

<http://www.bulletennauki.com>

УДК 616-06

О СИЛЕ ВЛИЯНИЯ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЙ НА ПАТОМОРФОЛОГИЮ СЕРДЦА

ABOUT THE FORCE OF INFLUENCE OF COMORBID CURRENT OF NEUROLEPTIC AND ISCHEMIC CARDIOMYOPATHIES ON THE PATHOMORPHOLOGY OF A HEART

©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. Путем вычисления такого индекса, как «размер эффекта» по J. Cohen, определена сила влияния коморбидной патологии (развитие ишемической кардиомиопатии на фоне нейролептической) на морфометрические параметры сердца, характеризующие его состояние на разных уровнях организации. Установлено, что практически все изученные показатели оказываются чувствительными, хотя и в различной степени, к указанному неблагоприятному воздействию.

Abstract. By calculation of such index as “the effect size” on J. Cohen the force of influence of comorbid pathology (development of an ischemic cardiomyopathy against neuroleptic one) on the morphometric parameters of a heart characterizing his state at the different levels of the organization is determined. It is established that practically all studied indicators are sensitive, though in various degree, to the specified adverse effect.

Ключевые слова: нейролептическая и ишемическая кардиомиопатии, коморбидность, патоморфология, уровни исследования, морфометрия, «размер эффекта» по J. Cohen.

Keywords: neuroleptic and ischemic cardiomyopathies, comorbidity, pathomorphology, levels of research, morphometry, Cohen’s d effect size.

Побочное негативное кардиотоксическое действие практически всех антипсихотических (нейролептических) препаратов (АП) хорошо известно [9, 19, 20, 25, 27, 32]. Витально опасным следствием указанного эффекта АП является нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) [9, 17, 25, 27].

В связи с широким применением современных методов активной терапии как психической, так и соматической патологии значительно увеличилась продолжительность жизни больных шизофренией [5, 16]. Этот процесс ассоциируется с изменением структуры смертности при шизофрении, когда на первый план среди причин смерти вышла патология органов кровообращения [5].

<http://www.bulletennauki.com>

Влияние возрастных факторов на развитие у пациентов заболеваний сердца может реализовываться двумя основными путями. Во-первых, развитие атеросклероза коронарных артерий обуславливает появление клиники ишемической кардиомиопатии (ИКМП) [4, 21, 22, 34]. Во-вторых, увеличение продолжительности жизни пациентов приводит к существенному удлинению периода повреждающего кардиотоксического воздействия на миокард АП.

Как правило, ИКМП, во многом связанная с возрастным фактором, развивается на фоне уже имеющейся НКМП, так как шизофрения обычно манифестирует в молодом возрасте [19], и прием АП начинается рано и продолжается практически пожизненно.

Таким образом, проблема коморбидности НКМП и ИКМП становится в настоящее время весьма актуальной [10].

Патоморфологическая картина обоих заболеваний на всех уровнях организации сердца (органном, тканевом и клеточном), не является специфической, но имеет определенные достаточно характерные особенности, выявленные объективными количественными методами исследования [6, 7, 10, 11, 13, 14]. В ряде наших работ освещены также морфологические аспекты коморбидной патологии [8, 10, 12].

При интерпретации итогов указанных исследований основным доказательным инструментом явилась математическая оценка наблюдаемых структурных сдвигов, выявляющая статистически значимые различия в частоте тех или иных морфологических признаков по сравнению с условной нормой.

Вместе с тем современная доказательная медицина не может обходиться лишь констатацией указанных фактов, так как, указывая лишь на наличие различий, они ничего не говорят об их величине [24]. Для оценки последней используются другие подходы, в частности вычисление такого индекса, как «размер эффекта» по J. Cohen (Cohen's d effect size) [26, 28, 29]. Этот показатель в количественном выражении определяет силу изучаемого воздействия и при оценке групповых различий рассчитывается как частное разницы между двумя средними сравниваемых групп и общего стандартного (среднего квадратичного) отклонения [24]. Принята следующая ориентировочная градация величины коэффициента Коэна (d'): незначительная – менее 0,20; малая — 0,20–0,49; средняя – 0,50–0,79; большая – 0,80 и выше [23, 24, 26, 28].

