

УДК 616.12-008.1-072.7

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА**SUDDEN CARDIAC DEATH AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY: QUANTITATIVE PATHOMORPHOLOGY OF THE MYOCARDIUM**

©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 морфометрии и нового комплексного статистического алгоритма изучены изменения миокарда, развивающиеся при внезапной сердечной смерти пациентов, получающих антипсихотическую терапию. Исследование позволяет дать объективную интегральную характеристику указанных патоморфологических сдвигов одновременно по трем позициям — лабильности, чувствительности и информативности.

Abstract. By means of a morphometry and new complex statistical algorithm the changes of a myocardium developing at sudden cardiac death of the patients receiving antipsychotic therapy are studied. Research allows to giving the objective integrated characteristic of the specified pathomorphological shifts at the same time on three positions — lability, sensitivity and informational content.

Ключевые слова: антипсихотики, внезапная сердечная смерть, изменения миокарда, морфометрия, новый статистический алгоритм.

Keywords: antipsychotics, sudden cardiac death, changes of a myocardium, morphometry, new statistical algorithm.

Внезапная смерть (ВС) — это быстро наступившая, неожиданная для окружающих ненасильственная смерть на фоне кажущегося здоровья от фатального медицинского фактора [19].

Важнейшими дефинициями ВС являются: 1) ненасильственный ее характер, что исключает суицид, убийство или несчастный случай 2) неожиданность, поскольку предшествующее состояние здоровья умершего не внушало опасений; 3) необъяснимость, так как ни клинические исследования, ни данные аутопсии часто не в состоянии определить ее вероятную причину [19, 26, 30, 31, 34, 36, 37, 42, 43]. При ВС чаще всего встречаются случаи внезапной сердечной смерти (ВСС), то есть смерть от остановки сердца [19, 29, 31].

Здесь следует отметить известный факт, что вообще смертность среди лиц с психическими расстройствами, прежде всего для больных шизофренией, существенно превышает общепопуляционную [19, 23, 38–40]. Это касается и кардиоваскулярной патологии, при которой также отмечается избыточный показатель смертности у лиц, страдающих шизофренией, в том числе в связи с ВСС [19, 23, 24, 35, 38, 43, 44].

Литературные источники говорят о том, что серьезным фактором риска ВСС у психически больных является прием антипсихотических препаратов (АП) [19, 21, 24, 25, 32, 33, 35, 38–41] в связи с их побочным кардиотоксическим действием, особенно при назначении высоких доз [33, 43].

Материальным базисом наблюдающихся функциональных нарушений со стороны сердца при ВСС, в частности обусловленной воздействием АП, служат разнообразные структурные повреждения миокарда, приводящие к его электрической нестабильности, что ассоциируется с повышением риска возникновения фатальных аритмий и/или асистолии.

Следует отметить, что описательная морфология миокарда при ВСС изучена довольно подробно [9–11, 16]. Однако количественных, в частности, морфометрических исследований, позволяющих получить объективную характеристику состояния сердечной мышцы и в динамике описывающих структурную основу указанных выше клинико–физиологических нарушений, явно недостаточно.

Поэтому целью настоящей работы является, хотя бы частичное, восполнение существующего пробела.

Материал и методы

Морфометрически изучен миокард 33 умерших больных шизофренией больных (мужчин — 19, женщин — 14) в возрасте от 35 до 53 лет, получавших антипсихотическую терапию (АПТ) длительностью до десяти лет. Из исследования исключены умершие, имевшие признаки ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, клапанных пороков, кардиомиопатий.

Группу I (сравнения) составили 20 пациентов, умерших от некардиальных причин; в группе II (13 больных) зафиксирована ВСС.

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, 7]. 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.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0» с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$). Для анализа результатов использован разработанный нами комплексный статистический алгоритм исследования [2, 3], что позволило получить объективную информацию об изученных количественных морфологических показателях миокарда одновременно по трем их характеристикам — лабильности, чувствительности и информативности (I_x).

