

Медицинская статистика

Докладчик:

д.ф.ф.-м.н. Исмаил Гафаров

Статистика – это наука!



Людмила Прокофьевна:

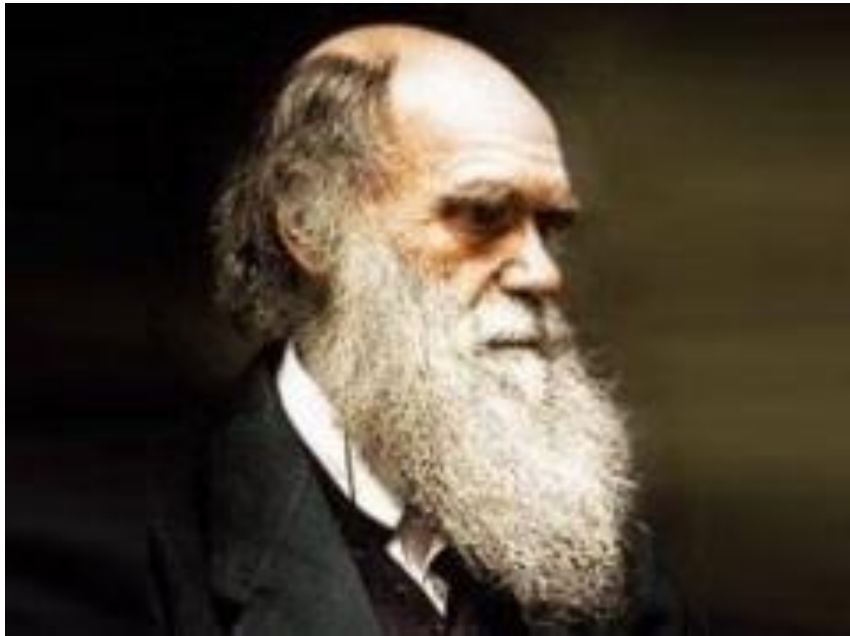
- Статистика – это наука, она не терпит приблизительности.

Анатолий Ефремович:

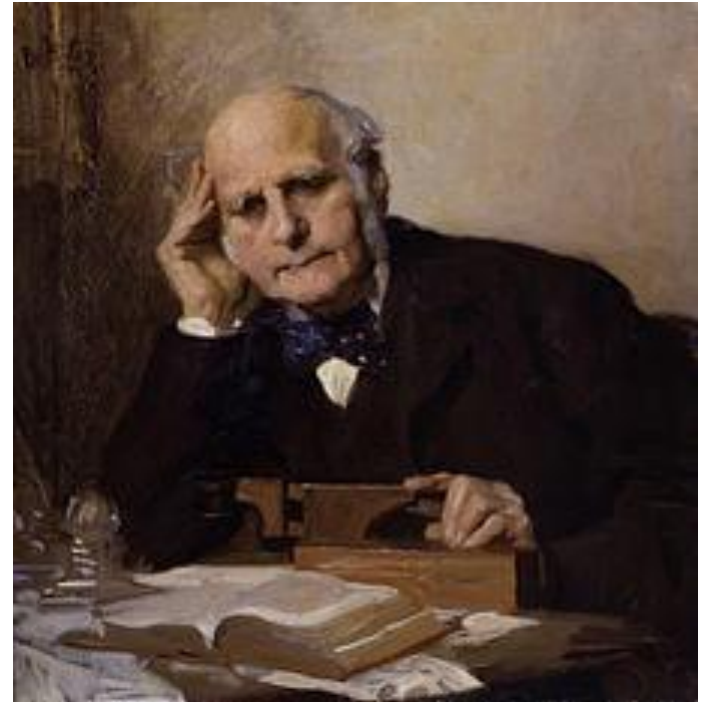
- Я считаю, что без статистики вообще не жизнь.

Есть ложь, есть наглая ложь, ... есть статистика !

**Ч.Дарвин
(1809-1882)**



**Ф.Гальтон
(1822-1911)**

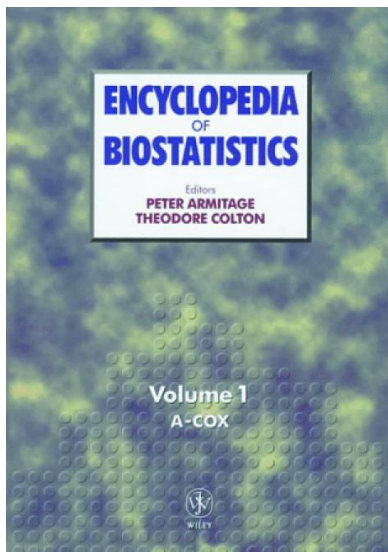


**Ч.Дарвин:
Я не верю в твою статистику !**

Statistics-servant all science

Jerzy Neyman

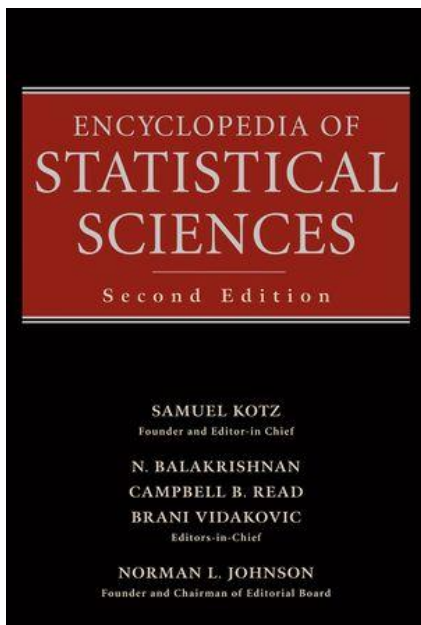
Прикладная теория вероятностей и прикладная статистика относятся к числу основных общеобразовательных дисциплин, которые определяют **современный профессиональный уровень выпускников** вузов по самым различным специальностям, в т.ч. **врачей.**



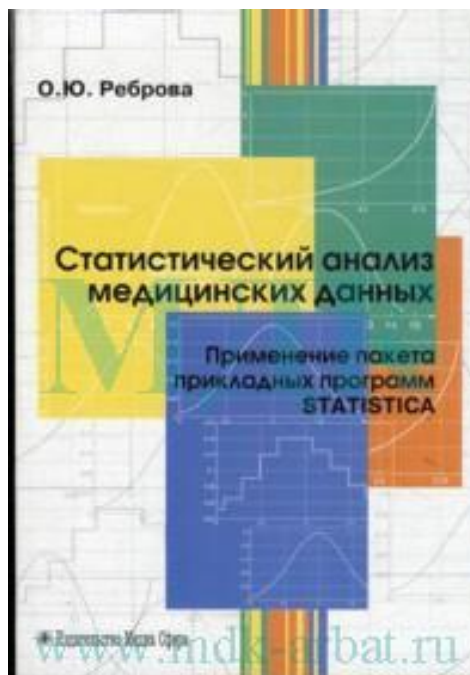
8 томов,
более
1300
статей,
6300 стр.