Важность применения d' в научных медико-биологических работах подчеркивают многие авторы [23, 24, 31, 33, 35]. Считается, что включение этого показателя в инструмент математической обработки данных укрепляет строгость исследования и придает больший вес проведенному анализу, сделанным выводам и предложенным рекомендациям [31].

Говоря о силе воздействия коморбидности обеих кардиомиопатий на морфологию сердца на разных уровнях его организации, можно полагать, что главное значение имеет устойчивость тех или иных структур к патогенному воздействию, так как оно одинаково для всех. Поэтому величина d' характеризует скорее не столько силу самого воздействия того или иного патогенного фактора, сколько степень индивидуальной чувствительности к нему структурных «мишеней».

Исходя из сказанного, целью настоящей работы является определение силы влияния коморбидного течения НКМП и ИКМП на количественные параметры сердца на разных уровнях его организации, используя анализ динамики величин d' .

Материал и методы

Исследованы две группы наблюдений, верифицированных на аутопсии: группа I — 50 умерших (мужчин — 30, женщин — 14; возраст 58–77 лет) с ИКМП (патологоанатомический диагноз — «Атеросклеротический кардиосклероз»); группа II — 27 умерших (мужчин — 11, женщин — 16; возраст 58–79 лет) с НКМП и выраженным коронарным атеросклерозом

<http://www.bulletennauki.com>

(коморбидная патология — НКМП плюс ИКМП). Органометрически сердце изучено во всех случаях, микроморфометрия миокарда проведена по группам соответственно в 35 и 23 наблюдениях.

Сначала изучены изменения сердца на макроскопическом (органным) уровне. Согласно собственному методу, разработанному для подобных исследований [15], на макроскопическом уровне анализировались следующие органометрические параметры сердца: масса (m), внешний объем без предсердий (V), коэффициент объема (K_o), коэффициент левого желудочка (K_l), масс-объемное отношение ($МОС$), индекс плотности миокарда ($ИПМ$).

Для гистологического исследования парафиновые срезы образцов из различных отделов левого желудочка сердца окрашивались гематоксилином и эозином. Соответствующие объекты изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Объем различных структур миокарда определялся методом точечного счета, замеры проводились с помощью окуляр-микрометра [1, 2, 3, 18]. Вычислялись такие показатели, как зона перикапиллярной диффузии ($ЗПД$), индекс Керногана ($ИК$), стромально-паренхиматозное отношение ($СПО$), частота интерстициального отека ($ЧИО$), удельный объем гипертрофированных ($УОГК$), атрофированных ($УОАК$) и дистрофичных ($УОДК$) кардиомиоцитов (КМЦ). Приведенные параметры характеризуют морфофункциональное состояние трех структурных компонентов миокарда: микроциркуляторного русла (МЦР) — $ЗПД$ и $ИК$; стромы или внеклеточного матрикса (ВКМ) — $СПО$ и $ЧИО$; сократительной паренхимы, то есть КМЦ — $УОГК$, $УОАК$ и $УОДК$.

Для статистического обеспечения исследования использована компьютерная программа “Statistica 6,0” с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$). Расчет $d'S$ проведен автоматически с помощью компьютерного калькулятора [30].

Результаты и обсуждение

Итоги исследования сердца на органном уровне (Таблица 1) позволяют отметить следующее.

Все органометрические параметры сердца при коморбидной патологии статистически значимо изменяются, хотя и в разной степени. При этом значения изученных показателей, исключая V , нарастают. Другими словами, при развитии ИКМП на фоне НКМП существенно увеличивается m сердца и объем желудочков (подъем K_o), причем с преобладанием расширения левого (нарастание K_l), что не характерно для изолированного течения обоих заболеваний НКМП [6, 7, 10, 11, 14].

