Статистика в медико-биологических исследованиях

К.м.н., доц. Хисамутдинов А.Н.

- Каждое решение врача должно основываться на научных данных
- статистические методы - ключевой, решающий инструмент, который позволяет качественно или количественно доказать, обосновать или опровергнуть новую научную идею и мысль


Данные
Количественные (числовые)
Качественные (категориальные)
Непрерывные
Дискретные
Порядковые
Номинальные
Относительные
Интервальные
Бинарные (дихотомические)

Количественные (числовые) данные

- **Непрерывные** – данные, которые получают при измерении на непрерывной шкале, т.е. теоретически они могут иметь дробную часть. Примеры: масса тела, рост, артериальное давление.
  - Интервальные данные – вид непрерывных данных, которые измеряются в абсолютных величинах, имеющих физический смысл (шкала IQ, температура в градусах Цельсия, Фаренгейта)
  - Относительные данные (наличие абсолютной нулевой точки) – вид непрерывных данных, отражающих долю изменения значения признака по отношению к исходному (или какому-либо другому) значению признака (доза препарата, возраст, абсолютная температура).
- **Дискретные данные** – количественные данные, которые не могут иметь дробную часть (количество детей).

Качественные (категориальные) данные

- **Номинальные (шкалы наименований)** – вид качественных данных, которые отражают условные коды неизмеримых категорий, когда отдельным числам не соответствует никакого эмпирического значения (пол, семейное положение, коды диагноза)
  - Бинарные (дихотомические) данные – особо выделяемый вид качественных данных, когда признак имеет два возможных значения (пол, наличие/отсутствие заболевания)
- **Порядковые** – вид качественных данных, которые отражают условную степень выраженности какого-либо признака (например стадии заболевания, степени сердечной недостаточности)

Важнейшие понятия

- **Генеральная совокупность:**

все множество данных. Пример: если целью исследования является изучение уровня гемоглобина населения Земли, генеральная совокупность – значения уровня гемоглобина в крови каждого жителя земного шара

- **Выборочная совокупность (выборка):**

часть данных, отобранная из генеральной совокупности

Цель формирования выборки: получить **оценку** некоторого изучаемого параметра генеральной совокупности, не перебирая все данные по всей генеральной совокупности

Описательные статистики

- Минимум и максимум – минимальное и максимальное значения переменной в совокупности
- Размах – разница между максимальным и минимальным значением (обозначение R)
- Среднее – сумма значений переменной, деленное на число значений переменной
- Дисперсия – (от англ. variance) и стандартное (среднеквадратическое) отклонение (англ. standard deviation) – меры изменчивости переменной
- Коэффициент вариации – мера относительного разброса случайной величины; показывает, какую долю среднего значения этой величины составляет ее средний разброс

Описательные статистики (продолжение)

- Медиана – разбивает выборку на две равные части. Половина значений переменной лежит ниже медианы, половина - выше
- Квартили представляют собой значения, которые делят две половины выборки (разбитые медианой) еще раз пополам
- Процентили – величины, которые делят упорядоченные наблюдения на 100 равных частей
- Мода представляет собой максимально часто встречающееся значение переменной (наиболее «модное» значение переменной)

165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177

Среднее

- Пусть имеется переменная X, тогда оценка среднего, или **выборочное среднее**, вычисляется как среднее арифметическое наблюдаемых значений. Выборочное среднее обычно обозначается $\overline{X} = \frac{\sum X}{n}$ (M)
- Выборочное среднее не устойчиво к выбросам. Пример: среднее чисел: **1,2,3,4,5,6,7** составляет 4, если к ним добавить 62, то среднее будет составлять 16!!! (необходимо избегать использование выборочного среднего, не обработав выбросы в данных)

Дисперсия и стандартное (среднеквадратическое) отклонение

- меры изменчивости переменной
- чем сильнее разбросаны значения переменной относительно среднего, тем больше дисперсия и стандартное отклонение

Дисперсия и стандартное отклонение

- Выборочная дисперсия переменной X вычисляется по формуле:

$$\overline{\sigma}^2 = \frac{\sum(X - \overline{X})^2}{n}$$

- Стандартное отклонение равно квадратному корню из выборочной дисперсии:

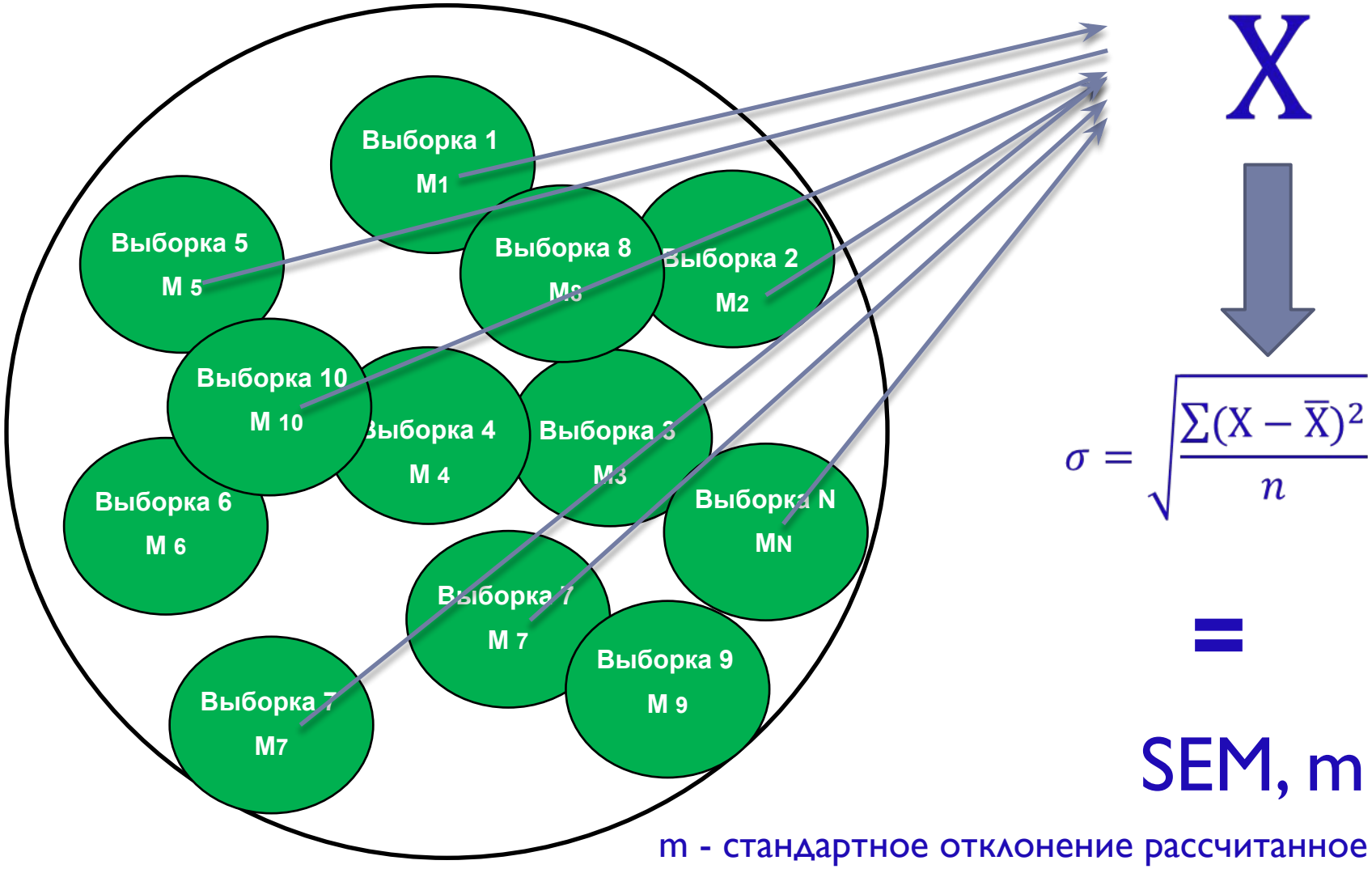
$$\sigma = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\frac{\sum(X - \overline{X})^2}{n}}$$

Стандартная ошибка среднего (ошибка репрезентативности) (Standard Error of Mean, SEM)

- Представляет собой стандартное отклонение распределения средних отдельных выборок (рассчитанное из средних отдельных выборок)

$$\mathbf{m} \text{ или } \mathbf{SEM} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

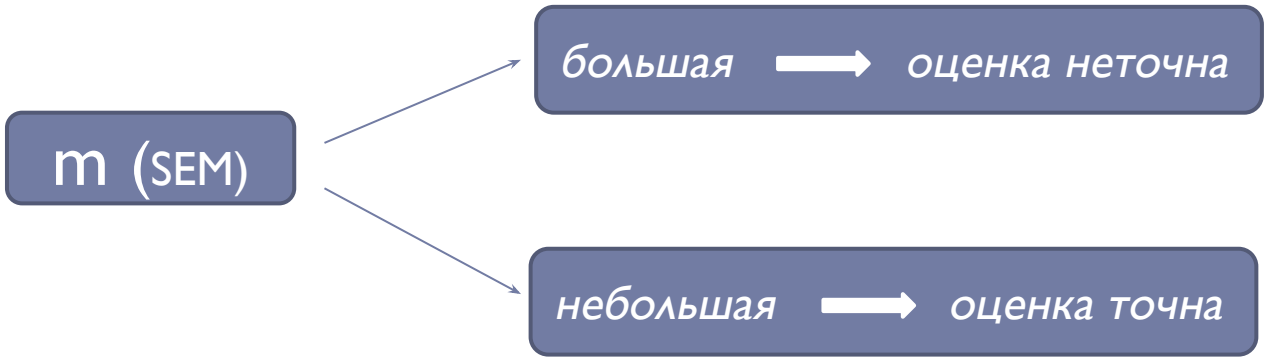
и отображает точность оцененного параметра среднего



m - стандартное отклонение рассчитанное из средних отдельных выборок

Стандартная ошибка (SEM) или стандартное отклонение (σ)?

- несмотря на внешнюю схожесть, параметры SEM и σ используют в разных целях:
  - **стандартное отклонение** отражает разброс значений данных и должно быть указано, если необходимо описать выборку и пояснить изменчивость в наборе данных
  - **стандартная ошибка среднего** отражает точность оцененного параметра среднего



Доверительный интервал для среднего

- Наряду с выборочным средним, которое является точечной оценкой параметра, часто приводят интервальные оценки.

$$\left[\overline{X} - (t_{0,05} \times SEM); \overline{X} + (t_{0,05} \times SEM)\right]$$

$$t_{0,05} = 1{,}96$$

$$t_{0,01} = 2{,}58$$

- Доверительный интервал – диапазон значений, внутри которого находится средняя популяции (с вероятностью 95%, 99%)

Как правильно описать выборочную совокупность?