Указанный алгоритм включает в себя расчет предложенного нами индекса различия (M_d), определение «размера эффекта» по J. Cohen (Cohen's d effect size), применение информационного анализа. Несколько слов о каждом из них.

Степень выраженности изменений изучаемых признаков (уровень их лабильности) устанавливает M_d , выраженный в процентах и получаемый при сравнении значений частоты (M_x) в группах исследования по сравнению с контролем. При этом учитываются абсолютные значения величин M_d , так как знак показывает лишь вектор направленности изменений, а не их величину. Важно также, чтобы различия сравниваемых признаков были статистически значимы. Если этого нет, то ни о какой лабильности не может быть и речи.

Коэффициент Коэна ($d'C$) [22, 27, 28] в количественном выражении характеризует как силу непосредственно воздействия того или иного вредоносного агента, с одной стороны, так

и степень индивидуальной устойчивости к нему каждой из соответствующих «мишеней», с другой [2, 3]. Напротив, чувствительность объекта «атаки» к деструктивному воздействию является величиной, прямо противоположной резистентности, то есть обратно пропорциональна «размеру эффекта». И здесь различия показателей в сравниваемых выборках должны быть статистически существенны, что по определению подразумевает описываемый математический метод, изучающий величину (степень) этих различий.

Информационный анализ устанавливает информативность отдельного признака, представленную в цифровом выражении и показывающую его диагностическую значимость среди прочих признаков [5, 6, 12–14, 45].

Заключительная часть работы представляет собой комплексный анализ итогов предыдущих ее этапов. Производится расчет суммы рангов (Σ_{p-2}) трех ранговых рядов (M_d , $d'S$ и I_x) изученных признаков и выведение рейтинга (Rt) последних. Этот интегральный индекс и характеризует объективно каждый морфометрический показатель с трех различных сторон, учитывая, как уже отмечалось, одновременно его лабильность, чувствительность и I_x .

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования приведены в Таблице. Анализ полученных данных позволяет сделать некоторые обобщения относительно морфологии миокарда при изученной патологии.

При ВСС четыре из семи изученных морфометрических показателей миокарда (тканевой и клеточный уровни организации сердца) статистически значимо отличаются от группы сравнения (Таблица А, В). Это касается таких параметров, как ЗПД, ИК, ЧИО и УОДК, и отражает появление остро развивающихся глубоких изменений всех трех структурных составляющих сердечной мышцы — МЦР, ВКМ и КМЦ.

В первую очередь существенно меняются количественные характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда (КМЦ) и обменного звена МЦР, о чем говорит динамика величин ЗПД и, в меньшей степени, ИК (M_d соответственно 37,0% и 10,6%).

Патологические сдвиги первого из указанных показателей свидетельствуют о заметном увеличении площади, питаемой одним капилляром [8], что серьезно нарушает трофику КМЦ [4, 18, 20]. Снижение величины второго раскрывает причину этого явления — развитие паретического состояния микрососудов миокарда, что приводит к появлению тканевой гипоксии с последующим усилением проницаемости стенок капиллярной сети и нарастанием интерстициального отека. О последнем говорит резко выраженный и статистически значимый подъем величины ЧИО (M_d составляет 255,1%). Именно межуточный отек и приводит к увеличению ЗПД, разобщению нутритивных капилляров и КМЦ и ухудшению их трофики.

Вследствие указанных гемодинамических нарушений и патологических сдвигов во ВКМ миокарда резко усиливается процесс дистрофически–дегенеративных изменений КМЦ (M_d величины УОДК достигает почти 400%). В описательной морфологии миокарда при ВСС они определяются как фуксинофильная дегенерация КМЦ, феномен гиперрелаксации, диссоциация КМЦ (фрагментация мышечных волокон по старой терминологии [10]), контрактурные повреждения [9–11, 15–17].

Рассмотренные острые изменения МЦР, ВКМ и КМЦ являются материальным базисом возникновения электрической нестабильности миокарда, обуславливающей развитие тяжелых аритмий и ВСС [16].