Лапач С.Н.,
Чубенко А.В.,
Бабищ П.Н.
+ CD для Excel



16 томов,
9700 стр.,
более 600
экспертов



Реброва О.Ю.
305 стр.



**Р.Флетчер
С.Флетчер
Э.Вагнер
350 стр.**



**Ю.Н.Тюрин
А.А.Макаров
368 стр.**



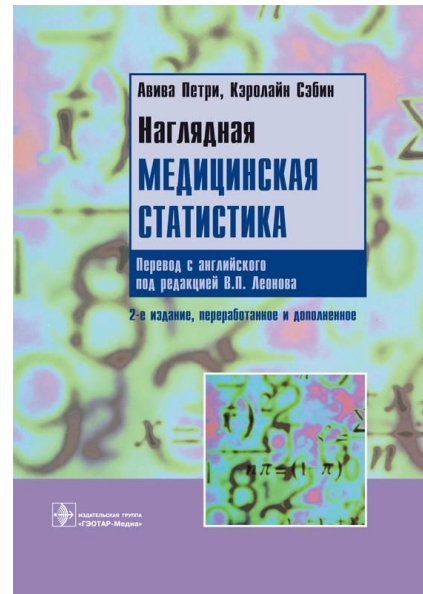
**В.В.Власов
464 стр.**



**С.Гланц
460 стр.
+ CD**



Т.Гринхальх
282 стр.



Петри А.,
Сэбин К.
168 стр.



Эверитт Б.С.
736 стр.



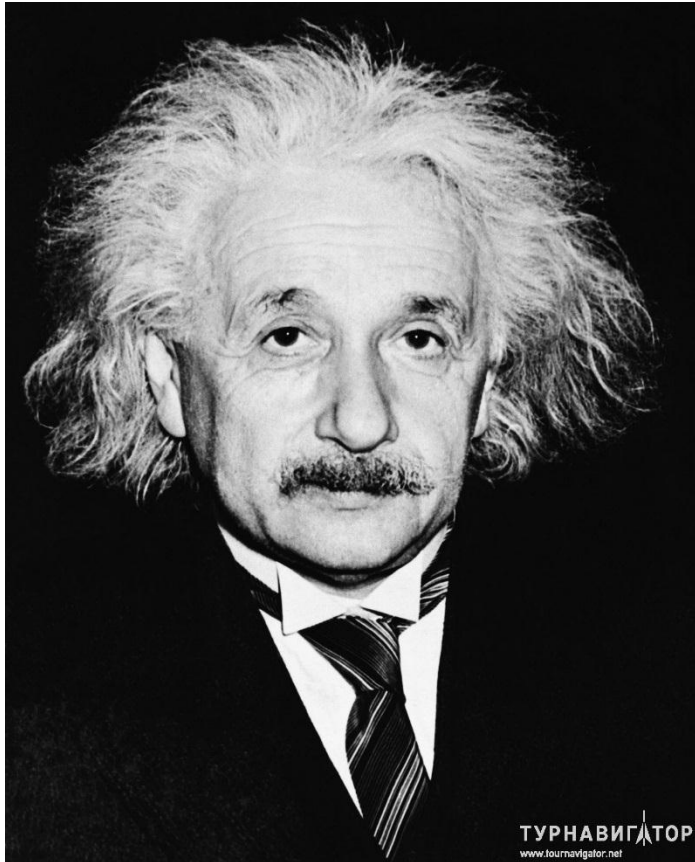
Герасимов А.Н.
480 стр.

Статистика – удел посвященных и просвещенных



- ❑ Из-за того, что статистика часто преподносится как сундук, доверху напичканный специальными вычислительными инструментами, с нездоровым упором на вычисления, то не удивительно, что многие, пережившие подобные курсы, считают статистические инструменты скорее орудиями пыток, нежели диагностическими средствами в науке анализа данных.
- ❑ Многочисленные руководства для «чайников», «статистика простым языком», «для тех, кто не любит статистику, но ВЫНУЖДЕН ею пользоваться», «статистика без формул» и т.п. создают коварную иллюзию простоты и доступности идей и методов статистики.
- ❑ Не меньшую (скрытую) опасность представляют некоторые руководства по применению пакетов статистических программ, в которых пользователь исподволь приучается к бездумному нажиманию кнопок.
- ❑ Поэтому, бесполезно заниматься только по книжке, скажем, математической статистикой. Если не решать соответствующие задачки и статистически не обрабатывать какой-то экспериментальный материал, то вы никогда не приобретете нужного понимания математико-статистических закономерностей, лежащих в основе целого ряда биологических явлений.

Не обязательно иметь такую большую голову, чтобы статистически анализировать полученные результаты



$$\mathcal{L} = \phi E_{st}$$

$$f(w) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) e^{-2\pi i x w} dx \frac{dt}{d\theta}$$

$$\nabla \cdot E = 0 \quad \nabla \times E = -\frac{1}{c} \frac{\partial H}{\partial t}$$

$$\nabla \cdot H = 0 \quad \nabla \times H = \frac{1}{c} \frac{\partial E}{\partial t}$$

$$-i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi = H \Psi$$

$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) = -\nabla p + \nabla \cdot T + f$$