Max Me

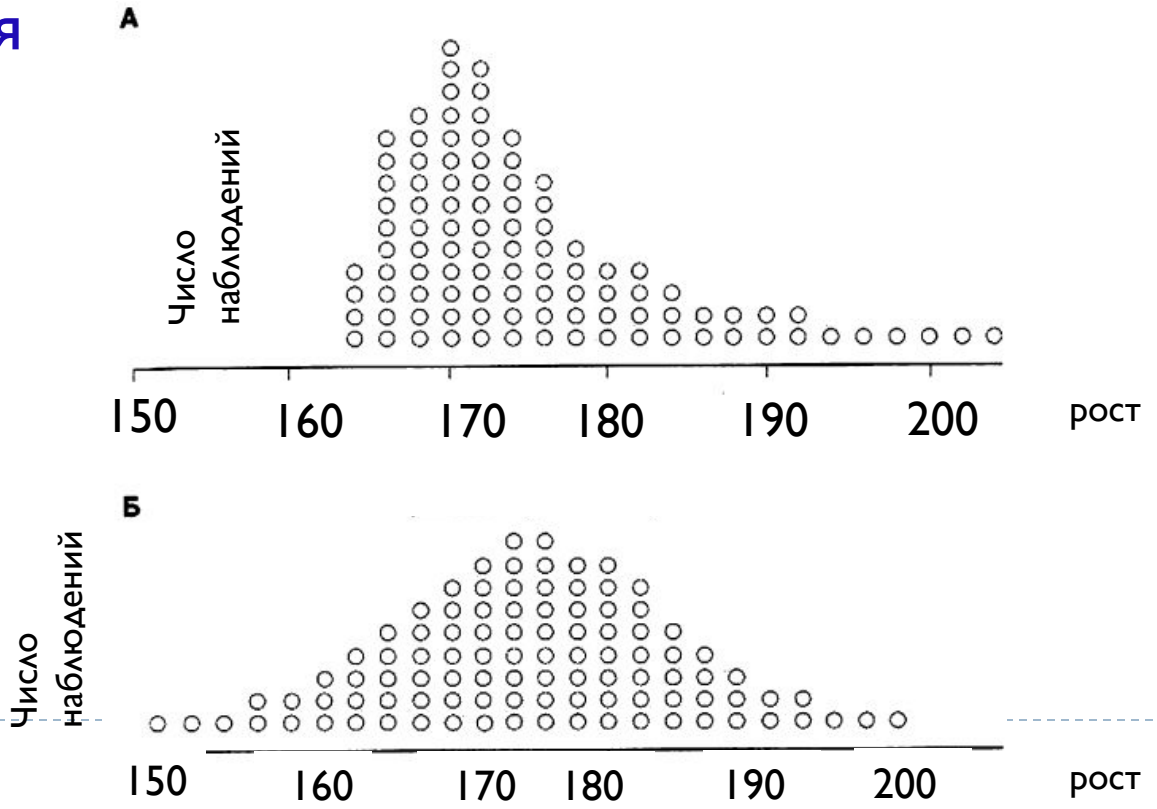
M ДИ σ^2

σ m Min Mo

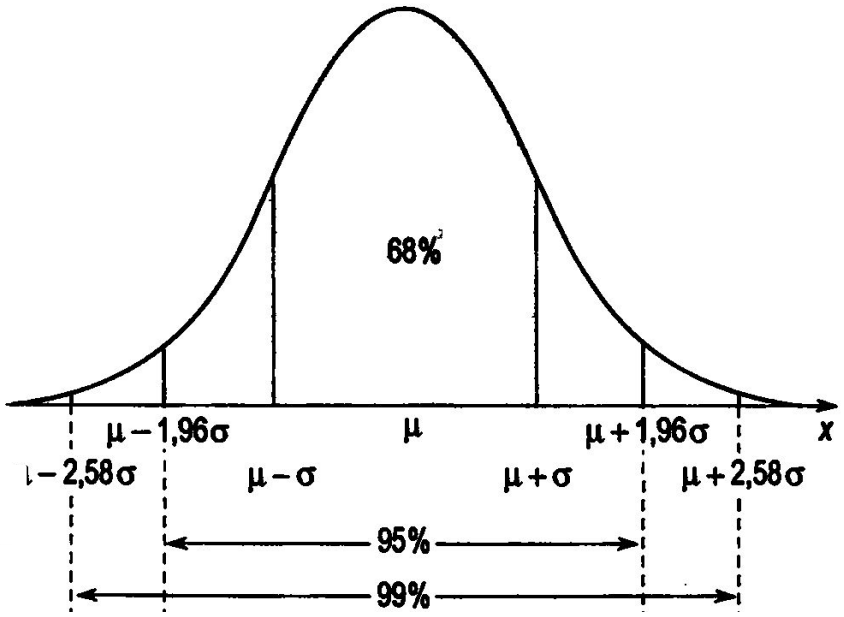
Какие описательные статистики использовать?

Нормальное распределение

- Для того, чтобы выбрать описательные статистики для совокупности, сначала следует установить, соответствует ли вид распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения



Свойства нормального распределения



Нормальное распределение **полностью** определяется средней и стандартным отклонением:

$\overline{X} \pm \sigma$

…..и для описания выборочных совокупностей, имеющих нормальное распределение
(и только таких признаков!!!), следует использовать среднее (M) и стандартное отклонение (σ) **в формате M±σ.**

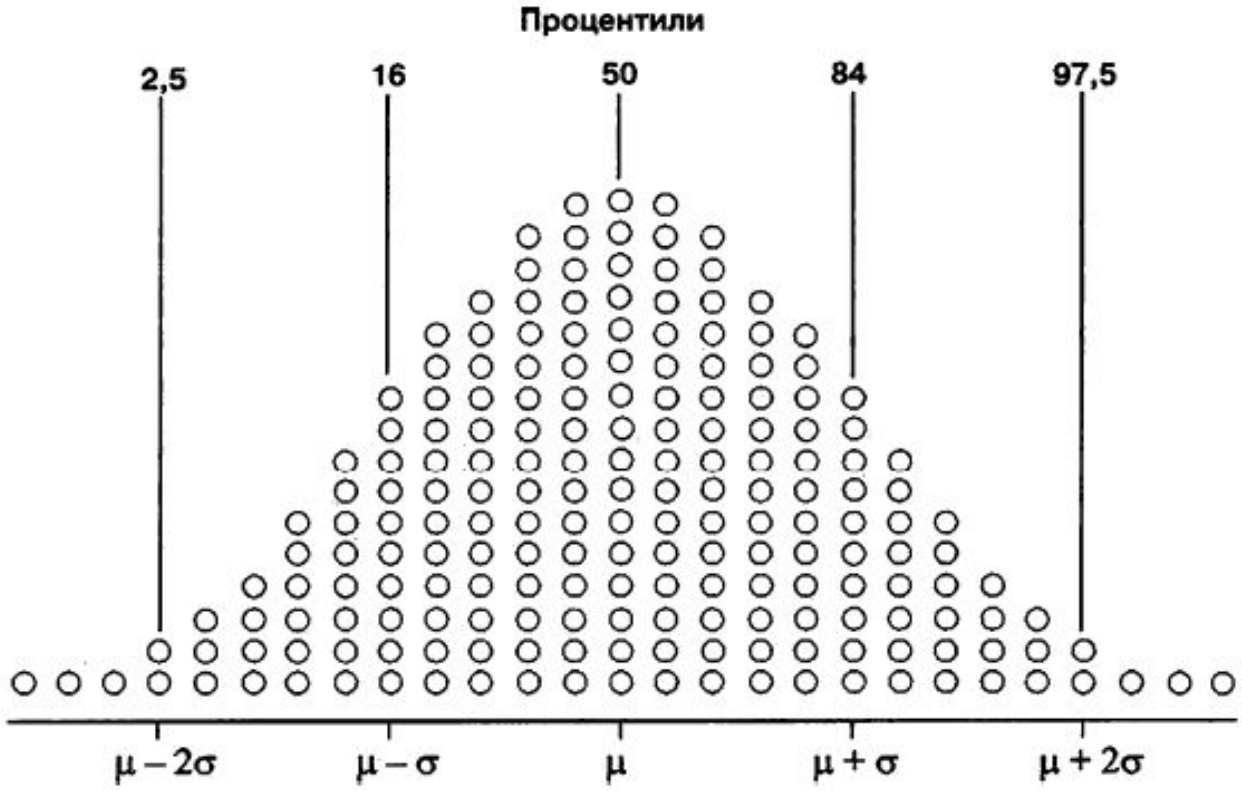
N.B! Международные научные журналы в качестве описательных статистик нормально распределенных совокупностей используют формат **M (σ)**

Если переменная не соответствует закону нормального распределения …

- …совокупность описывается:

  Me [квартиль 1; квартиль 3]

Свойства нормального распределения



Среднее и стандартное отклонение

- Среднее и медиана нормального распределения равны

Важно! Отличия в описательном анализе различных типов данных

- Количественные данные + нормальное распределение:

  среднее ± стандартное отклонение

- Количественные данные + распределение, отличное от нормального:

  медиана [1 и 3 квартили]

- Порядковая / номинальная шкала:

  таблица частот

Важно! В медико-биологических исследованиях:

- нормальное распределение ≈ 20%
- распределение, отличное от нормального ≈ 80%

Важно!

- Возможности обработки переменных, относящихся к номинальной шкале очень ограничены: возможен только частотный анализ таких переменных и в некоторых ситуациях для дихотомических переменных - рассчитать ранговую корреляцию, а рассчитать среднее значение для переменной «Семейное положение», совершенно бессмысленно.
- Как правило, переменные, относящиеся к номинальной шкале часто используются для группировки, с помощью которых совокупная выборка разбивается по категориям этих переменных. В частичных выборках проводятся одинаковые статистические тесты, результаты которых затем сравниваются друг с другом.

Важно!