Вместе с тем величина V , характеризующая внешний объем желудочков, снижается. Это происходит, нужно полагать, вследствие того, что при НКМП, предшествующей развитию на ее фоне ИКМП, резко выражены склеротические процессы в миокарде, повышающие его ригидность и в какой-то мере препятствующие значительной дилатации сердца, наблюдающейся при изолированной ИКМП [6, 7]. Данное предположение согласуется с таким фактом, как выраженное увеличение $ИПМ$ — показателя, косвенно отражающего прогрессирование патологических процессов, происходящих в ВКМ [15], что находит свое подтверждение при его микроскопическом исследовании.

<http://www.bulletennauki.com>

Таблица 1.

МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА И $d'S$ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

| Показатель \ Группа | m | V | K_o | K_l | $МОС$ | $ИПМ$ |
|---------------------|-------------|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| I | 362 ±11 | 181,0 ±7,2 | 41,1 ±1,0 | 40,9 ±0,6 | 2,0 ±0,05 | 6,15 ±0,18 |
| II | 379* ±12 | 169,9* ±8,2 | 45,5* ±1,0 | 43,5* ±0,6 | 2,23* ±0,07 | 6,95* ±0,22 |
| $d'S_{I-II}$ | 0,235 | -0,232 | 0,682 | 0,672 | 0,651 | 0,656 |
| Ранг | 2 | 1 | 6 | 5 | 3 | 4 |

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Чувствительность макроскопических параметров сердца к утяжелению патологии за счет неблагоприятного фона, созданного предсуществующей НКМП, в целом достаточно выражена. Лишь в двух случаях значения $d'S$ соответствуют незначительной и малой степени «размера эффекта», в четырех – средней. Примечательно, что подобное распределение относится соответственно к мерным признакам (m и V) и относительным. Ранжирование показателей в порядке возрастания полученных значений $d'S$ таково: $V, m, МОС, ИПМ, K_l, K_o$.

Морфометрическое изучение микроструктуры миокарда при развитии коморбидной патологии, результаты которого приведены в табл. 2, выявляет статистически значимые изменения всех количественных показателей. При этом подавляющее большинство из них увеличиваются, что отражает усиление микроциркуляторных нарушений, нарастание патологических процессов в ВКМ (прогрессирования миофиброза и интерстициального отека), а также расширение фракций атрофичных и дистрофичных КМЦ. Напротив, уменьшение величины УОГК документирует угнетение способности КМЦ к проявлению компенсаторно-приспособительных реакций в виде клеточной гипертрофии. Указанные патологические сдвиги со стороны КМЦ указывают на необратимость изменений сердечной мышцы и развитие миокардиальной дисфункции.

Таблица 2.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА И $d'S$ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

| Показатель \ Группа | МЦР | | ВКМ | | КМЦ | | |
|---------------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | ЗПД | ИК | СПО | ЧИО | УОГК | УОАК | УОДК |
| I | 277,2 ±68,3 | 1,71 ±0,18 | 60,2 ±4,9 | 62,5 ±5,1 | 23,6 ±4,2 | 38,9 ±5,1 | 28,1 ±4,4 |
| II | 388,4* ±82,2 | 1,97* ±0,16 | 70,7* ±5,1 | 70,2* ±4,9 | 16,2* ±4,1 | 46,7* ±5,3 | 34,9* ±5,0 |
| $d'S_{I-II}$ | 0,280 | 0,273 | 0,387 | 0,279 | -0,324 | 0,277 | 0,271 |
| Ранг | 6 | 3 | 7 | 5 | 1 | 4 | 2 |

Примечание: * — статистически значимые различия между группами.

<http://www.bulletennauki.com>

Определение «размера эффекта» коморбидности рассматриваемых заболеваний на структурные компоненты миокарда показывает, что все они обладают низкой чувствительностью. Причем такому показателю, как *УОГК*, присущ противоположный вектор направленности эффекта (значение $d'S$ представлено отрицательным числом).

Ранжирование по возрастающей величин $d'S$ позволяет расположить микроструктурные показатели миокарда в следующей последовательности: *УОГК*, *УОДК*, *ИК*, *УОАК*, *ЧИО*, *ЗПД*, *СПО*. Таким образом, при развитии ИКМП на фоне предшествующей НКМП прежде всего страдает ВКМ миокарда (средний ранг — 6,0). Затем следуют нарушения микорциркуляции (4,5) и изменения КМЦ (2,3), в которых резко усиливаются атрофические и дистрофически-дегенеративные изменения.