Наряду с этим процессы, требующие для своего становления длительного времени, при ВСС не успевают развиваться. К ним относятся миофиброз, а также гипертрофия и атрофия КМЦ, о чем можно судить по статистически стабильному уровню таких количественных показателей микроструктуры миокарда, как СПО, УОГК и УОАК.

Уровень лабильности изученных показателей, статистически значимо отличающихся от группы сравнения, отражает следующий ранжированный по нарастающей ряд значений M_d (Таблица В): ИК, ЗПД, ЧИО, УОДК.

Среднее значение рангов M_d (M_{M_d}) показывает, что наиболее лабильны те параметры, которые характеризуют состояние МЦР и ВКМ миокарда (M_{M_d} обоих составляет 1,5).

Определения $d'S$ (Таблица С) выявляет, что четыре из семи микроморфометрических показателей мышцы сердца, отмеченных ранее как статистически значимо изменяющихся по сравнению с группой I, весьма подвержены влиянию наступления ВСС. Так, из четырех рассчитанных значений $d'S$ лишь одно (*ИК*) соответствуют малой величине эффекта, также одно (*ЗПД*) — средней, а два (*ЧИО* и *УОДК*) — большой.

Таблица.

АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА ПРИ ВСС НА ФОНЕ АПТ

Показатели		МЦР		ВКМ		КМЦ		
		ЗПД	ИК	СПО	ЧИО	УОГК	УОАК	УОДК
А	Группа I	128,5 ±24,0	1,42 ±0,11	10,3 ±5,8	9,8 ±5,6	16,9 ±7,2	8,4 ±5,3	5,7 ±4,4
	Группа II	176,1* ±21,4	1,27* ±0,09	9,1 ±4,7	34,8* ±5,2	15,1 ±4,2	8,6 ±5,0	28,1* ±5,1
В	M_d	37,0	10,6	—	255,1	—	—	393,0
	$Ранг_{M_d}$	2	1	—	3	—	—	4
С	$d'S$	0,506	(-) 0,355	—	1,129	—	—	1,204
	$Ранг_{d'S}$	3	4	—	2	—	—	1
D	I_x	1,204	1,244	—	137,6	—	—	155,2
	$Ранг_{I_x}$	1	2	—	3	—	—	4
E	Σ_{p-2}	6	7	—	8	—	—	9
	Rt	1	2	—	3	—	—	4

Примечание: А...Е — этапы исследования;

* — статистически значимые различия с гр. I; ранжирование M_d и I_x по возрастанию; ранжирование $d'S$ по убыванию.

Ранжирование показателей по мере убывания «размера эффекте» следующее: *УОДК*, *ЧИО*, *ЗПД*, *ИК*. При этом чувствительность перечисленных показателей в таком же порядке возрастает.

Исходя из средних значений рангов $d'S$ ($M_{d'S}$) трех структурных составляющих миокарда, можно констатировать, что при ВСС наиболее чувствительным является МЦР ($M_{d'S}$ равен 3,5).

Проведенный информационный анализ количественных показателей, характеризующих изменения сердечной мышцы при ВСС (Таблица D), позволяет построить следующий ряд, ранжированный по возрастанию их I_x : *ЗПД*, *ИК*, *ЧИО*, *УОДК*. Все изученные показатели достаточно информативны, особенно *ЧИО* и *УОДК*, что предоставляет возможность оценить

степень важности тех или иных изменений миокарда в процессе наступления ВСС. Величина среднего ранга I_x каждого структурного компонента мышцы сердца (M_{I_x}) свидетельствует о наиболее серьезном влиянии на ее патоморфологию нарушений в МЦР и повреждений ВКМ (M_{I_x} обоих равен 1,5).

Окончательную объективную оценку роли патологических сдвигов рассматриваемых показателей микроструктуры миокарда дает расчет их Rt путем определения Σ_{p-2} трех ранговых рядов (M_d , $d'S$ и I_x), представленный в Таблица Е. Полученный Rt интегрально характеризует изменения сердечной мышцы при ВСС одновременно по трем составляющим (лабильность, чувствительность и I_x). По величине Rt при ВСС первую позицию занимает УОДК; далее следуют ЧИО, ИК и ЗПД.