- Переменные с порядковой шкалой, кроме частотного анализа, допускают также вычисление определенных статистических характеристик, таких как медианы. Если должна быть установлена связь (корреляция) с другими переменными такого рода, для этой цели можно использовать коэффициент ранговой корреляции

Точность представления описательных статистик количественных данных

- Принято приводить оценки параметров (M, σ, m, Me …) с той же точностью, с которой были представлены исходные данные

- Пример: если АД измерялось с точностью до разряда единицы, то следует приводить параметры , **не в виде 145,36±27,458** мм.рт.ст, а в виде **145±27 мм. рт.ст.**

Этапы анализа данных

Этапы анализа данных

- Планирование исследования
- Сбор информации и формирование базы данных
- Чистка данных
- Описательный и визуальный анализ
- Группировка
- Вычисление статистик для групп
- Нахождение связей и зависимостей
- Построение математических уравнений для прогноза
- Верификация (кросс проверка) уравнений для прогноза

Начало и конец. Кто неправильно застегнул первую пуговицу, уже не застегнется как следует

Формирование базы данных

Переменные

Наблюдения

	A	B	C	D	E	F	G	H
1		Пол	Возраст	Эритроциты	Тромбоциты	Лейкоциты	Гемоглобин	Группа
2	пациент 1	жен	64	3,4	198	1,1	61	I
3	пациент 2	муж	39	3,9	141	7,9	130	II
4	пациент 3	жен	45	3,9	141	6,3	106	I
5	пациент 4	жен	33	4,0	175	7,9	137	II
6	пациент 5	муж	63	3,9	141	7,1	106	II
7	пациент 6	жен	57	3,3	209	1,1	65	I
8	пациент 7	жен	56	4,1	175	7,1	133	II
9	пациент 8	жен	83	3,8	73	6,1	106	I
10	пациент 9	жен	50	3,7	186	6,6	116	I
11	пациент 10	жен	54	3,3	232	0,4	61	I
12	пациент 11	жен	55	3,8	164	6,3	102	I
13	пациент 12	муж	39	3,8	130	7,1	109	I
14	пациент 13	муж	41	3,9	164	7,2	123	II
15	пациент 14	жен	38	3,6	107	5,1	92	I
16	пациент 15	жен	50	3,9	164	7,7	116	II
17	пациент 16	жен	52	3,7	130	7,1	120	II
18	пациент 17	жен	20	4,0	186	8,4	133	II
19	пациент 18	жен	50	3,5	198	1,5	72	I
20	пациент 19	жен	57	3,7	141	6,1	99	I
21	пациент 20	жен	57	3,8	209	7,6	133	II
22	пациент 21	жен	81	4,3	255	9,7	130	II
23	пациент 22	муж	76	3,9	198	6,4	109	I
24	пациент 23	жен	70	4,0	198	8,0	140	II

Чистка данных

- Обработка пропусков
- Поиск некорректных показателей
- Поиск выбросов
- Удаление повторных наблюдений
- Верификация текстовых меток
- Проверка диапазонов

Пример: исследование препаратов, влияющих на …..

	A	B	C	D	E	F	G	H
1		Пол	Возраст	Эритроциты	Тромбоциты	Лейкоциты	Гемоглобин	Группа
2	пациент 1	жен	64	3,4	198	1,1	61	I
3	пациент 2	муж	39	3,9	141	7,9	130	II
4	пациент 3	**ж**	45	3,9	141	6,3	106	I
5	пациент 4	жен	33	4,0	175	7,9	137	II
6	пациент 5	муж	63	3,9	141	7,1	106	II
7	пациент 6	жен	57	3,3	**2090**	1,1	65	I
8	пациент 7	жен	56	4,1	175	7,1	133	II
9	пациент 8	**же**	83	3,8	73	6,1	106	I
10	пациент 9	жен	**500**	**0,3,7**	186	6,6	116	I
11	пациент 10	жен	54	3,3	232	0,4	61	I
12	пациент 11	жен	55	3,8	164	6,3	102	I
13	пациент 12	**мужчина**	39	3,8	130	7,1	109	I
14	пациент 13	муж	41	3,9	164	7,2	123	II
15	пациент 14	жен	38	3,6	107	5,1	92	I
16	пациент 15	жен	50	3,9	164	7,7	116	II
17	пациент 16	жен	52	3,7	130	7,1	120	II
18	пациент 17	жен	20	4,0	186	8,4	133	II
19	пациент 18	жен	50	3,5	198	1,5	72	I
20	пациент 19	жен	57	3,7	141	6,1	99	I

Визуальный анализ

…сначала данные нужно увидеть…

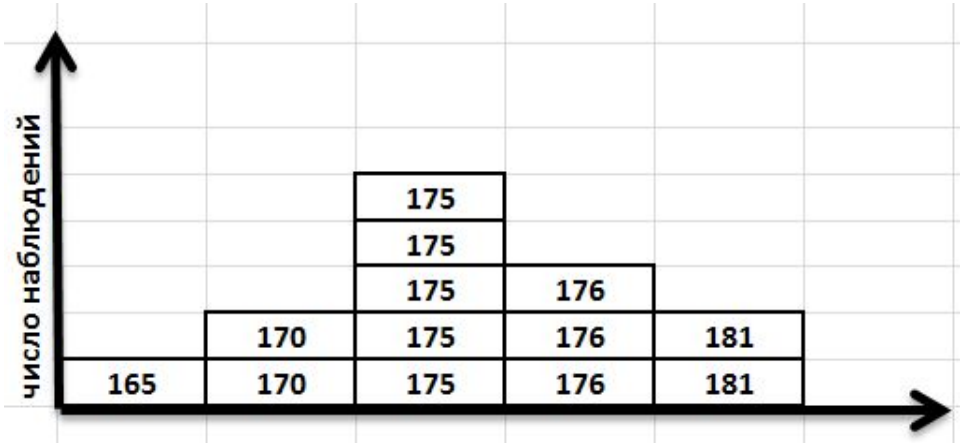
Типы графиков, наиболее часто используемые при статистическом анализе

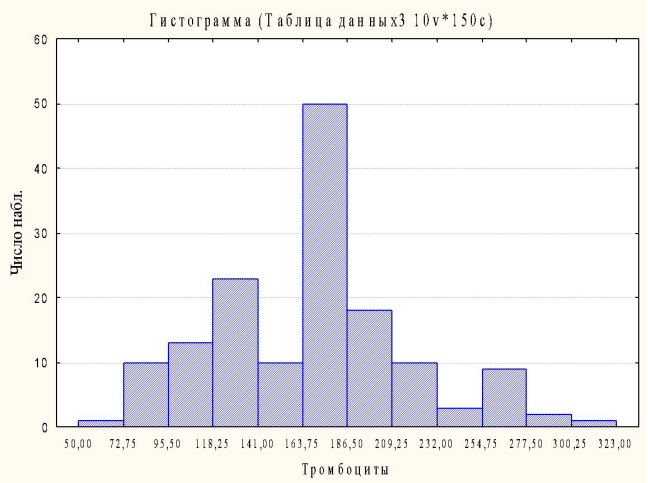
- Гистограмма
- График средних с ошибками
- Диаграмма размаха
- Диаграмма рассеяния

Гистограмма (frequency plot, histogram, bar chart)

165	170	170	175	175	175	175	175	176	176	176	181	181

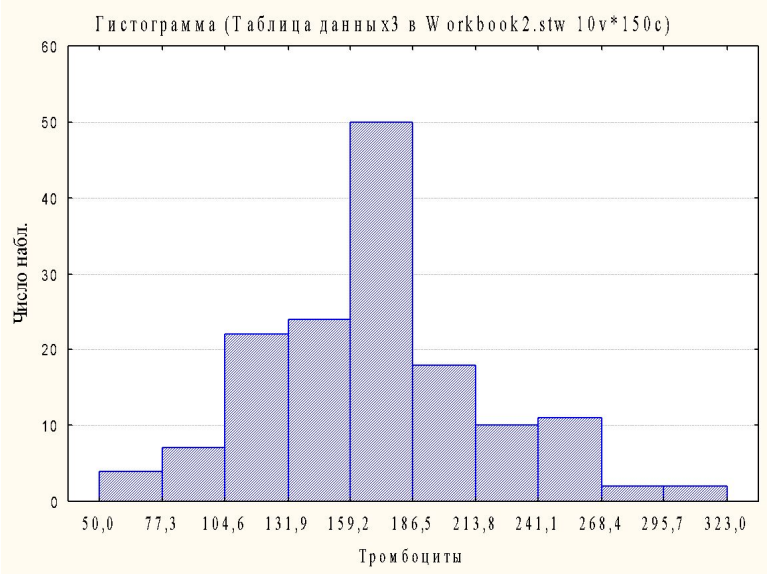
значение признака, см	165	170	172	176	181
число наблюдений	1	2	5	3	2