$$H = -\sum p(x) \log p(x)$$

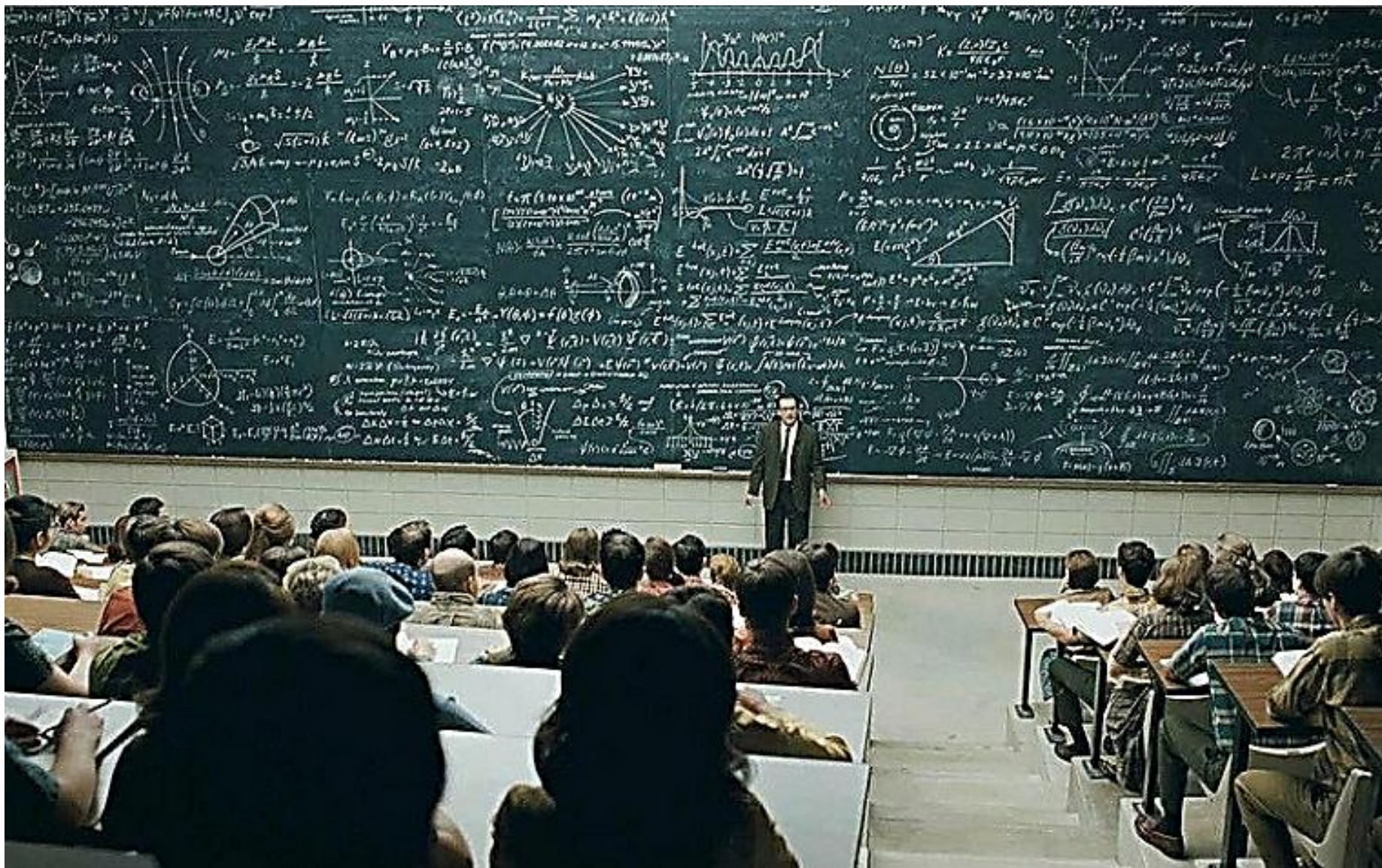
$$\frac{1}{2} G^2 S^2 \frac{\partial^2 V}{\partial S^2} + r S \frac{\partial V}{\partial S} + \frac{\partial V}{\partial t} - r \cdot V = 0$$

$$TC(Q, q_i, m_i) = \sum_{i=1}^n \left[\frac{D_i}{m \cdot q_i} S_i + c_i \cdot D_i + \frac{q_i H_i}{2} \left(m_i \left(1 - \frac{D_i}{P_i} \right) - 1 + 2 \frac{D_i}{P_i} \right) \right]$$

$$\left[\frac{d \Delta p(s, \phi)}{d \phi} \right] = \begin{bmatrix} \gamma & -\mathcal{L} \\ -\beta & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta p(s, \phi) \\ \Delta M(s, \phi) \end{bmatrix}$$

$$\int_0^{\pi} (\log \sin x)^2 dx = \int_0^{\frac{\pi}{2}} (\log \cos x)^2 dx = \frac{\pi}{2} \left\{ \frac{\pi^2}{12} + (\log 2)^2 \right\}$$

Скажем спасибо математикам !



Теория вероятностей построена на костях...

Правда, слава богу, кости эти игральные!



Теория вероятностей →

Математическая статистика →

Медицинская статистика



Закон больших чисел

Неравенство Чебышева

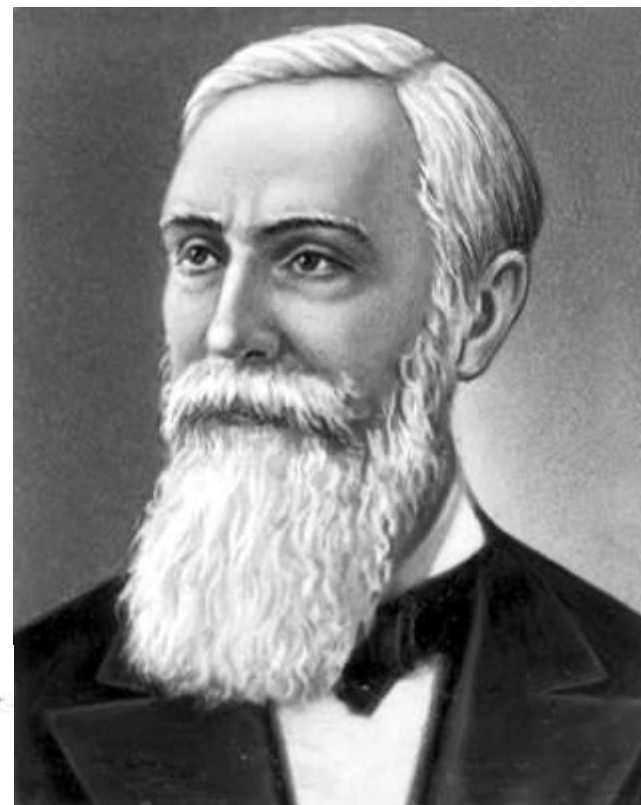
$$P(|X - M(X)| \geq \varepsilon) \leq \frac{D(X)}{\varepsilon^2}$$

Закон больших чисел Чебышева

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(|\bar{X} - M(\bar{X})| < \varepsilon) = 1$$

- **Теорема** Пусть случайные величины $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n, \dots$ попарно независимы и имеют конечные дисперсии, ограниченные одной и той же постоянной C : $D[\xi_i] \leq C$, где $i = 1, 2, \dots$. Тогда для любого $\varepsilon > 0$ имеем

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P\left(\left|\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \xi_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n M[\xi_i]\right| < \varepsilon\right) = 1$$