Средние арифметические Rt (M_{Rt}) МЦР, ВКМ и КМЦ практически одинаковы и составляет соответственно 1,5, 1,5 и 1,3.

Таким образом, в ходе наступления ВСС определенной значение для патоморфологии сердца на тканевом и клеточном уровнях его организации имеют изменения всех структурных компартов миокарда.

Заключение

При ВСС пациентов, принимающих АП, патоморфологические сдвиги в миокарде выступают достаточно отчетливо и имеют острый характер. К ним, прежде всего, относятся выраженные нарушения микроциркуляции, наглядно проявляющиеся паретическим состоянием микрососудов, что приводит к появлению тканевой гипоксии и усилению проницаемости стенок капиллярной сети. Этим обусловлено существенное нарастание интерстициального отека миокарда, что ведет к разобщению нутритивных кровеносных капилляров и КМЦ.

В свою очередь этот процесс обуславливает глубокие нарушения трофики КМЦ, следствием чего являются остро развивающиеся внутриклеточные дистрофически-дегенеративные изменения. Указанные изменения МЦР, ВКМ и КМЦ являются материальной основой для появления электрической нестабильности миокарда, обуславливающей при определенных условиях развитие тяжелых нарушений ритма и ВСС аритмогенного генеза.

Комплексный статистический анализ изменений морфометрических показателей мышцы сердца, наблюдающихся в процессе наступления ВСС, показывает, что свою весомую и примерно одинаковую лепту в танатогенез вносят патологические сдвиги всех изученных структурных компонентов миокарда — МЦР, ВКМ и КМЦ.

Список литературы:

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Волков В. П. Интегральная статистическая оценка количественных показателей в морфологических исследованиях: скорректированный алгоритм // *Universum: Медицина и фармакология. Электрон. журн.* 2016. №6 (28). Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3286> (дата обращения 17.06.2016).
3. Волков В. П. К оценке показателей в морфологических медико-биологических исследованиях: коррекция подхода к новому комплексному статистическому алгоритму // *Бюллетень науки и практики. Электрон. журн.* 2016. №6 (7). С. 75–84. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/#!volkov-3/wo8lt> (дата обращения 15.06.2016). DOI: 10.5281/zenodo.55879.
4. 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.
5. Генкин А. А. Новая информационная технология анализа медицинских данных. Программный комплекс ОМИС. СПб.: Политехника, 1999. 191 с.
6. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 296 с.