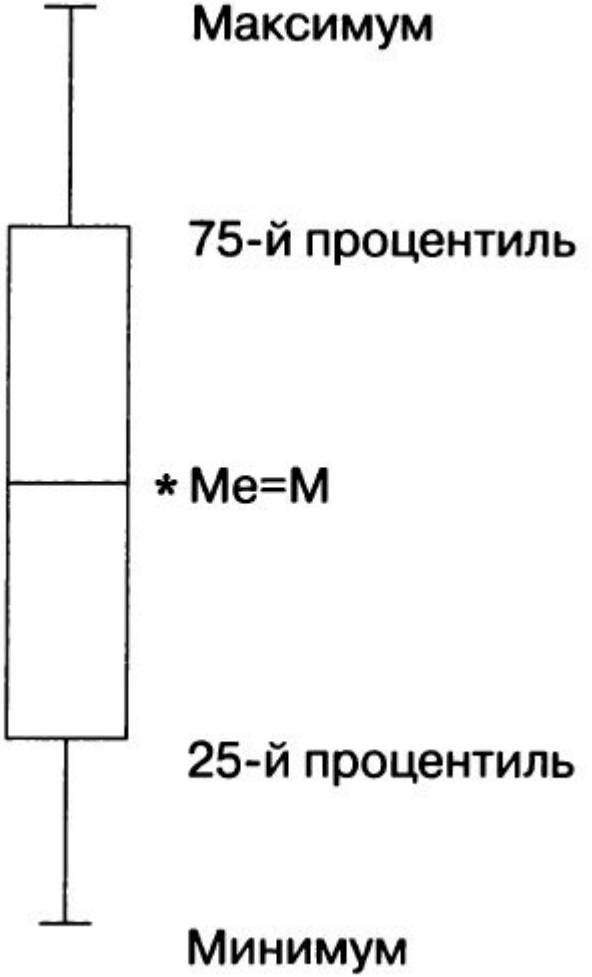




- Визуальный анализ распределения признака

Диаграмма размаха

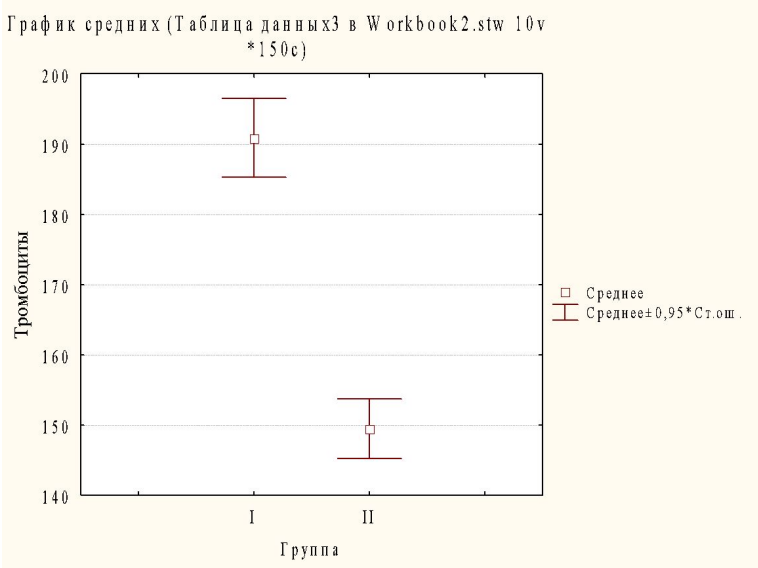


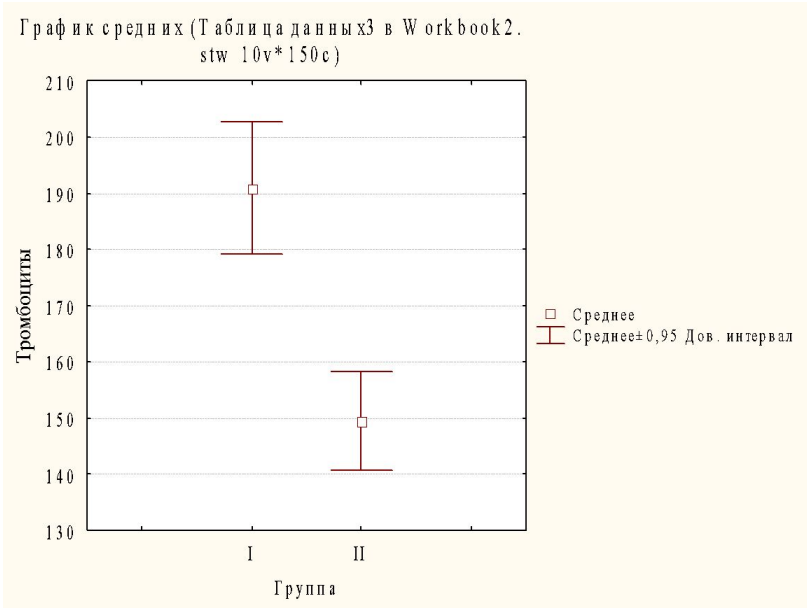


- …в описательной статистике

при оценке статистической значимости различий

График средних с ошибками





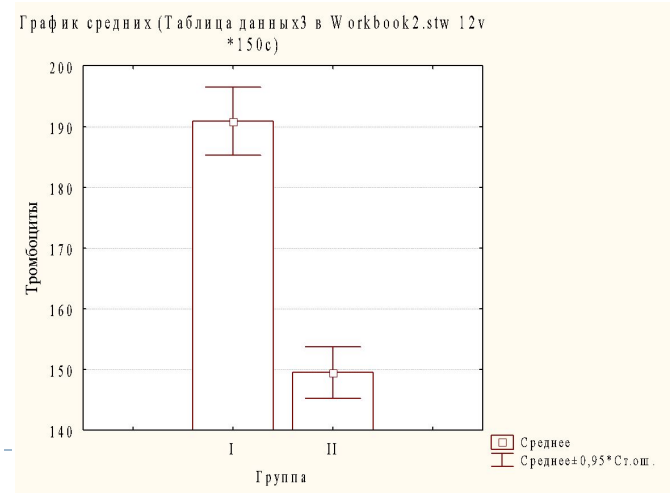
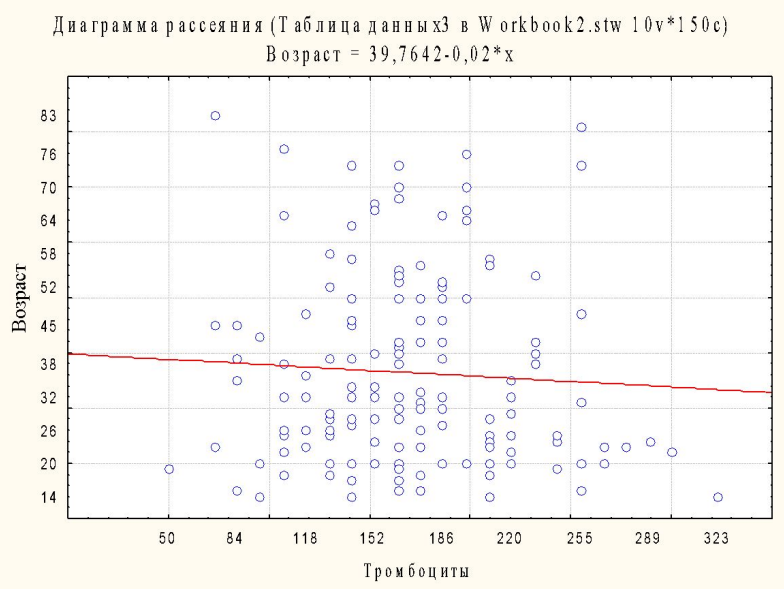
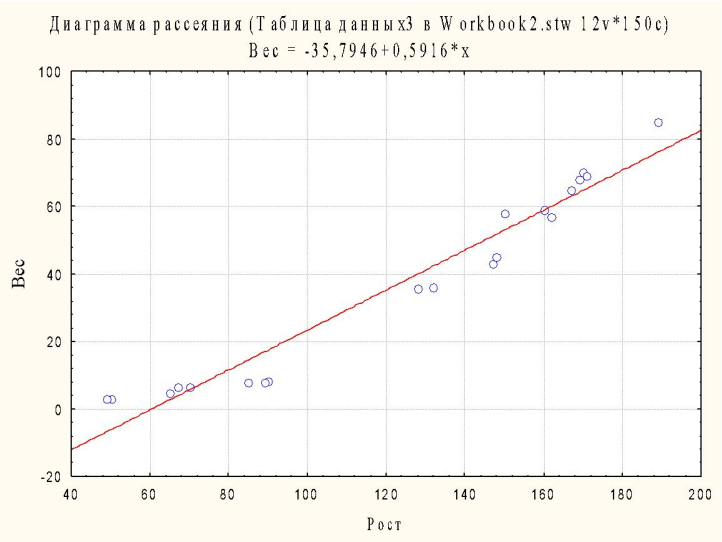
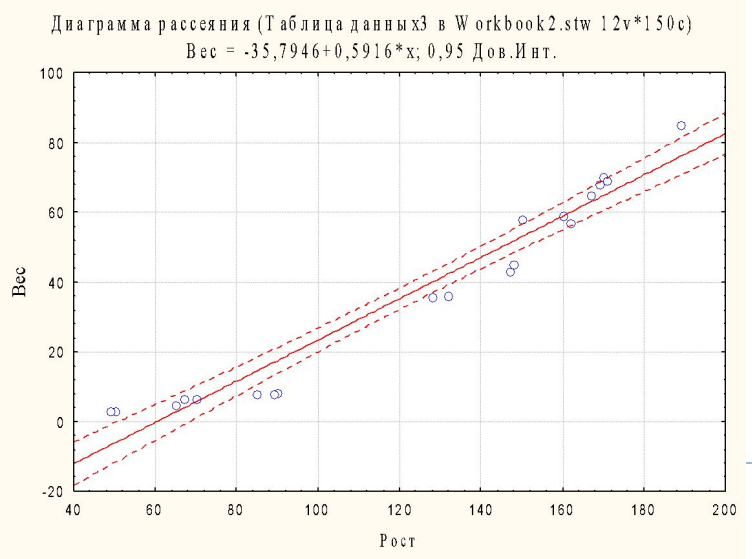


Диаграмма рассеяния







Статистический анализ

Выдвижение и проверка гипотез

- Нулевая гипотеза (H_0) представляет собой утверждение, в котором исследователь констатирует факт отсутствия каких-либо отличий, либо влияний на исходные данные
- Исследователю необходимо сформулировать нулевую гипотезу так, чтобы отказ от нее приводил к желательному заключению
- Альтернативная гипотеза (H_1) предназначена для определения согласованности данных с нулевой гипотезой и опровергает ее

Статистическая гипотеза подтверждается или отклоняется с помощью …

Статистические критерии: выбор

- Строгое математическое правило, по которому принимается или отвергается та или иная статистическая гипотеза с известным уровнем значимости
- **Параметрические критерии** – группа статистических критериев, которые включают в расчет параметры вероятностного распределения признака (средние и дисперсии) и предполагают нормальность распределения
- **Непараметрические методы** разработаны для тех ситуаций, когда исследователь ничего не знает о параметрах исследуемой популяции, непараметрические методы не основываются на оценке параметров (таких как среднее или стандартное отклонение) при описании выборочного распределения интересующей величины.
- Непараметрические методы позволяют обрабатывать данные "низкого качества" из выборок малого объема с переменными, про распределение которых мало что или вообще ничего не известно.

Расчет величины статистического критерия

- Выбрать соответствующие формулы для расчета статистических критериев
- Принять решение о нулевой гипотезе: либо она отвергается, либо принимается. Принятие гипотезы не означает, что она является единственно верной.

Таблица 4.1. Критические значения *t* (двусторонний вариант)

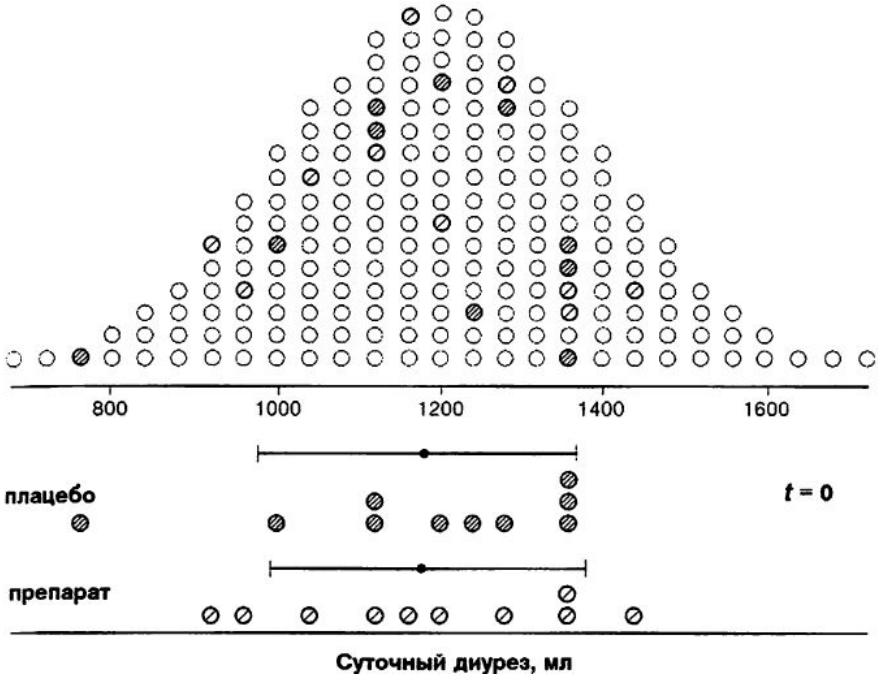
	Уровень значимости α								
ν	0,5	0,2	0,1	0,05	0,02	0,01	0,005	0,002	0,001
1	1,000	3,078	6,314	12,706	31,821	63,656	127,321	318,289	636,578
2	0,816	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	14,089	22,328	31,600
3	0,765	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	7,453	10,214	12,924
4	0,741	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	5,598	7,173	8,610
5	0,727	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	4,773	5,894	6,869
6	0,718	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	4,317	5,208	5,959
7	0,711	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	4,029	4,785	5,408
8	0,706	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	3,833	4,501	5,041
9	0,703	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	3,690	4,297	4,781
10	0,700	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	3,581	4,144	4,587
11	0,697	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	3,497	4,025	4,437
12	0,695	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	3,428	3,930	4,318
13	0,694	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	3,372	3,852	4,221
14	0,692	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	3,326	3,787	4,140
15	0,691	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	3,286	3,733	4,073
16	0,690	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	3,252	3,686	4,015
17	0,689	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,222	3,646	3,965
18	0,688	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,197	3,610	3,922
19	0,688	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,174	3,579	3,883
20	0,687	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,153	3,552	3,850
21	0,686	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,135	3,527	3,819
22	0,686	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,119	3,505	3,792
23	0,685	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,104	3,485	3,768
24	0,685	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,091	3,467	3,745
25	0,684	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,078	3,450	3,725
26	0,684	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,067	3,435	3,707
27	0,684	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,057	3,421	3,689
28	0,683	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,047	3,408	3,674
29	0,683	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,038	3,396	3,660
30	0,683	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,030	3,385	3,646