Заключение

Проведенное определение силы влияния («размера эффекта») коморбидного течения ИКМП и НКМП на структурные параметры сердца свидетельствует о том, что практически все изученные показатели независимо от уровня исследования оказываются чувствительными, хотя и в различной степени, к указанному неблагоприятному воздействию.

При этом на органном уровне наиболее чувствительны (в порядке возрастания) *ИПМ*, K_l и K_o , на тканевом и клеточном уровнях — это *ЧИО*, *ЗПД* и *СПО*.

Список литературы:

1. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М.: Медицина, 1980. 216 с.
2. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.
3. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина. 2002. 240 с.
4. Бойцов С. А., Глухов А. А., Ильинский И. М. Ишемическая кардиомиопатия (обзор литературы) // Вест. транспл. и искусств. органов. 1999. Т. 2, №99. С. 39–44.
5. Волков В. П. Естественные причины смерти больных шизофренией // Псих. здоровье. 2013. №12. С. 52–57.
6. Волков В. П. К морфогенезу ишемической кардиомиопатии: морфометрическое исследование // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XX междунар. науч.–практ. конф. (01 июля 2013 г.) Новосибирск: СибАК, 2013. С. 7–15.
7. Волков В. П. К морфологической характеристике ишемической кардиомиопатии // Вопросы медицины: теория и практика: материалы междунар. заочн. науч.–практ. конф. (03 декабря 2012 г.). Новосибирск: СибАК, 2012. С. 44–50.
8. Волков В.П. К сравнительной морфологии вторичных дилатационных кардиомиопатий // ЖСН. 2013. Т. 14, №4. С. 210–213.
9. Волков В. П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. 2010. Т.12, №2. С. 41–45.
10. 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.
11. Волков В. П. Морфологическая характеристика нейролептической кардиомиопатии // Врач. 2013. №5. С. 86–88.
12. Волков В. П. Морфологические аспекты коморбидности кардиальной патологии у больных шизофренией // Сиб. мед. журн. (Томск). 2013. Т. 28, № 4. С. 36–40.
13. Волков В. П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Рос. кардиол. журн. 2012. №3 (95). С. 68–73.

<http://www.bulletennauki.com>

14. Волков В. П. Морфологические особенности нейрорепитивной кардиомиопатии // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: международная заочная научная конференция (г. Челябинск, июнь 2012 г.). С.33–36.
15. Волков В. П. Новый метод органометрии сердца // Параклинические дисциплины: новые методы и диагностические возможности: коллективная монография / под ред. В.П. Волкова. Новосибирск: СибАК, 2014. Гл. 4. С. 78–100.
16. Волков В. П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении // Журн. неврол. психиат. 2009. Т. 109, №5. С. 14–19.
17. Волков В. П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. 2009. №8. С. 13–16.
18. Гуцол А. А., Кондратьев Б. Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. 136 с.
19. Джонс П. Б., Бакли П. Ф. Шизофрения: клин. руководство / пер. с англ. / под общ. ред. проф. С. Н. Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 192 с.
20. Дробижев М. Ю. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейрорепитива // Психиат. психофармакотер. 2004. Т. 6, №2. С. 13–17.
21. Осовская Н. Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению: лекция // Газета «Новости медицины и фармации» Кардиология (359) 2011 (тематический номер). [Электронный ресурс]. – URL:<http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-16858/article-16868/print.html> (дата обращения 11.10.2012).
22. Порсуков Э. А. Современные морфологические критерии внезапной сердечной смерти // Суд.-мед. эксперт. 2009. №4. С. 7–11.
23. Рубанович А. В. Биостатистика. 7. Введение в метаанализ [Электронный ресурс]. – URL: vigg.ru/fileadmin/user_upload/...ppt (дата обращения: 05.08.2014).
24. Шмуклер А. Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиат. психофармакотер. 2012. Т. 14, №5. С. 4–13.
25. Coulter D.M., Bate A., Meyboom R. H. B. et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. Br. Med. J, 2001, v. 322, pp. 1207–1209.
26. 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.
27. Buckley N. A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. Drug Saf. 2000, v. 23, pp. 215–228.
28. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 567 p.
29. Cohen J. The cost of dichotomization. App. Psychol. Measurement, 1983, v. 7, pp. 249–253.
30. Computation of effect sizes [Электронный ресурс]. URL: http://www.psychometrica.de/effect_size.html (дата обращения 08.12.2015).
31. Hall S. How to calculate effect sizes [Электронный ресурс]. Дата обновления: 17.04.2014. – URL: [Электронный ресурс]. – URL: http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html (дата обращения: 08.08.2014).
32. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. Hum. Psychopharmacol, 2008, v. 23, Suppl. 1, pp. 3–14.
33. Magnusson K. Interpreting Cohen's d effect size an interactive visualization, 2014, 3 февраля [Электронный ресурс]. URL: <http://rpsychologist.com/d3/cohend/> (дата обращения 08.08.2014).