7. Гуцол А. А., Кондратьев Б. Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. 136 с.
8. Казаков В. А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2011. 27 с.
9. Кактурский Л. В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М.: Медицина для всех, 2000. 127 с.
10. Кактурский Л. В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы // Арх. пат. 2005. Вып. 3. С. 8–11.
11. Кактурский Л. В., Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А. Внезапная сердечная смерть (морфологическая диагностика). ГПАБ, 2008. Вып. 100. 80 с.
12. Кактурский Л. В., Свищев А. В. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях // Арх. пат. 1982. №7. С. 78–79.
13. Копьева Т. Н., Кактурский Л. В. Определение диагностической информативности неспецифических морфологических признаков // Арх. пат. 1976. №12. С. 60–63.
14. Кульбак С. Теория информации и статистика / пер. с англ. М: Наука, 1967. 408 с.
15. Непомнящих Л. М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука, 1991. 352 с.
16. Порсуков Э. А. Современные морфологические критерии внезапной сердечной смерти // Суд.-мед. эксперт. 2009. № 4. С. 7–11.
17. Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск: Наука, 1972. 212 с.
18. Шумаков В. И., Хубутя М. Ш., Ильинский И. М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2003. 448 с.
19. Abdelmawla N., Mitchell A. J. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms // Adv. Psychiatr. Treat. 2006. V. 12. Pp. 35–44.
20. Coulter D. M., Bate A., Meyboom R. H. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study // Br. Med. J. 2001. V. 322. Pp. 1207–1209.
21. Antipsychotic drugs: sudden cardiac death among elderly patients / P. Narang, M. El-Rafai, R. Parlapalli [et al.] // Psychiatry (Edmont). 2010. V. 7, N. 10. 25–29.
22. Cohen J., Cohen P., West S. G., Mahwah N.J. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences // Lawrence Erlbaum Associates, 2003. 736 p.
23. Brown S., Barraclough B., Inskip H. Causes of the excess mortality of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2000. V. 177. P. 212–217.
24. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data / S. Hennessy, W.B. Bilker, J.S. Knauss [et al.] // BMJ. 2002. V. 325. P. 1070.
25. Chong S. A., Mythily, Mahendran R. Cardiac effects of psychotropic drugs // Ann. Acad. Med. Singapore. 2001. V. 30, N. 6. P. 625–631.
26. Chugh S.P., Kelly K.L., Titus J.L. Sudden cardiac death with apparently normal heart // Circulation. 2000. V. 102. P. 649–654.
27. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 567 p.
28. Cohen J. The cost of dichotomization // App. Psychol. Measurement 1983. V. 7. P. 249–253.
29. De la Grandmaison G.L. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? // Forensic Sci. Int. 2006. V. 156, N. 2–3. P. 138–144.
30. Expression of C-fos, Fos-B, Fosl-1, Fosl-2, Dups-1 and C-jun in the mouse heart after single and repeated chlorpromazine administrations / S. Sakai, K. Ikematsu, A. Matsuo [et al.] // Leg. Med. (Tokyo). 2010. V. 12, N. 6. P. 284–288.
31. Fragkouli K., Vougiouklakis T. Sudden cardiac death: an 11-year postmortem analysis in the region of Epirus, Greece // Pathol. Res. Pract. 2010. V. 206, N. 10. P. 690–694.

32. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs: high doses and combinations of certain drug are best avoided // *BMJ*. 2002. V. 325. P. 1253–1254.
33. Hidden cardiac lesions and psychotropic drugs as a possible cause of sudden death in psychiatric patients: a report of 14 cases and review of the literature / D. Frassati, A. Tabib, B. Lachaux [et al.] // *Can. J. Psychiatry*. 2004. V. 49. P. 100–105.
34. Langlois N.E. Sudden adult death // *Forensic Sci. Med. Pathol*. 2009. V. 5, N. 3. P. 210–232.
35. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs // *Hum. Psychopharmacol*. 2008. V. 23, Suppl. 1. Pp. 3–14.
36. Maron B. J. Sudden death in young athletes // *N. Engl. J. Med*. 2003. 349. P. 1064–1075.
37. Michaud K., Letsta M. M., Fellmann F. Molecular autopsy of sudden cardiac death: from postmortem to clinical approach // *Med. Suisse*. 2008. V. 4, N. 164. Pp. 1590–1593.
38. Omega-3 consumption and death in schizophrenia / F.A Scorza, R.M. Cysneiros, V. C. Terra [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids*. 2009. V. 81, N. 4. P. 241–245.
39. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007. V. 64, N. 10. 1123–1131.
40. Koponen H., Alaraisanen A., Saari K. et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review // *Nord. J. Psychiatry* 2008. V. 62, N. 5. Pp. 342–345.
41. Jolly K., Gammage M. D., Cheng K. K. et al. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2009. V. 68, N. 5. Pp. 743–751.
42. Priori S. G., Alliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. 2001. V. 22. P. 1374–1450.
43. The association between antipsychotic drugs and sudden death // Royal College of Psychiatrists. Council Report CR 57. London, 1997.
44. Witchel H. J., Hancox J. C., Nutt D. J. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003. V. 23. Pp. 58–77.
45. ubritsky A. The application of informative analysis in clinical pathology // *Scripta periodica*. 2000. V. 3, N. 1. Pp. 51–52.