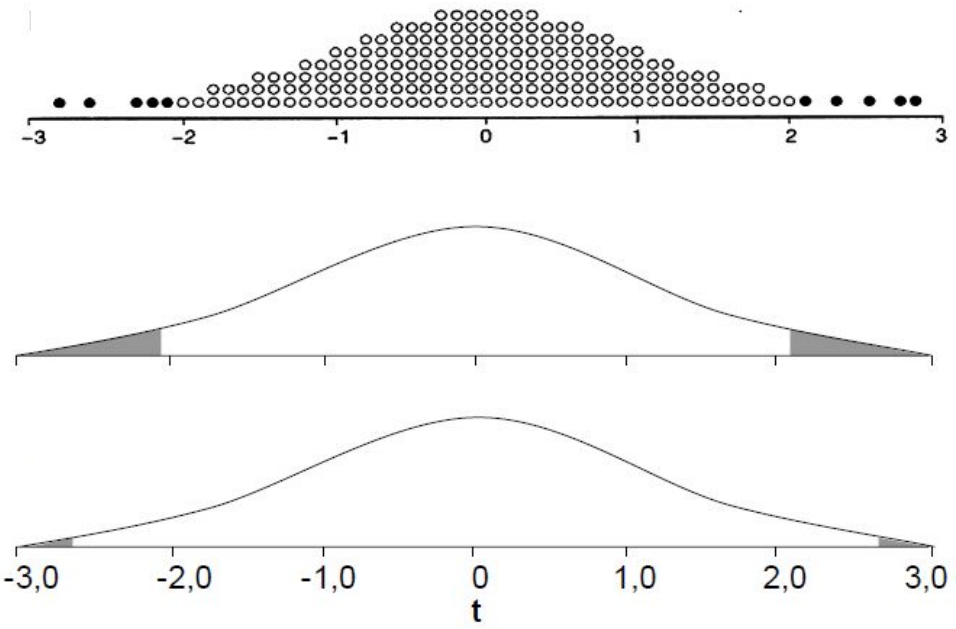
ν-число степеней свободы

- Для равных выборок: $\nu = 2(n-1)$
- Для произвольных выборок: $\nu = n_1 + n_2 - 2$

Статистический уровень значимости (p-уровень)

- вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы
- вероятность справедливости нулевой гипотезы
- p-уровень, равный 0.05 рассматривается как приемлемая граница уровня ошибки
- если p>0,05, то нет достаточных оснований, чтобы отвергнуть H_0





Важно!

необходимо указывать:

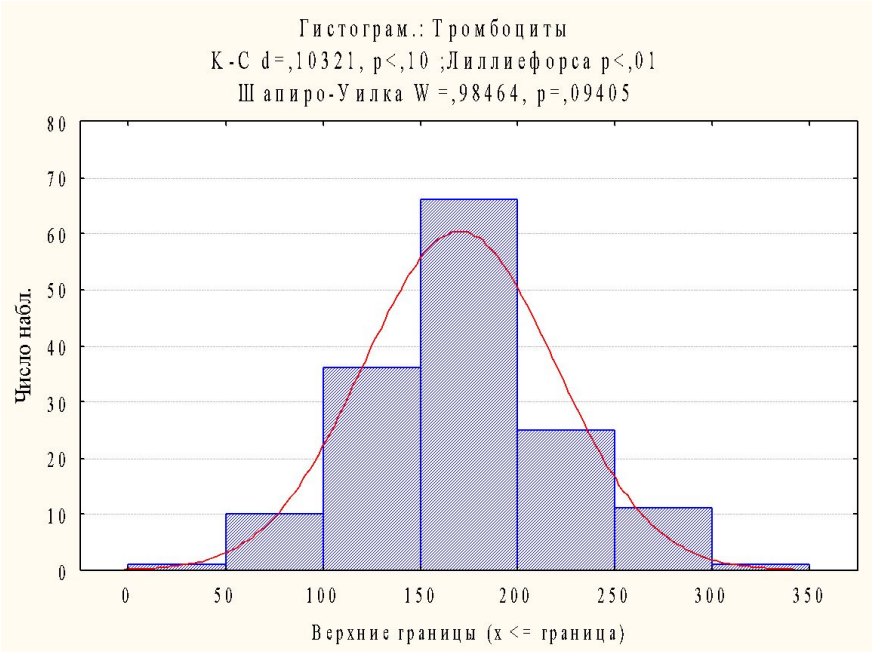
- название и значение статистического критерия
- действительный p-уровень (до p>0,001)

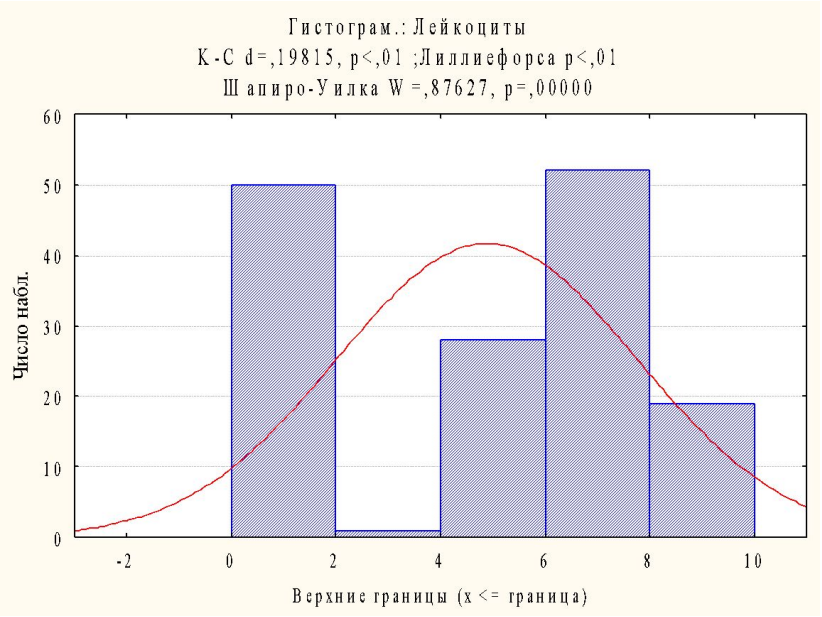
Проверка распределения на нормальность

- Гистограмма (визуальная проверка)
- Применение критериев (статистическая проверка)
  - Критерий Колмогорова-Смирнова
  - Критерий Лиллиефорса
  - Критерий Шапиро-Уилка

- Но: распределение нормальное
- Н1: распределение отличается от нормального

- Если W статистика значима, то гипотеза о нормальном распределении значений переменной отвергается. Т.е., если p≤0,05, то переменная имеет распределение отличное от нормального (ненормальное распределение)





Корреляционный анализ

Корреляционный анализ

- Параметрический корреляционный анализ Пирсона – для исследования взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков
- Непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена, Кендалла, гамма – для исследования взаимосвязи:
  - Количественных признаков независимо от вида их распределения
  - Количественного и качественного порядкового признака
  - Двух порядковых признаков
- Категориальные – таблица сопряженностей

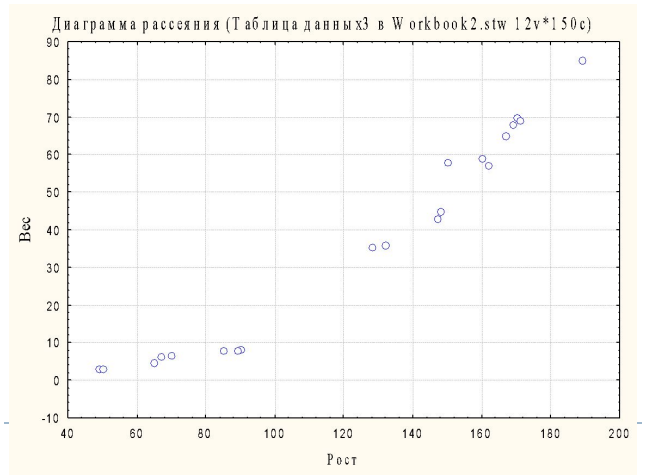
Корреляционный анализ

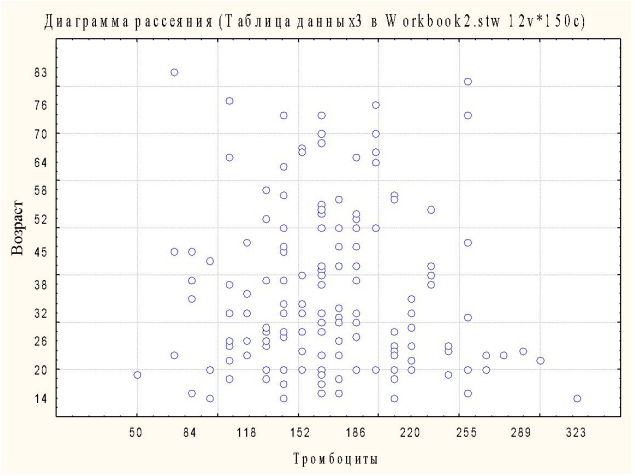
- Correlation – взаимосвязь
- Мера зависимости между двумя переменными (направление и сила связи)
- Пример: корреляция между ростом и массой тела
- Коэффициент корреляции Пирсона определяется:

$$r = \frac{\sum(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum(X - \bar{X})^2(Y - \bar{Y})^2}}$$

