 1976, v. 37, no. 2, pp. 223–230.

References:

1. Volkov V. P. Kardiotoksichnost' fenotiazinovyh nejroleptikov (obzor literatury). *Psihiat. Psihofarmakoter*, 2010, T.12, no. 2, pp. 41–45.

<http://www.bulletennauki.com>

2. Buckley N. A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*, 2000, v. 23, no. 3, pp. 215–228.
3. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum. Psychopharmacol*, 2008, v. 23, Suppl. 1, pp. 3–14.
4. Volkov V. P. Klinicheskaja harakteristika nejrolepticheskoj kardiomiopatii. Aktual'nye problemy terapevticheskoj kliniki: kollektivnaja nauchnaja monografija / ed. V. P. Volkova. Novosibirsk, SibAK, 2013, pp. 64–116.
5. Volkov V. P. Morfologicheskaja harakteristika nejrolepticheskoj kardiomiopatii. Aktual'nye voprosy patologicheskoi anatomii i sudebnoj mediciny: kollektivnaja nauchnaja monografija / ed. V. P. Volkova. Novosibirsk, SibAK, 2013, pp. 50–85.
6. Makhoul B., Hochberg I., Rispler S. et al. Dilated cardiomyopathy: an unusual complication of clozapine therapy. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*, 2008, v. 5, no. 9, pp. 566–570.
7. Volkov V. P. K voprosu o kardiotsichnosti nejroleptikov: morfo–jelektrokardiograficheskie paralleli. *Rac. farmakoter. v kardiol*, 2012, v. 8, no. 3, pp. 441–446.
8. Volkov V. P. K morfogenezu nejrolepticheskoj kardiomiopatii: morfometricheskie i jelektrokardiograficheskie korrelyacii. *Sib. med. zhurn*, 2012, v. 27, no. 4, pp. 29–33.
9. Volkov V. P. Osobennosti jelektrokardiogrammy pri fenotiazinovoj kardiomiopatii. *Klin. med.* 2011, no. 4, pp. 27–30.
10. Limankina I. N. Jelektrokardiograficheskie fenomeny v psichiatricheskoj praktike. SPb.: INKART, 2009, 176 p.
11. Orlov V. N. Rukovodstvo po jelektrokardiografii. Moscow, Med. inform. ag–vo, 1997, 528 p.
12. Shumakov V. I., Hubutija M. Sh., Ilinskij I. M. Dilatacionnaja kardiomiopatija. Tver, Triada, 2003, 448 p.
13. Volkov V. P. O sile vlijanija morfogeneticheskikh izmenenij miokarda pri nejrolepticheskoj kardiomiopatii na pokazateli jelektrokardiogrammy. VII mezhdunar. nauch.–prakt. konf. “Medicina” (3 fevralja 2016, g. Krasnodar): materials. Available at: <http://www.apriori-nauka.ru/media/med/7-2016/-Volkov.pdf>, accessed 13.02.2016.
14. Volkov V. P. Fenotiazinovaja dilatacionnaja kardiomiopatija: nekotorye aspekty kliniki i morfologii. *Klin. Med*, 2009, no. 8, pp. 13–16.
15. Volkov V. P. Jelektrokardiograficheskie projavlenija nejrolepticheskoj kardiomiopatii na jetapah ee morfogeneza // *Verhnevolzhskij med. zhurn*. 2012. T. 10, vyp. 1. S. 13–15.
16. Shmukler A. B. Dokazatel'nye issledovanija v psichiatrii: analiz prakticheskoj znachimosti // *Psihiat. psihofarmakoter.* 2012. T. 14, № 5. S. 4–13.
17. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences / J. Cohen, P. Cohen, S.G. West [et al.]. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2003. 736 r.
18. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences – 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 567 r.
19. Cohen J. The cost of dichotomization // *App. Psychol. Measurement*. 1983. V. 7, N. 3. P. 249–253.
20. Hall S. How to calculate effect sizes [Jelektronnyj resurs]. Data obnovlenija: 17.04.2014. – URL: http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html (data obrashhenija: 08.08.2014).
21. Avtandilov G. G. Osnovy kolichestvennoj patologicheskoi anatomii. M.: Medicina, 2002. 240 s.
22. Genkin A. A. Novaja informacionnaja tehnologija analiza medicinskih dannyh. Programmnyj kompleks OMIS. SPb.: Politehnika, 1999. 191 s.

<http://www.bulletennauki.com>

23. Gubler E. V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh processov. L.: Medicina, 1978. 296 s.
24. Gubler E. V., Genkin A.A. Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovanijah. 2-e izd. L.: Medicina, 1973. 141 s.
25. Zubrickij A. N. Morfometrija legochnogo serdca pri hronicheskikh nespecificheskikh zabolevanijah legkih. M.: Medicina, 2000. 160 s.
26. Kakturskij L. V., Svishhev A. V. Opredelenie informativnosti razlichija srednih pokazatelej v morfometricheskikh issledovanijah // Arh. pat. 1982. № 7. S. 78–79.
27. Kop'eva T. N., Kakturskij L. V. Opredelenie diagnosticheskoy informativnosti nespecificheskikh morfologicheskikh priznakov // Arh. pat. 1976. № 12. S. 60–63.
28. Kul'bak S. Teorija informacii i statistika / per. s angl. M: Nauka, 1967. 408 s.
29. Zubricky A. Informative analysis as a quantitative method // Path. Res. Pract. 1995. V. 191, N. 7–8. P. 825–826.
30. Zubricky A. The application of informative analysis in clinical pathology // Scripta periodica. 2000. V. 3, N. 1. P.51–52.
31. De Luna A. B. Rukovodstvo po klinicheskoy JeKG / per. s angl. M.:Medicina, 1993. 704 s.
32. Computation of effect sizes [Elektronnyj resurs]. – URL: http://www.psychometrica.de/effect_size.html (data obrashhenija: 08.12.2015).
33. Somaticheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoy terapii: mehanizmy razvitija, klinicheskie projavlenija, rol' v ogranichenii jeffektivnosti lechenija shizofrenii i metody korrekcii / D. S. Danilov, V. A. Hohlova, I. A. Lapina [i dr.] // Ros. med. vesti. 2008. T. XIII, № 3. S. 23–33.
34. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs / N.O. Fowler, D. McCall, T.C. Chou [et al.] // Am. J. Cardiol. 1976. V. 37, N. 2. P. 223–230.

*Работа поступила в редакцию
19.03.2016 г.*

*Принята к публикации
21.03.2016 г.*