**П.Л.Чебышев
(1821-1894)**

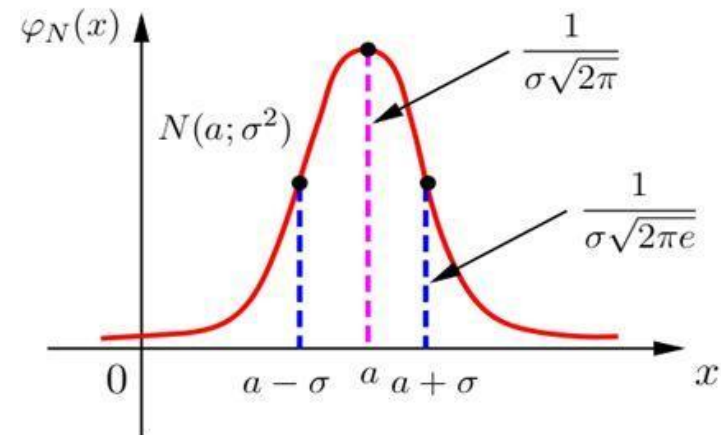
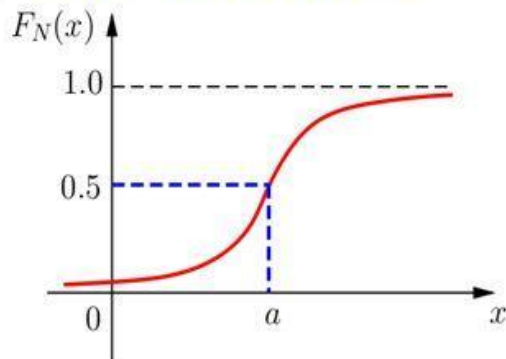
Закон нормального распределения

Непрерывная случайная величина X имеет нормальный закон распределения (закон Гаусса) с параметрами α и β , если ее плотность вероятности имеет вид:

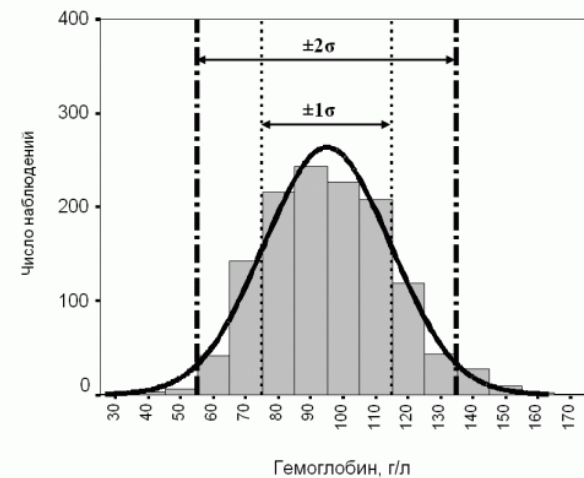
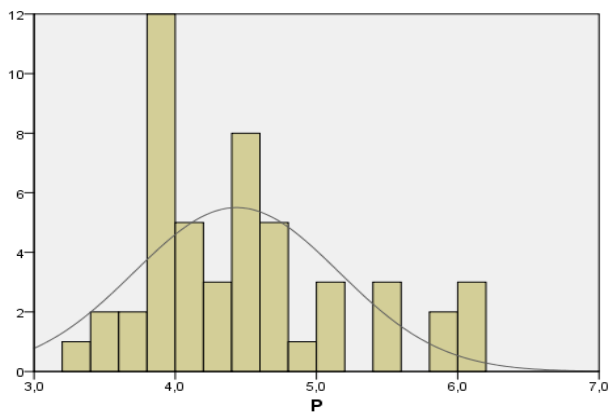
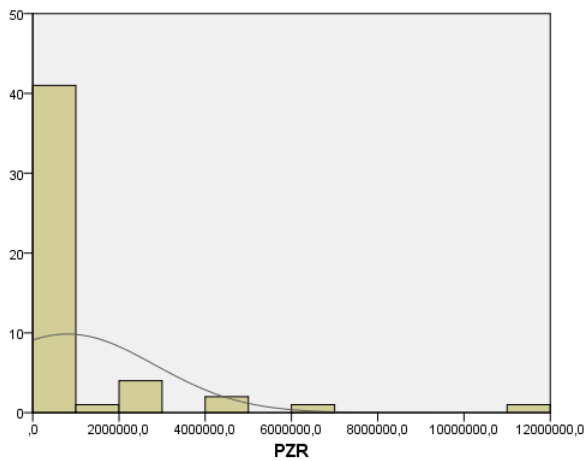
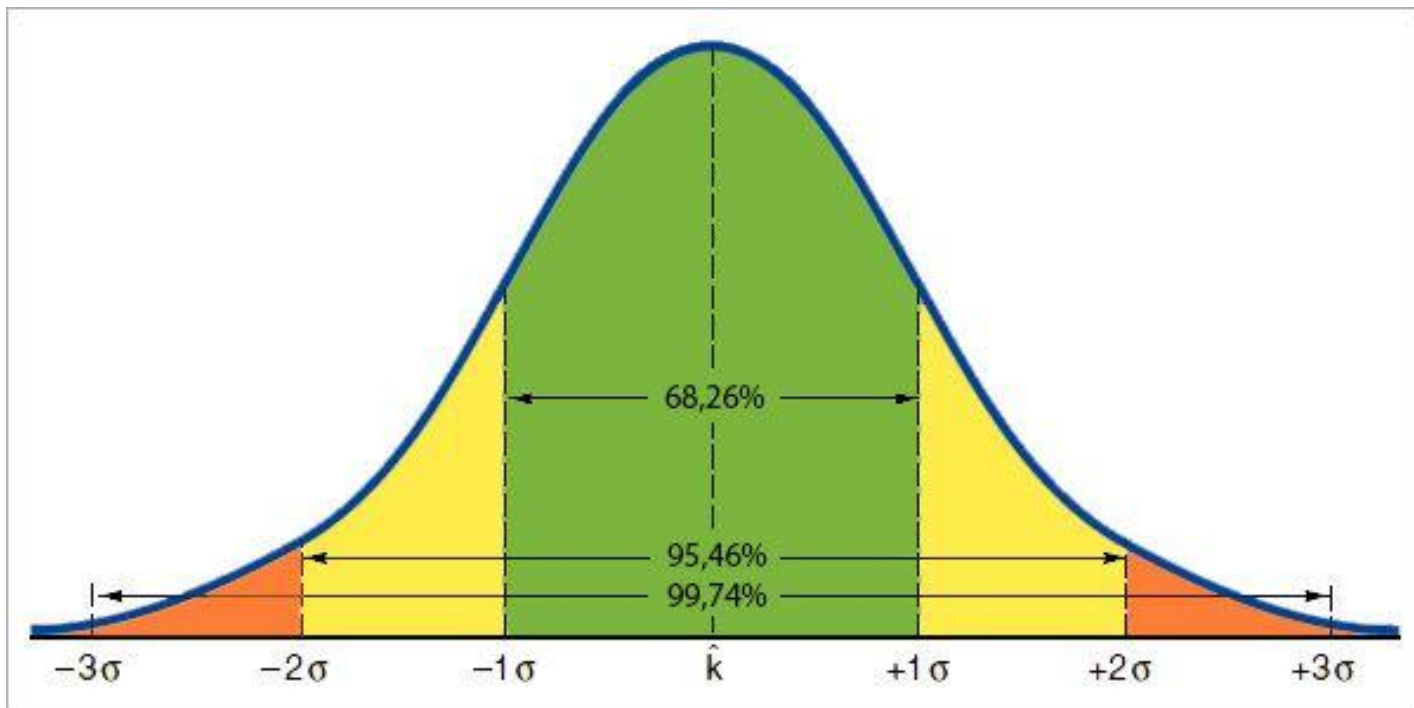
$$f(x) = \frac{1}{\beta\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-a)^2}{2\beta^2}}$$