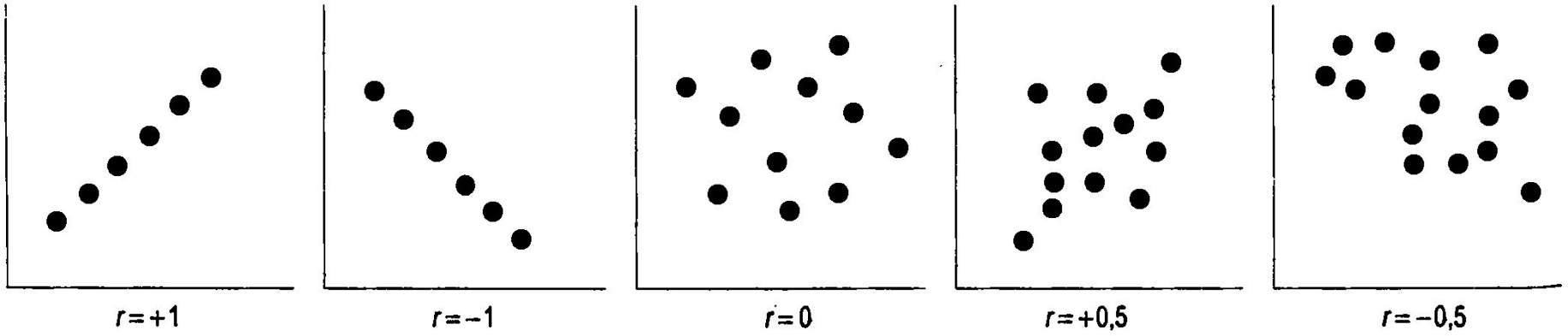
Корреляционный анализ: коэффициент корреляции

- Значения от -1 до +1
- Знак коэффициента показывает направление связи
- Чем больше коэффициент корреляции по абсолютной величине, тем сильнее коррелированы переменные
- Корреляция между x и y не означает соотношение причины и следствия
- безразмерен





- Принята (условно) следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции r.
- $|r| \leq 0{,}25$ - слабая корреляция
- $0{,}25 < |r| < 0{,}75$ - умеренная корреляция
- $|r| \geq 0{,}75$ – сильная корреляция



Корреляционный анализ

Когда не следует рассчитывать коэффициент корреляции?

- Нелинейное соотношение между переменными
- Есть аномальные значения (выбросы)
- Данные содержат подгруппы, для которых средние уровни наблюдений различны

Расчет коэффициента корреляции

- Гипотезы:
  - H_0 - связи между переменными нет
  - H_1 - связь между переменными есть

- Для обоснования использования коэффициента корреляции Пирсона, необходимо провести проверку на нормальность распределения переменной

Параметрический корреляционный анализ Пирсона – для исследования взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков

Непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена, Кендалла, гамма – для исследования взаимосвязи:

- Количественных признаков независимо от вида их распределения
- Количественного и качественного порядкового признака
- Двух порядковых признаков

Подходы к сравнению двух групп по количественному признаку:

- с использованием доверительных интервалов

  (ответ на вопрос: насколько велики различия совокупностей?)

- путем проверки статистических гипотез

  (ответ на вопрос: в какой степени можно быть уверенным, что различия между совокупностями действительно существуют?)

- При описании результатов исследования рекомендуется представлять результаты применения обоих подходов

Доверительный интервал для разности средних

- Расчет объединенной оценки дисперсии $$s^2 = \frac{1}{2}\left(s_Д^2 - s_П^2\right)$$
- Расчет стандартной ошибки разности средних $$s_{X_Д - X_П} = \sqrt{\frac{s^2}{n_Д} + \frac{s^2}{n_П}}$$
- Расчета доверительного интервала разности средних

$$\left(\overline{X}_1 - \overline{X}_2\right) - t_{0,05} s_{X_1 - X_2} < \mu_1 - \mu_2 < \left(\overline{X}_1 - \overline{X}_2\right) + t_{0,05} s_{X_1 - X_2}.$$

- Не должен содержать «0»

Сравниваемые группы:

- независимые (несвязанные)

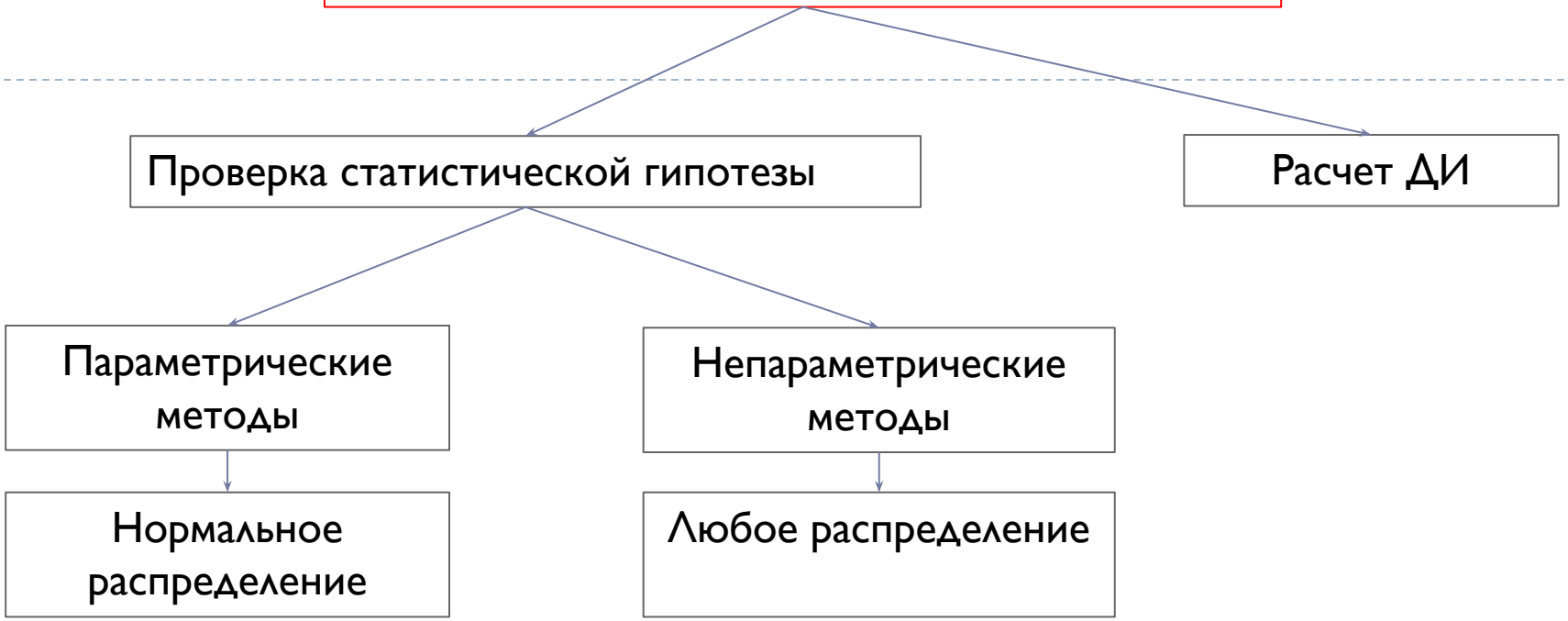
  если набор объектов исследования (участников) в каждую из групп осуществляется независимо от того, какие объекты исследования (участники) включены в другую группу (рандомизация)

- зависимые (связанные)

  динамические исследования, когда изучаются одни и те же объекты в разные моменты времени

Независимые выборки

Независимые выборки



t – критерий для независимых выборок

- U критерий Манна-Уитни
- критерий Вальда - Вольфовица
- критерий Колмогорова-Смирнова

Параметрический метод

t критерий для независимых выборок

t – критерий (t-test, Student's t-test) Алгоритм действий

Вильям ГОССЕТ -
"СТЬЮДЕНТ"
(W.S.Hosset –"Student"
1876-1937)
известный английский статистик

- Зависимые или независимые наблюдения?
- Чему равен p-уровень критерия?
- Являются ли распределения переменных нормальными?
- Равны ли дисперсии в группах?
- Какой вывод можно сделать?
- Какая надежность вывода?

t критерий для независимых выборок: ***соблюдение условий***

- Классический вариант:
  - *значения признаков в каждой из сравниваемых групп должны иметь нормальное распределение (должна проводится проверка распределения признака на соответствие закону нормального распределения)*
  - *дисперсии распределений признаков в сравниваемых группах равны (может быть проверено с помощью критерия Левена)*

- Модифицированный вариант:
  - *при невыполнении условия равенства дисперсий – расчет t-критерия с раздельными оценками дисперсий*

Выдвижение и проверка гипотез

- Представляет собой стандартное отклонение распределения средних отдельных выборок (рассчитанное из средних отдельных выборок)

$$\mathbf{m} \text{ или } \mathbf{SEM} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

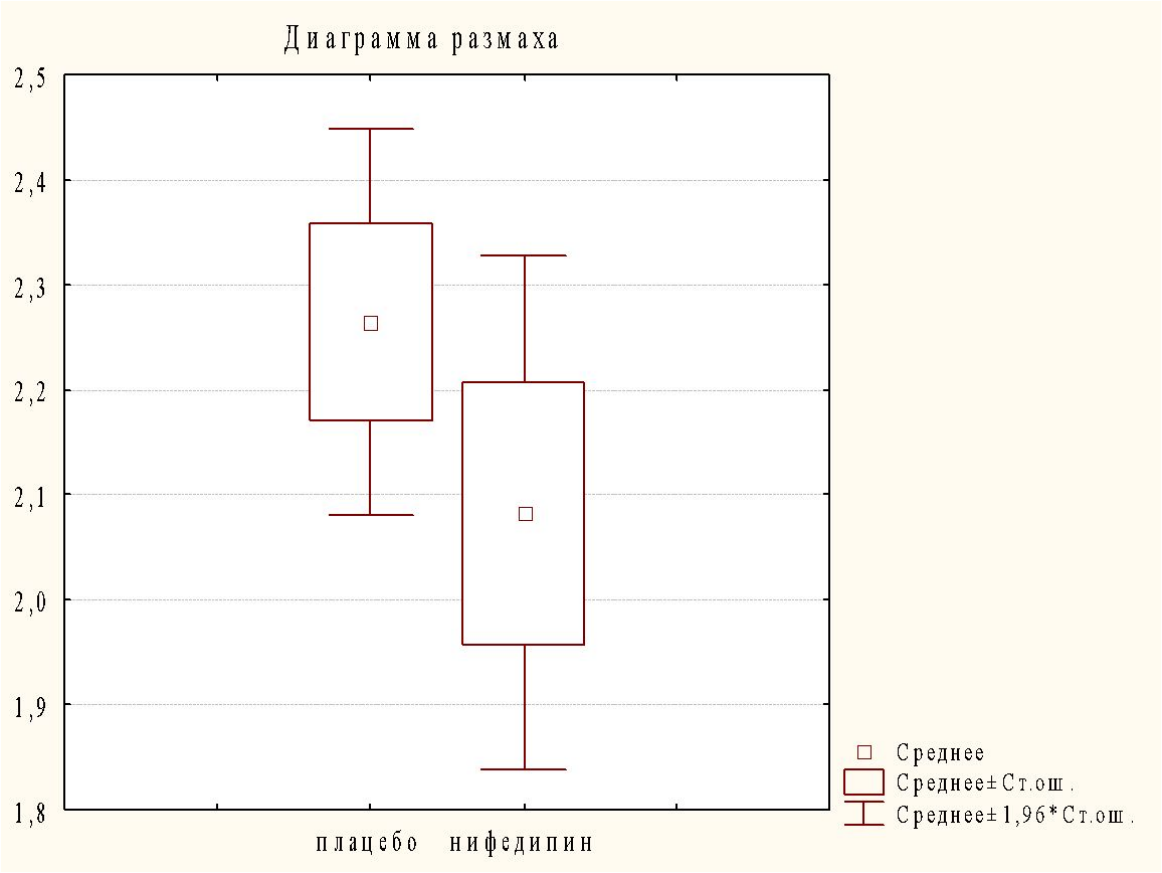
и отображает точность оцененного параметра среднего

t-критерий для независимых выборок

-

Пример: исследование препаратов, влияющих на диаметр коронарных сосудов

- *Метод визуализации: диаграмма размаха*
- *Статистический метод: Т-критерий для независимых выборок*