References:

1. Avtandilov G. G. *Meditinskaya morfometriya*. M.: Meditsina, 1990. 384 p.
2. Volkov V. P. Integral'naya statisticheskaya otsenka kolichestvennykh pokazatelei v morfologicheskikh issledovaniyakh: korigirovannyi algoritm // *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn*. 2016. No 6 (28). [Elektronnyi resurs]. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3286> (data obrashcheniya: 17.06.2016).
3. Volkov V. P. To the assessment of indicators in morphological medicobiological researches: correction of approach to new complex statistical algorithm. *Bulletin of Science and Practice, Electronic Journal*, 2016, no. 6 (7), pp. 75–84. Available at: <http://www.bulletennauki.com/#!volkov-3/wo8lt>, accessed 15.06.2016. DOI: 10.5281/zenodo.55879.
4. Volkov V. P. Morfologicheskaya kharakteristika neirolepticheskoi kardiomiopatii // *Aktual'nye voprosy patologicheskoi anatomii i sudebnoi meditsiny: kollektivnaya nauchnaya monografiya / pod red. V. P. Volkova*. Novosibirsk: SibAK, 2013. Gl. 3. pp. 50–85.
5. Genkin A. A. *Novaya informatsionnaya tekhnologiya analiza meditsinskikh dannykh. Programmnyi kompleks OMIS*. SPb.: Politekhnik, 1999. 191 p.
6. Gubler E. V. *Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov*. L.: Meditsina, 1978. 296 p.
7. Gutsol A. A., Kondrat'ev B. Yu. *Prakticheskaya morfometriya organov i tkanei*. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta, 1988. 136 p.

8. Kazakov V. A. Tkanevye, kletochnye i molekulyarnye aspekty posleoperatsionnogo remodelirovaniya levogo zheludochka u bol'nykh ishemicheskoi kardiomiopatii: avtoref. ... dis. d-ra med. nauk. Tomsk, 2011. 27 p.
9. Kakturskii L. V. Vnezapnaya serdechnaya smert' (klinicheskaya morfologiya). M.: Meditsina dlya vsekh, 2000. 127 p.
10. Kakturskii L. V. Vnezapnaya serdechnaya smert': sovremennoe sostoyanie problemy // Arkh. pat. 2005. Vyp. 3. pp. 8–11.
11. Kakturskii L. V., Rybakova M. G., Kuznetsova I. A. Vnezapnaya serdechnaya smert' (morfologicheskaya diagnostika). GPAB, 2008. Vyp. 100. 80 p.
12. Kakturskii L. V., Svishchev A. V. Opredelenie informativnosti razlichiya srednikh pokazatelei v morfometriceskikh issledovaniyakh // Arkh. pat. 1982. No 7. pp. 78–79.
13. Kopyeva T. N., Kakturskii L. V. Opredelenie diagnosticheskoi informativnosti nespetsificheskikh morfologicheskikh priznakov // Arkh. pat. 1976. No 12. pp. 60–63.
14. Kulbak S. Teoriya informatsii i statistika / per. s angl. M: Nauka, 1967. 408 p.
15. Nepomnyashchikh L. M. Morfogenez vazhneishikh obshchepatologicheskikh protsessov v serdtse. Novosibirsk: Nauka, 1991. 352 p.
16. Porsukov E. A. Sovremennye morfologicheskie kriterii vnezapnoi serdechnoi smerti // Sud.-med. ekspert. 2009. No 4. pp. 7–11.
17. Tsellarius Yu. G., Semenova L. A. Gistopatologiya ochagovykh metabolicheskikh povrezhdenii miokarda. Novosibirsk: Nauka, 1972. 212 p.
18. Shumakov V. I., Khubutiya M. Sh., Il'inskii I. M. Dilatatsionnaya kardiomiopatiya. Tver': Triada, 2003. 448 p.
19. Abdelmawla N., Mitchell A. J. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms // Adv. Psychiatr. Treat. 2006. V. 12. P. 35–44.
20. Coulter D. M., Bate A., Meyboom R. H. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 1207–1209.
21. Antipsychotic drugs: sudden cardiac death among elderly patients / P. Narang, M. El-Rafai, R. Parlapalli [et al.] // Psychiatry (Edmont). 2010. V. 7, No. 10. 25–29.
22. Cohen J., Cohen P., West S. G., Mahwah N.J. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences // Lawrence Erlbaum Associates, 2003. 736 r.
23. Brown S., Barraclough B., Inskip H. Causes of the excess mortality of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2000. V. 177. pp. 212–217.
24. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data / S. Hennessy, W.B. Bilker, J.S. Knauss [et al.] // BMJ. 2002. V. 325. P. 1070.
25. Chong S. A., Mythily, Mahendran R. Cardiac effects of psychotropic drugs // Ann. Acad. Med. Singapore. 2001. V. 30, N. 6. P. 625–631.
26. Chugh S.P., Kelly K.L., Titus J.L. Sudden cardiac death with apparently normal heart // Circulation. 2000. V. 102. P. 649–654.
27. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 567 p.
28. Cohen J. The cost of dichotomization // App. Psychol. Measurement 1983. V. 7. P. 249–253.
29. De la Grandmaison G.L. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? // Forensic Sci. Int. 2006. V. 156, No. 2–3. P. 138–144.
30. Expression of C-fos, Fos-B, Fosl-1, Fosl-2, Dups-1 and C-jun in the mouse heart after single and repeated chlorpromazine administrations / S. Sakai, K. Ikematsu, A. Matsuo [et al.] // Leg. Med. (Tokyo). 2010. V. 12, No. 6. P. 284–288.
31. Fragkouli K., Vougiouklakis T. Sudden cardiac death: an 11-year postmortem analysis in the region of Epirus, Greece // Pathol. Res. Pract. 2010. V. 206, No. 10. P. 690–694.

32. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs: high doses and combinations of certain drug are best avoided // *BMJ*. 2002. V. 325. P. 1253–1254.
33. Hidden cardiac lesions and psychotropic drugs as a possible cause of sudden death in psychiatric patients: a report of 14 cases and review of the literature / D. Frassati, A. Tabib, B. Lachaux [et al.] // *Can. J. Psychiatry*. 2004. V. 49. P. 100–105.
34. Langlois N.E. Sudden adult death // *Forensic Sci. Med. Pathol*. 2009. V. 5, N. 3. P. 210–232.
35. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs // *Hum. Psychopharmacol*. 2008. V. 23, Suppl. 1. P. 3–14.
36. Maron B. J. Sudden death in young athletes // *N. Engl. J. Med*. 2003. 349. P. 1064–1075.
37. Michaud K., Letsta M. M., Fellmann F. Molecular autopsy of sudden cardiac death: from postmortem to clinical approach // *Med. Suisse*. 2008. V. 4, No. 164. P. 1590–1593.
38. Omega-3 consumption and death in schizophrenia / F.A Scorza, R.M. Cysneiros, V.C. Terra [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids*. 2009. V. 81, No. 4. P. 241–245.
39. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007. V. 64, No. 10. 1123–1131.
40. Koponen H., Alaraisanen A., Saari K. et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review // *Nord. J. Psychiatry* 2008. V. 62, No. 5. P. 342–345.
41. Jolly K., Gammage M. D., Cheng K. K. et al. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2009. V. 68, No. 5. P. 743–751.
42. Priori S. G., Alliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. 2001. V. 22. P. 1374–1450.
43. The association between antipsychotic drugs and sudden death // *Royal College of Psychiatrists. Council Report CR 57*. London, 1997.
44. Witchel H. J., Hancox J. C., Nutt D. J. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003. V. 23. P. 58–77.
45. Zubritsky A. The application of informative analysis in clinical pathology // *Scripta periodica*. 2000. V. 3, No. 1. P.51–52.

*Работа поступила
в редакцию 16.06.2016 г.*

*Принята к публикации
20.06.2016 г.*