Где:

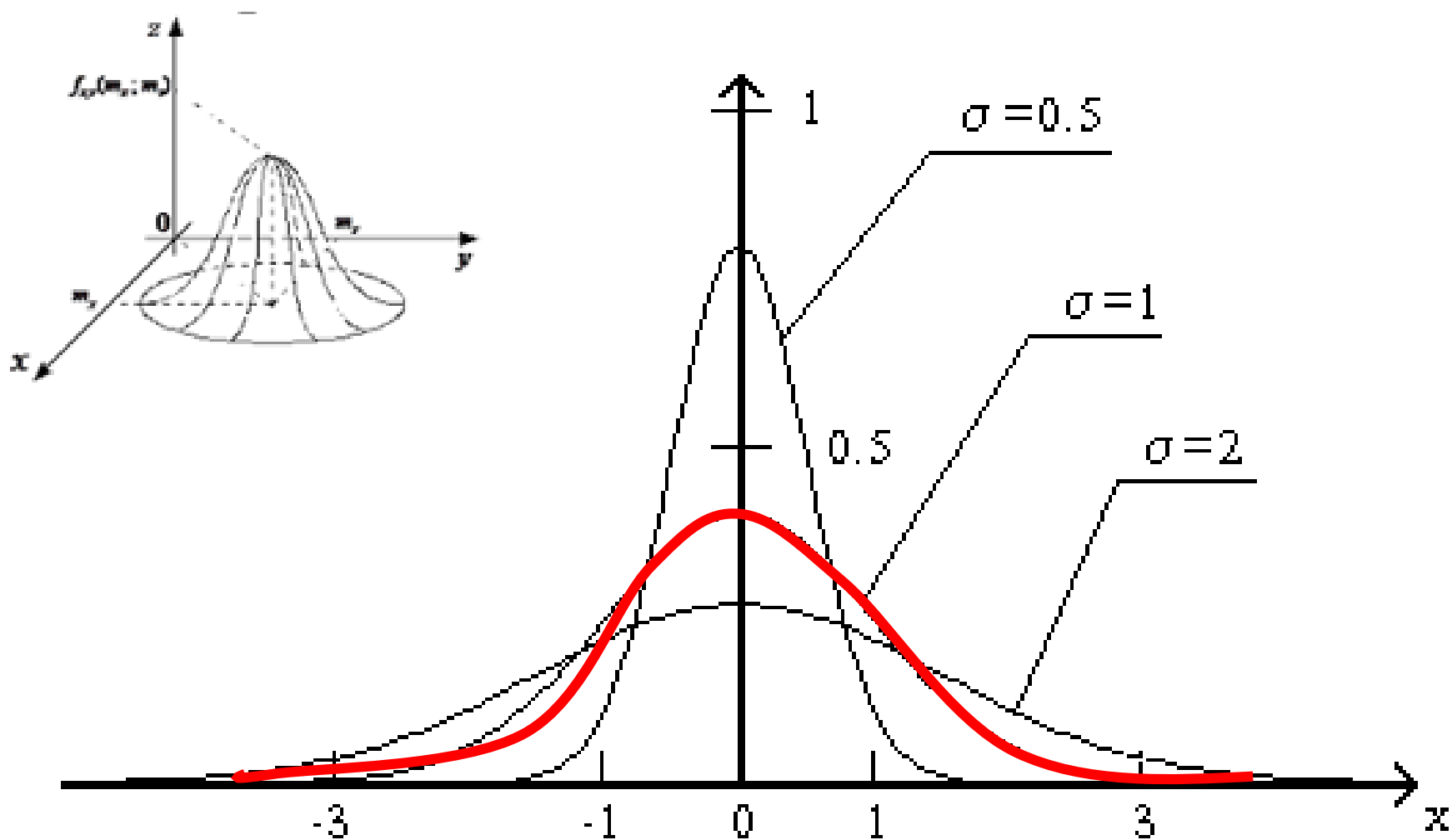
- β — среднеквадратичное отклонение (σ);
- α — среднее (M);
- e, π - константы