Представление результатов:

- Число объектов исследования в каждой из групп
- Средние и СКО изучаемого признака для каждой из групп
- Результаты применения критериев для оценки нормальности распределения и равенства дисперсий в случае, если используется классический критерий Стьюдента
- Результаты применения критерия для оценки нормальности распределения и указание модифицированного критерия Стьюдента для групп с различными дисперсиями
- Диаграммы размаха

Непараметрические методы

Когда используются методы непараметрической статистики

Ответ: когда распределение данных отличается от нормального

Преимущество:

- критерии непараметрической статистики не содержат никаких предположений относительно распределения данных
- отсутствие больших выборок
- шкала измерений может быть порядковой

- **Недостаток:** низкая мощность

Если условия применимости t критериев не выполнены…

Непараметрические критерии
(non-parametric tests)

- критерий Вальда-Вольфовица
  (Wald-Wolfowitz runs test)
- критерий Колмогорова Смирнова
  (Kolmogorov-Smirnov test)
- критерий Манна-Уитни (U-критерий)
  (Mann-Uitney U-test)

} независимые выборки

- критерий знаков
  (sign test)
- критерий Вилкоксона
  (Wilcoxon signed-rank test)

} зависимые выборки

Критерий серий Вальда-Вольфовица

- *непараметрическая альтернатива t критерия для независимых выборок*
- Значения сравниваемых групп выстраиваются в единую последовательность по рангу. Производится подсчет количества смен группирующего признака, с помощью которого можно найти количество непрерывных последовательностей (количество смен+1) - серий.
- Если нет различия между группами, то число и длина серий, относящихся к одной и той же группе, будут примерно одинаковыми. В противном случае две группы отличаются друг от друга.

Двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова

- *непараметрическая альтернатива t критерия для независимых выборок*

- Критерий основан на максимуме абсолютного значения разности эмпирических функций первой и второй выборки, также чувствителен к различию общей формы распределений двух выборок (в частности, различие в дисперсии, асимметрии и т.д.).

U критерий Манна-Уитни

- *непараметрическая альтернатива t критерия для независимых выборок*

- U критерий вычисляется, как сумма индикаторов попарного сравнения элементов первой выборки с элементами второй выборки.

- U критерий - наиболее мощная (чувствительная) непараметрическая альтернатива *t*-критерия для независимых выборок.

Представление результатов

- Число объектов исследования для каждой из групп
- Медианы и границы интерквартильного отрезка для каждой из групп
- Точное значение критерия и p - уровень
- Диаграммы размаха

Зависимые (связанные) выборки

t критерий для зависимых выборок

- *проверить, различаются ли средние значения количественного признака до и после лечения, если известно, что в обоих случаях распределение признака является нормальным*

Представление результатов

- Число объектов исследования в каждой из выборок
- Аргументированная информация о выполнении условий применимости метода
- Средние значения изучаемого признака и СКО для каждой из групп
- Точное значение критерия и *p* уровень
- Диаграмма размаха

Если условия применимости t критериев не выполнены…

- критерий знаков
  (sign test)
- критерий Вилкоксона
  (Wilcoxon signed-rank test)

} зависимые выборки

Критерий знаков

- *непараметрическая альтернатива t критерия для зависимых выборок*

- **Критерий основан на следующих простых соображениях:** подсчитывает, сколько раз определенное значение первой переменной (*A*) больше соответствующего значения переменной (*B*), иными словами, определяется количество положительных разностей между значениями переменной (*A*) и значениями переменной (*B*).
- **N.B!** Учитываются только знаки разностей (а не их значения).

W критерий знаковых рангов Вилкоксона

- *непараметрическая альтернатива t критерия для зависимых выборок*
- Критерий принимает во внимание не только знаки разностей, но и их величину.
- Более мощный критерий (по сравнению с критерием знаков). Если предположения параметрического *t-критерия* для зависимых выборок (интервальная шкала) выполнены, то критерий имеет почти такую же мощность, как и *t-критерий.*

Дисперсионный анализ

- *ANOVA – analysis of variance*

(1920 г. Рональд Фишер,

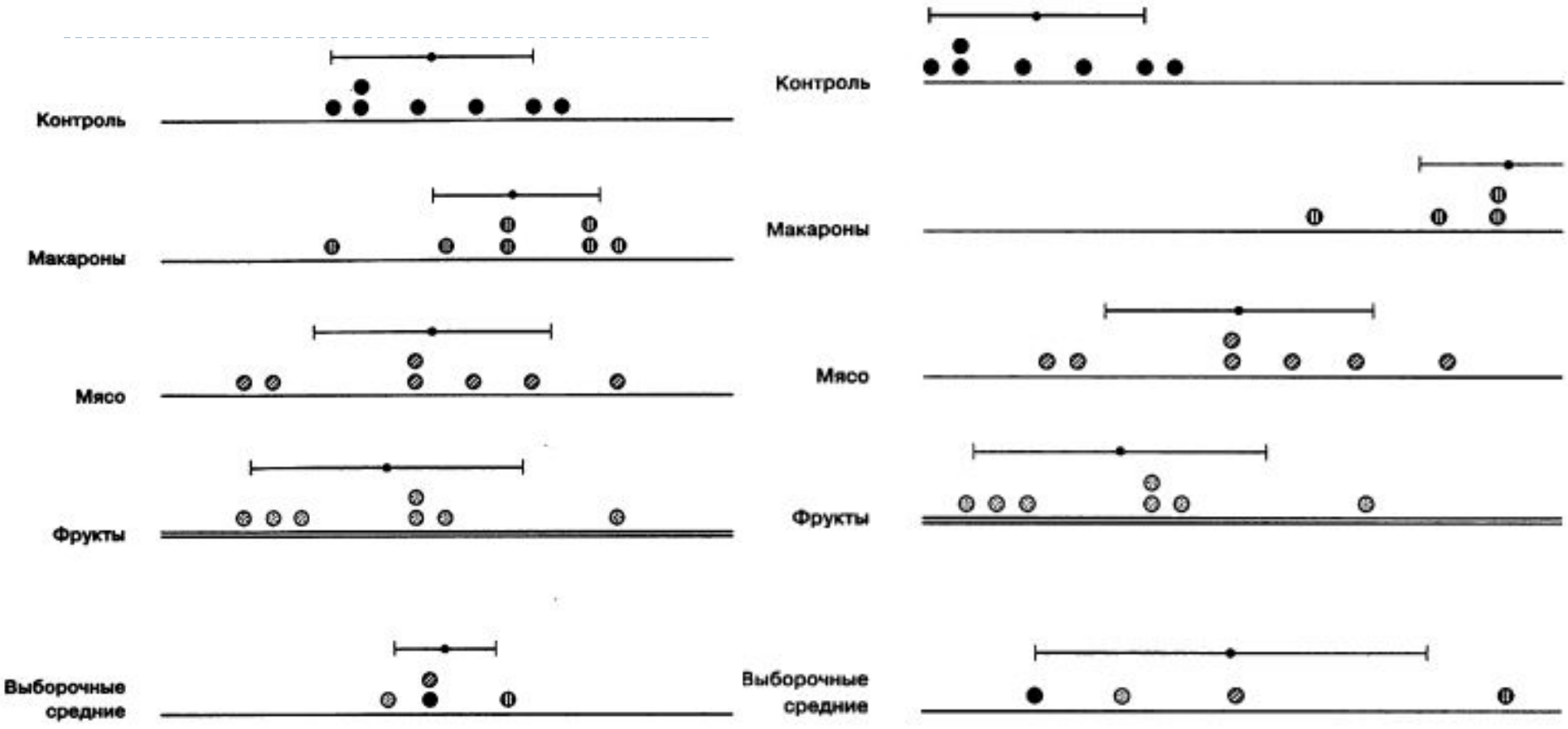
английский статистик и генетик)

Общее назначение

- Сравнение средних в нескольких группах
- Сравнение групп проводится с помощью оценки межгрупповой и внутригрупповой дисперсий. Отсюда термин «дисперсионный анализ»

Дисперсионный анализ

- Для оценки различий, необходимо сравнить разброс выборочных средних с разбросом значений внутри каждой из групп



F = межгрупповая дисперсия / внутригрупповая дисперсия
(разброс выборочных средних) / (разброс внутри групп)

Дисперсионный анализ

F = межгрупповая дисперсия / внутригрупповая дисперсия

или

$$F = \frac{\text{Дисперсия совокупности, оцененная по выборочным средним}}{\text{Дисперсия совокупности, оцененная по выборочным дисперсиям}}$$

-Числитель и знаменатель соотношения – оценки одной и той же величины – дисперсии совокупности

- Если верна нулевая гипотеза, то как внутригрупповая, так и межгрупповая дисперсии служат оценками одной и той же дисперсии и должны быть приближенно равны

Проверяемая гипотеза

- Нулевая гипотеза: различий между группами нет
- При истинности нулевой гипотезы, оценка дисперсии, связанной с внутригрупповой изменчивостью, должна быть близкой к оценке межгрупповой дисперсии
- При ложности – значимо отличаться

Дисперсионный анализ - этапы

- Проверка нормальности
- Проверка равенства дисперсий
- ANOVA
- Апостериорные сравнения групп