<http://www.bulletennauki.com>

34. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 1996, v. 93, no. 5, pp. 841–842.

35. Rosenthal R. Parametric measures of effect size. *The handbook of research synthesis*. Ed. H. Copper, L. V. Hedges. New York, Russell Sage Foundation, 1994, pp. 231–244.

References:

1. Avtandilov G. G. *Vvedenie v kolichestvennuju patologicheskiju morfologiju*. M: Medicina, 1980. 216 p.
2. Avtandilov G. G. *Medicinskaja morfometrija: rukovodstvo*. M.: Medicina, 1990. 384 p.
3. Avtandilov G. G. *Osnovy kolichestvennoj patologicheskoy anatomii*. M.: Medicina. 2002. 240 p.
4. Bojcov S. A., Gluhov A. A., Il'inskij I. M. Ishemicheskaja kardiomiopatiya (obzor literatury) // *Vest. transl. i iskusstv. organov*. 1999. T. 2, № 99. P. 39–44.
5. Volkov V. P. Estestvennye prichiny smerti bol'nyh shizofreniej // *Psih. zdorov'e*. 2013. № 12. P. 52–57.
6. Volkov V. P. K morfogenezu ishemicheskoy kardiomiopatii: morfometricheskoe issledovanie // *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XX mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (01 ijulja 2013 g.)* Novosibirsk: SibAK, 2013. P. 7–15.
7. Volkov V. P. K morfologicheskoy harakteristike ishemicheskoy kardiomiopatii // *Voprosy mediciny: teorija i praktika: materialy mezhdunar. zaochn. nauch.-prakt. konf. (03 dekabrja 2012 g.)*. Novosibirsk: SibAK, 2012. P. 44–50.
8. Volkov V.P. K sravnitel'noj morfologii vtorichnyh dilatacionnyh kardiomiopatiy // *ZhSN*. 2013. T. 14, № 4. P. 210–213.
9. Volkov V. P. Kardiotoksichnost' fenotiazinovyh nejroleptikov (obzor literatury) // *Psihiat. psihofarmakoter*. 2010. T.12, № 2. P. 41–45.
10. Volkov V. P. Morfologicheskaja harakteristika nejrolepticheskoy kardiomiopatii // *Aktual'nye voprosy patologicheskoy anatomii i sudebnoj mediciny: kollektivnaja nauchnaja monografija / pod red. V.P. Volkova*. Novosibirsk: SibAK, 2013. Gl. 3. P. 50–85.
11. Volkov V. P. Morfologicheskaja harakteristika nejrolepticheskoy kardiomiopatii // *Vrach*. 2013. № 5. P. 86–88.
12. Volkov V. P. Morfologicheskie aspekty komorbidnosti kardial'noj patologii u bol'nyh shizofreniej // *Sib. med. zhurn. (Tomsk)*. 2013. T. 28, № 4. P. 36–40.
13. Volkov V. P. Morfometricheskie aspekty morfogeneza nejrolepticheskoy kardiomiopatii // *Ros. kardiol. zhurn*. 2012. № 3 (95). P. 68–73.
14. Volkov V. P. Morfologicheskie osobennosti nejrolepticheskoy kardiomiopatii // *Medicina: vyzovy segodnjashnego dnja: mezhdunarodnaja zaochnaja nauchnaja konferencija (g. Cheljabinsk, ijun' 2012 g.)*. P.33–36.
15. Volkov V. P. Novyj metod organometrii serdca // *Paraklinicheskie discipliny: novye metody i diagnosticheskie vozmozhnosti: kollektivnaja monografija / pod red. V.P. Volkova*. – Novosibirsk: SibAK, 2014. Gl. 4. P. 78–100.
16. Volkov V. P. Somaticheskaja patologija i prichiny smerti pri shizofrenii // *Zhurn. nevrol. psihiat*. 2009. T. 109, № 5. P. 14–19.
17. Volkov V. P. Fenotiazinovaja dilatacionnaja kardiomiopatiya: nekotorye aspekty kliniki i morfologii // *Klin. med*. 2009. № 8. P. 13–16.