Нормальное распределение



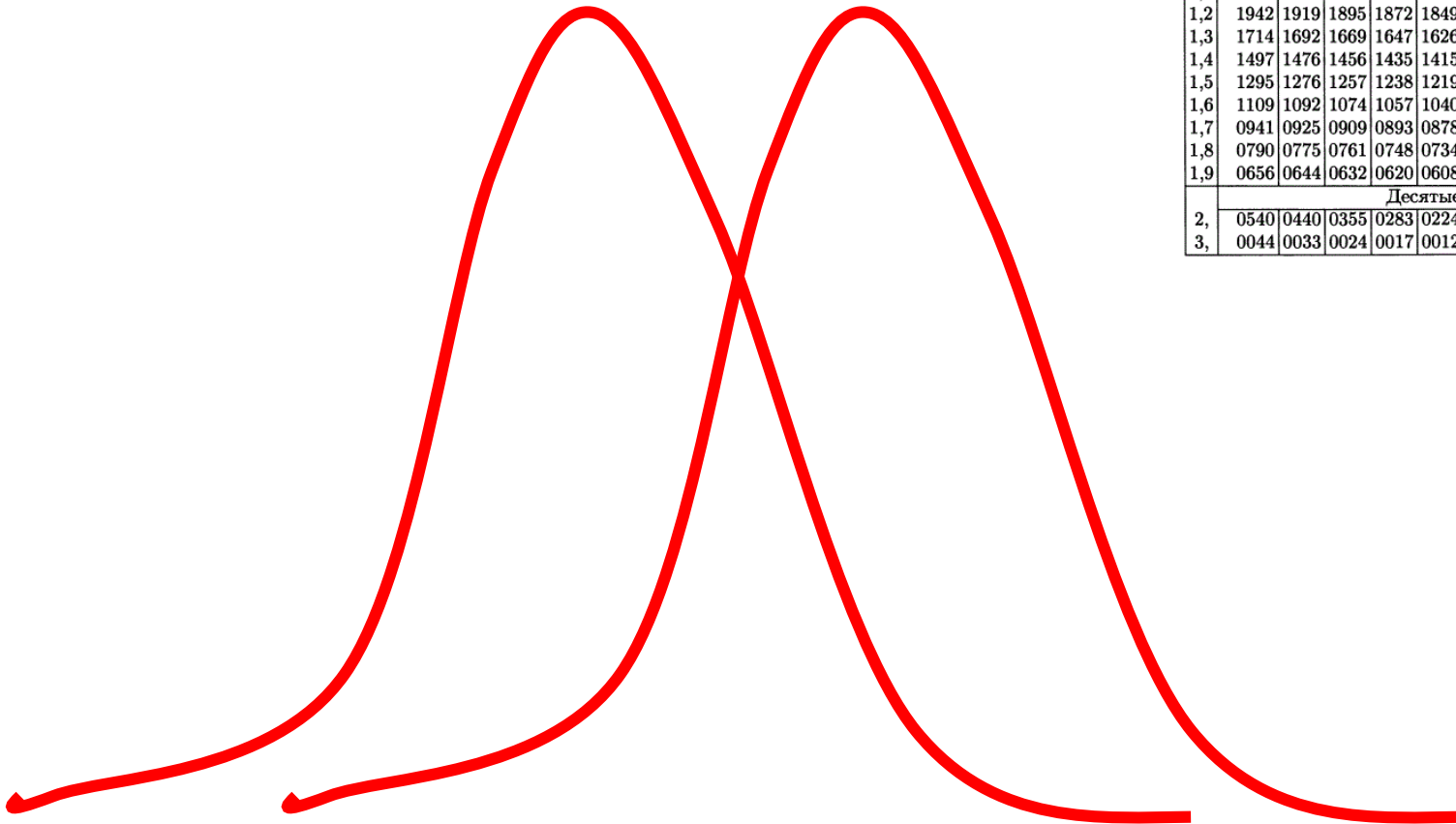
Семейство нормальных распределений



Зачем так важна нормальность распределения ?

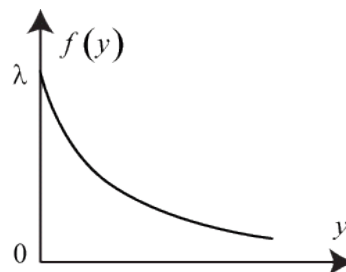
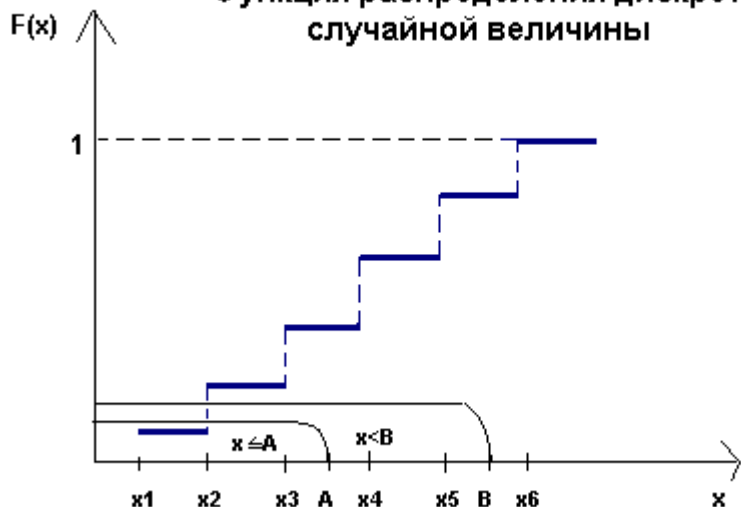
$$\text{Значение функции } \varphi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}$$

x	Сотые доли x									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,0	0,3989	3989	3989	3988	3986	3984	3982	3980	3977	3973
0,1	3970	3965	3961	3956	3951	3945	3939	3932	3925	3918
0,2	3910	3902	3894	3885	3876	3867	3857	3847	3836	3825
0,3	3814	3802	3790	3778	3765	3752	3739	3726	3712	3697
0,4	3683	3668	3653	3637	3721	3605	3588	3572	3555	3538
0,5	3521	3503	3485	3467	3448	3429	3411	3391	3372	3352
0,6	3332	3312	3292	3271	3251	3230	3209	3187	3166	3144
0,7	3123	3101	3079	3056	3034	3011	2989	2966	2943	2920
0,8	2897	2874	2850	2827	2803	2780	2756	2732	2709	2685
0,9	2661	2637	2613	2589	2565	2541	2516	2492	2468	2444
1,0	2420	2396	2371	2347	2323	2299	2275	2251	2227	2203
1,1	2179	2155	2131	2107	2083	2059	2036	2012	1989	1965
1,2	1942	1919	1895	1872	1849	1827	1804	1781	1759	1736
1,3	1714	1692	1669	1647	1626	1604	1582	1561	1540	1518
1,4	1497	1476	1456	1435	1415	1394	1374	1354	1334	1315
1,5	1295	1276	1257	1238	1219	1200	1181	1163	1145	1127
1,6	1109	1092	1074	1057	1040	1023	1006	989	973	957
1,7	0941	0925	0909	0893	0878	0863	0848	0833	0818	0804
1,8	0790	0775	0761	0748	0734	0721	0707	0694	0681	0669
1,9	0656	0644	0632	0620	0608	0596	0584	0573	0562	0551
x	Десятые доли x									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2,	0540	0440	0355	0283	0224	0175	0136	0104	0079	0060
3,	0044	0033	0024	0017	0012	0009	0006	0004	0003	0020

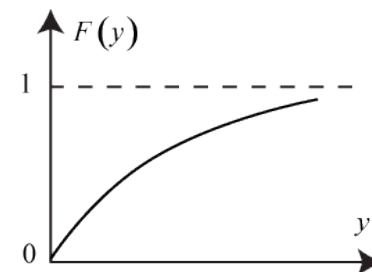


Существуют и другие распределения ...