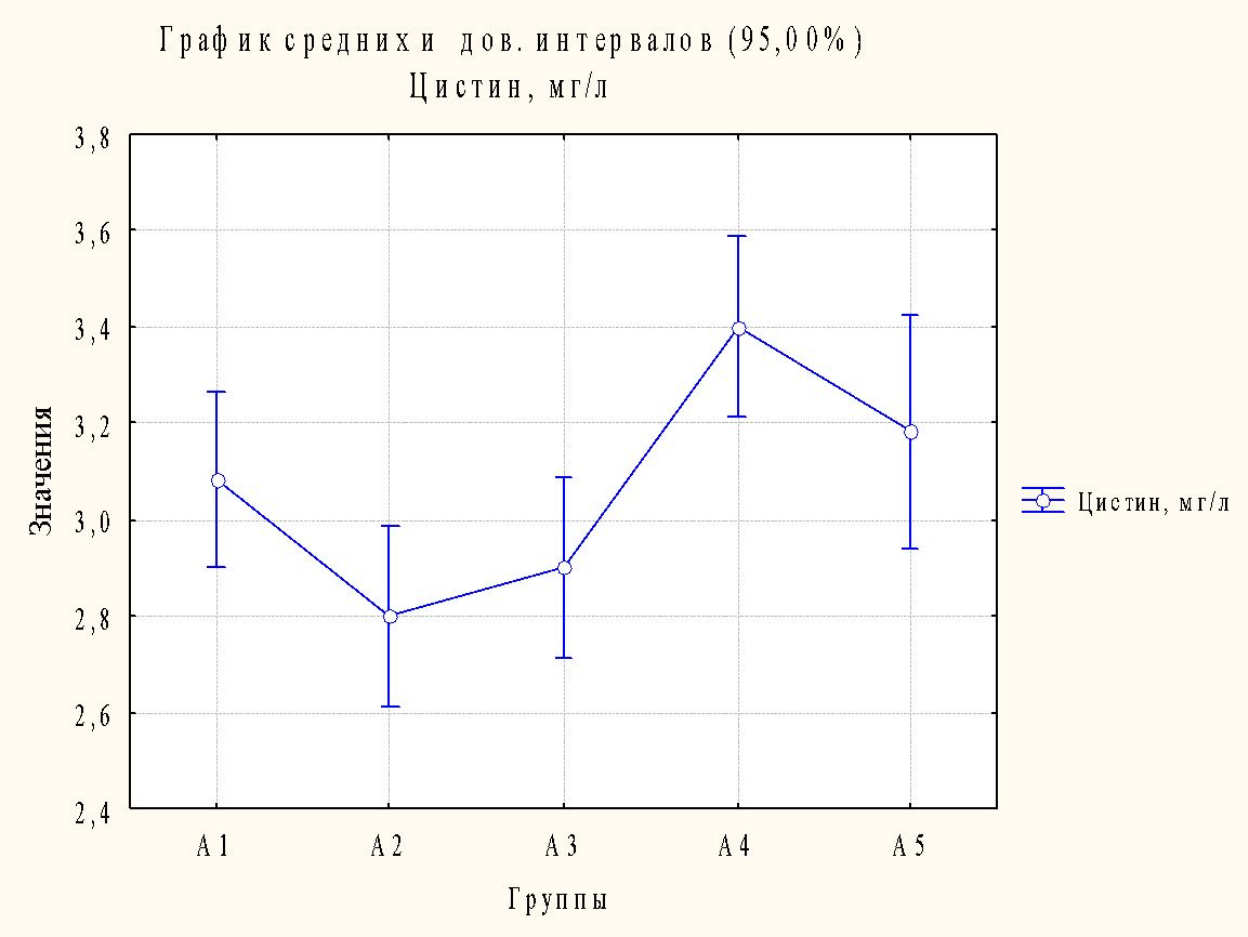
Методы множественного сравнения

Если ДА показал наличие значимых различий между средними значениями выборок

апостериорные сравнения с использованием:

- Поправки Бонферрони
- Критерия Фишера (наименьшей значимой разности)
- Критерия Шеффе
- Критерия Тьюки
- Критериев размахов Ньюмана-Кеулса и Дункана

Графическое представление результатов



Представление результатов

- Число объектов исследования в каждой из выборок
- Аргументированная информация о выполнении условий применимости метода
- Средние значения изучаемого признака и СКО для каждой из групп
- Точное значение критерия и p-уровень
- Диаграмма размаха

N.B. ДА не отвечает на вопрос о том, между какими именно группами различие статистически значимо!

- Выход: апостериорные сравнения

Окончательный результат

Группы	Крит. НЗР; перем.: Цистин, мг/л (Таблица данных2 в Д Отмечены разности, значимые на уровне p < ,05000				
	{1} M=3,0833	{2} M=2,8000	{3} M=2,9000	{4} M=3,4000	{5} M=3,1833
A1 {1}		0,015735	0,106063	0,007739	0,369157
A2 {2}	0,015735		0,369157	0,000011	0,001740
A3 {3}	0,106063	0,369157		0,000113	0,015735
A4 {4}	0,007739	0,000011	0,000113		0,058627
A5 {5}	0,369157	0,001740	0,015735	0,058627	

Расчет поправки Бонферрони

- $p=1-(1-0,05)^k$,
- или $p=0,05 \times k$,
- где k – число сравнений.
- Например, при сравнении 4 групп необходимо сделать 6 сравнений: $\alpha=\alpha^*/6$, при $\alpha=0,05$ расчет имеет следующий вид: 0,05/6=0,008., т.е. «р» должно быть меньше 0,008.

Дисперсионный анализ повторных измерений

Дисперсионный анализ - этапы

- Проверка нормальности
- Проверка равенства дисперсий
- ANOVA
- Апостериорные сравнения групп

Различия между несколькими несвязанными группами – непараметрический H-критерий Краскела-Уоллиса

- Обобщение критерия Манна-Уитни для трех и более независимых выборок
- Критерий базируется на общей ранговой последовательности значений всех выборок и не требует предположения о нормальности распределения
- Анализируемый признак должен быть количественным или порядковым

N.B. ДА не отвечает на вопрос о том, между какими именно группами различие статистически значимо!

- Выход: апостериорные сравнения с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони при оценке значения p

Расчет поправки Бонферрони

- $p=1-(1-0,05)^k$,
- или $p=0,05 \times k$,
- где k – число сравнений.

При 6 сравнениях вероятность «ошибки» составит 30% !!!!

- Например, при сравнении 4 групп необходимо сделать 6 сравнений: $\alpha=\alpha^*/6$, при $\alpha=0,05$ расчет имеет следующий вид: 0,05/6=0,008., т.е. «р» должно быть меньше 0,008.

Использованная литература

- Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
- Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 168 с.
- Т.А.Ланг. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А.Ланг, М.Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
- О.Ю.Реброва, Статистический анализ медицинских данных., 2002. – 312с.
- Материалы интернет ресурса: statsoft.ru

Стентон Гланц

Медико-биологическая СТАТИСТИКА

Перевод с английского
доктора физ.-мат. наук
Ю. А. Данилова
под редакцией
Н. Е. Бузикашвили
и Д. В. Самойлова

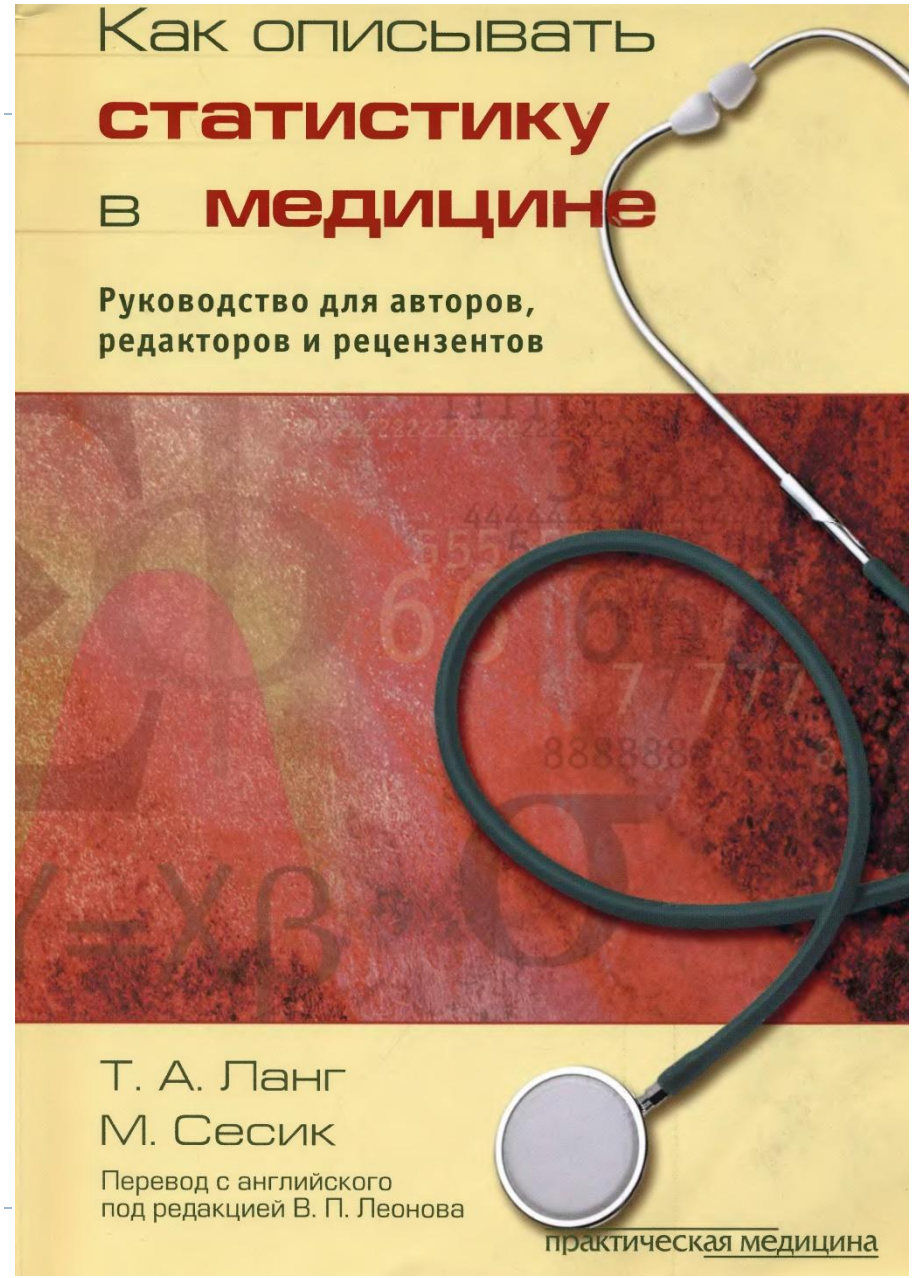
практика
Москва 1999

А. Петри, К. Сэбин

НАГЛЯДНАЯ СТАТИСТИКА В МЕДИЦИНЕ

Перевод с английского

Москва
Издательский дом
ГЭОТАР-МЕД
2003


Как описывать
статистику
в медицине
Руководство для авторов,
редакторов и рецензентов
Т. А. Ланг
М. Сесик
Перевод с английского
под редакцией В. П. Леонова
практическая медицина