<http://www.bulletennauki.com>

18. Gucol A. A., Kondrat'ev B. Ju. Prakticheskaja morfometrija organov i tkanej. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta, 1988. 136 p.
19. Dzhons P. B., Bakli P. F. Shizofrenija: klin. rukovodstvo / per. s angl. / pod obshh. red. prof. S. N. Mosolova. M.: MEDpress-inform, 2008. 192 p.
20. Drobizhev M. Ju. Kardiologicheskie aspekty problemy perenosimosti i bezopasnosti nejroleptika // Psihiat. psihofarmakoter. 2004. T. 6, № 2. P. 13–17.
21. Ossovskaja N. Ju. Ishemicheskaja kardiomiopatija: terminologija, jepidemiologija, patofiziologija, diagnostika, podhody k lecheniju: lekcija // Gazeta «Novosti mediciny i farmacii» Kardiologija (359) 2011 (tematicheskij nomer). [Jelektronnyj resurs]. – URL:<http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-16858/article-16868/print.html> (data obrashhenija 11.10.2012).
22. Porsukov Je. A. Sovremennye morfologicheskie kriterii vnezapnoj serdechnoj smerti // Sud.-med. jekspert. 2009. № 4. P. 7–11.
23. Rubanovich A. V. Biostatistika. – 7. Vvedenie v metaanaliz [Jelektronnyj resurs]. – URL: vigg.ru/fileadmin/user_upload/...ppt (data obrashhenija: 05.08.2014).
24. Shmukler A. B. Dokazatel'nye issledovanija v psihiatrii: analiz prakticheskoi znachimosti // Psihiat. psihofarmakoter. 2012. T. 14, № 5. P. 4–13.
25. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study / D.M. Coulter, A. Bate, R.H.B. Meyboom [et al.] // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 1207–1209.
26. 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.
27. Buckley N.A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. 2000. V. 23. P. 215–228.
28. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 567 p.
29. Cohen J. The cost of dichotomization // App. Psychol. Measurement 1983. V. 7. P. 249–253.
30. Computation of effect sizes [Jelektronnyj resurs]. – URL: http://www.psychometrica.de/effect_size.html (data obrashhenija: 08.12.2015).
31. Hall S. How to calculate effect sizes [Jelektronnyj resurs]. Data obnovlenija: 17.04.2014. – URL: [Jelektronnyj resurs]. – URL: http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html (data obrashhenija: 08.08.2014).
32. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. Hum. Psychopharmacol. 2008. V. 23, Suppl. 1. P. 3–14.
33. Magnusson K. Interpreting Cohen's d effect size an interactive visualization. 2014. 3 fevralja [Jelektronnyj resurs]. – URL: <http://rpsychologist.com/d3/cohend/> (data obrashhenija: 08.08.2014).
34. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies / P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow [et al.] // Circulation. 1996. V. 93, N 5. P. 841–842.
35. Rosenthal R. Parametric measures of effect size // The handbook of research synthesis / H. Copper, L.V. Hedges (eds.). New York: Russell Sage Foundation, 1994. P. 231–244.

*Работа поступила в редакцию
19.03.2016 г.*

*Принята к публикации
22.03.2016 г.*