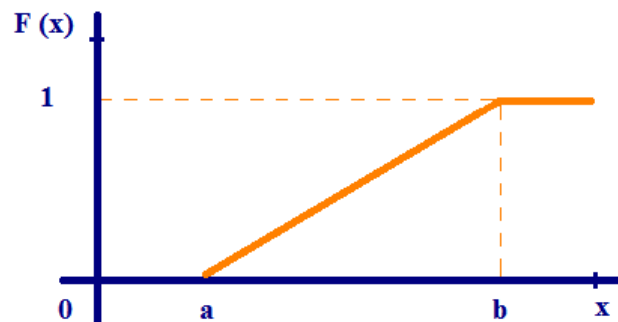
Функция распределения дискретной случайной величины



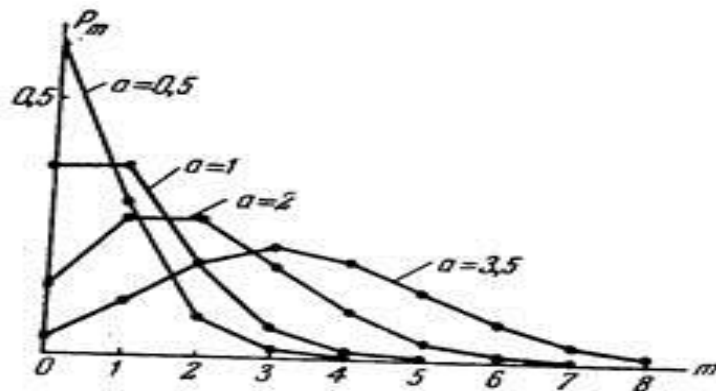
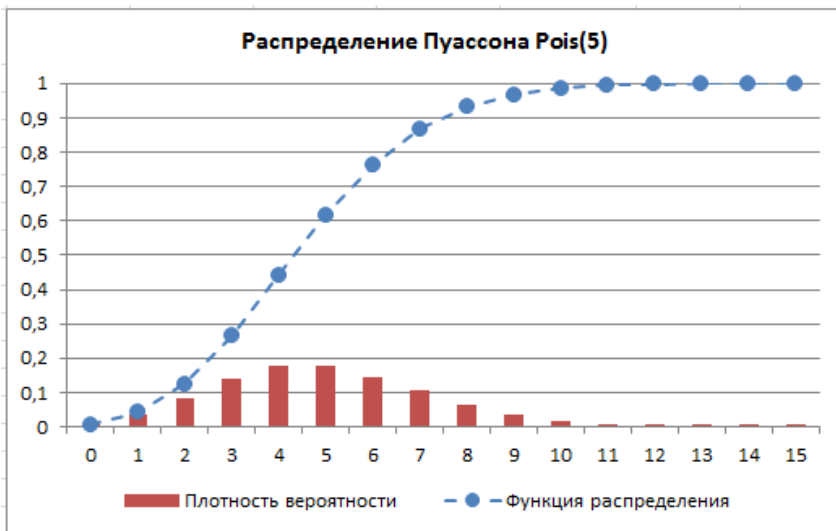
$$f(y) = \begin{cases} 0 & \text{при } y \leq 0, \\ \lambda e^{-\lambda y} & \text{при } y > 0. \end{cases}$$



$$F(y) = \begin{cases} 0 & \text{при } y \leq 0, \\ 1 - e^{-\lambda y} & \text{при } y > 0. \end{cases}$$



Распределение Пуассона Pois(5)



Хватит, отойдем от математики !



Что и как мы исследуем ?

Дизайн исследования

- *Описательная (эпидемиологическая)*
- *Аналитическая (контроль - когорта)*

Метод исследования

- *Наблюдательный (клинический)*
- *Экспериментальный*
- *Клинико-экспериментальный*

Объем исследования

- *Сплошной*
- *Выборочный*

Вид исследования

- *Научный (специальный)*
- *Рутинный (обыденный)*

Материал исследования

- *Ретроспективный*
- *Перспективный*
- *Комбинированный*

Время исследования

- *Поперечное*
- *Продольное*

Место исследования

- *Клиническое (лабораторное)*
- *Полевое*

С чего начинать?



- **Данные – это такие сведения, факты, информация, которые мы собираем и изучаем (анализируем) с какой-либо целью:**
- **прийти к какому-либо выводу, заключению или принять решение.**
- **Решения часто бывают жизненно важными**
- **Лечит ли предлагаемое средство или метод или нет, или - напротив – наносит ли изучаемый агент вред,**
- **правильно ли врач ставит диагноз,**
- **есть ли связь между фактором риска и болезнью и т.п.**
- **данные, на которые мы иногда не обращаем внимание, могут быть важны при исследовании, или наоборот, данные на которые мы выделяем особое внимание, могут быть бесполезными в конце**
- **статистические данные – особый класс данных, которые можно анализировать статистическими методами.**



Основные задачи и проблемы медицинской статистики

- **Статистическое оценивание (параметров)**
- **Оценки точечные и интервальные**
- **Проверка статистических гипотез**
- **Сравнение моделей**
- **Анализ статистических связей**
- **Проблема множественных сравнений**

Выборка

- Каким способом сформирована выборка (группа) пациентов для данного исследования?
- Описан ли и четко ли способ формирования выборки?
- Использована ли рандомизация?
- Гарантированы ли случайность выборки и независимость ее членов?
- Обоснован ли объем выборки?
- Представлены ли результаты независимых повторных проверок?
- Оценена ли воспроизводимость результатов теста?

С чем сравнивать?

- Есть ли сопоставление с эталоном сравнения?
- Обоснован ли выбор эталона сравнения?
- Согласны ли Вы с его обоснованием?
- Проведено ли это сопоставление слепым методом?
- Рационально ли определена “норма” — отсутствие болезни?
- Четко ли, разумно ли обосновано различие здоровых и больных?



- Она собирается стать матерью !
- А я собираюсь стать отцом !

Виды выборок

❖ **Сплошные**

❖ **Выборочные**

- **Беспорядочная выборка**
- **Порядочная выборка**
- **Слепая выборка**
- **Двойная слепая выборка**
- **Тройная слепая выборка**

Но в любом случае выборка должна быть рандомизированной

Как представить данные ?

Имеются 2 типа данных:

- Категориальные (качественные)
- Измеряемые (количественные)



**Качественные данные всегда можно представить количественном виде,
И наоборот количественные данные всегда можно представить в качественном виде**

мужчины – 1; женщины -2

здоровые – 0; больные – 1

выжил – 0; умер – 1

хороший – 1; удовлетворительный – 2; плохой – 3 и т.д.

Уровень глюкозы в крови:

- Ниже нормы – 1

- В пределах нормы – 2

- Выше нормы - 3

Но не так !!!

ИБ	Пол	Гемогл	PZR	Диаг
125/2016	муж	126,9	0	си
156/2018	м	12,5	1	эсит
128/2017	жен	1*6	NN	диаст
156/2019	дев	11.янв	7*108	экстра
125/2016	мал	12)6	1000000	ин
156/2018	жен	101//9	n	постинфарктный кардиосклероз
125/2016	мм	11,2-13,5	neq	HBV
156/2014	мж	Норм	poz	Инфаркт
125/2016	жн	<N	p	Нифаркт
1359/2015	новор	1ст	+	Инфакт
128/2017	Kişi	11//4	"-/+"	ИМ
156/2019	Qadın	1e3	++	Инф.м.
125/2016	Qad	Нижн.гр. Нормы	< 45	Инф.м
156/2018	K	H	> 750	Сн
125/2016	Kiş	--	5 ed	Зфк
156/2014	Ki			ЧЗЧ

... и как представить результаты ?

Частота фактора

Среднее значение

Факт

P%

M

52%

15 г/л

M±σ

15,4±4,6 г/л

M±m

15,4±1,6 г/л

Научное
представление

P±mp%

52,0±4,9%

M (min – max)

15,4 (5,6 – 18,2) г/л

M (95% ДИ)

15,4 (13,4 – 17,4) г/л

Правильное округление – аккуратность исследователя

$XXX, X \pm XX, X$

$852,5 \pm 22,6$

$XX, X \pm X, X$

$15,1 \pm 1,7$

$X, XX \pm 0, XX$

$1,42 \pm 0,13$

$0, XXX \pm 0, 0XX$

$0,156 \pm 0,011$

$0,000XXX \pm 0,0000XX$

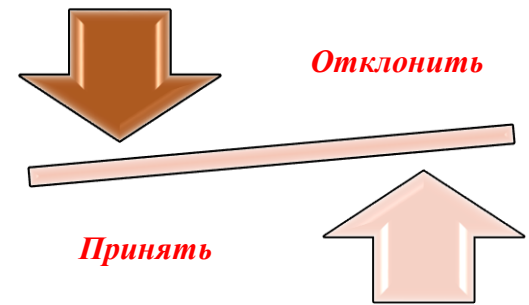
$0,000229 \pm 0,000015$

Если $N < 1000 \rightarrow P\% = XX, X \pm X, X$

Если $1000 < N < 10000 \rightarrow P\% = XX, XX \pm X, XX$ и т.д.

Распространённость на 100.000 населения $\rightarrow P\% = XX, XXX \pm X, XXX$

Ох, эта нулевая гипотеза !



- Слова **«отклонить»** или **«принять»** гипотезу – это условные сокращения.
- **«Отклонить»** – означает: взять на себя смелость решить, что наблюдаемые данные не согласуются с нулевой моделью M_0 (с гипотезой H_0) – противоречат ей, т.е. свидетельствуют против гипотезы H_0 в пользу гипотезы H_1 .
- **«Принять»** – означает: взять на себя смелость решить, что наблюдаемые данные не противоречат гипотезе H_0 , т.е. не дают оснований сомневаться в ней.

Казнит (,) нельзя (,) помиловать !!

- Когда наблюдаемое p -значение мало, появляется (*внестатистическое, интуитивно-логическое*) основание (соблазн) отвергнуть H_0 .
- Однако нет никаких *статистических* соображений, какое значение p следует считать настолько малым, чтобы смело отвергнуть H_0 .
- Это решение является *внестатистическим*.
- На практике решение отклонить или принять H_0 должно зависеть от обстоятельств.
- Исследователь в каждой конкретной ситуации должен сам делать этот выбор.

Гипноз цифр 0,05 и 95%

- ✓ Наиболее часто в качестве критического порога используется уровень значимости $\alpha = 0,05$.
- ✓ Преодоление этого порогового уровня ($p < 0,05$) всего лишь в одной выборке считается достаточным для решения отклонить нулевую гипотезу и для вывода о статистической значимости наблюдаемого эффекта.

Вероятности доверия (p) и уровни значимости (P)

$$p < 0,05 \rightarrow P > 95\%$$

$$p < 0,01 \rightarrow P > 99\%$$

$$p < 0,001 \rightarrow P > 99,9\%$$

Частый вопрос

- **Нередко исследователи спрашивают :**
- **если у меня получилось маленькое P -значение, то это хорошо?**
- **В статистике нет места эмоциям.**
- **«Хорошо» или «плохо» зависит от ситуации.**
- **Если вредное действие статистически значимо при $p < 0,001$, это хорошо или плохо?**

Эмоции

- Многие исследователи имеют дурную привычку обращать внимание исключительно на **P-значение**, игнорируя клиническую (практическую) ценность (важность) полученных ими данных.
- Когда они получают **малые P-значения ($p < 0,05$)**, которые указывают на статистически значимое различие, они дико радуются, ликуют, поют, танцуют и публикуют свои результаты в журналах класса «А».
- Когда же они получают **большие P-значения ($p > 0,05$)**, то они рвут на себе волосы, срывают с себя одежды, посыпают голову пеплом, стенают и рыдают и публикуют свои результаты в журналах класса «С».

Доверительный интервал

- ✓ Доверительный интервал относится к методу его построения. Он означает, что если мы многократно повторим наши наблюдения, то в $(1-\alpha)\times 100\%$ случаев интервалы, получаемые с помощью данной процедуры, накроют (неизвестное) значение θ .
- ✓ То есть с уверенностью $(1-\alpha)\times 100\%$ мы можем надеяться, что вычисленный нами ДИ для данной выборки «поймает» (накроет) искомое значение θ .
- ✓ Но в $\alpha\times 100\%$ случаев мы можем «промахнуться».
- ✓ Если Вы за всю свою жизнь построили много 95%-х ДИ, то приблизительно 95% этих ДИ действительно содержали соответствующие им средние значения
- ✓ Вспоминая свою жизнь, Вы чувствуете удовлетворение от того, что в 95% случаев Ваши ДИ были правильными.
- ✓ К этому чувству примешивается также огорчение, поскольку 5% интервалов все-таки были неверны.
- ✓ И Вы *никогда не сможете узнать*, в каких случаях результаты Вашего труда были верны, а в каких нет!
- ✓ Такова суть статистических выводов (Сигель, 2004).

Жизненные ошибки

- ❖ Вероятность ошибки I рода (α) – Надо было отклонить Нулевую гипотезу, а Вы ее приняли (т.е. пропустили больного)
- ❖ Вероятность ошибки II рода (β) - Надо было принять Нулевую гипотезу, а Вы ее отклонили (т.е. ложная тревога)
- ❖ $(1-\alpha)$ считается мощностью статистического критерия.

**Не «достоверный»,
но «статистически значимый»**

- **В научных работах часто употребляется неправильный термин "достоверность" вместо термина "статистическая значимость".**
- **Достоверный – подлинный, несомненный, не вызывающий сомнения.**
- **В теории вероятностей достоверное событие – событие с вероятностью, равной 1.**
- **В статистике ничего достоверного нет.**

Статистическая значимость и размер эффекта

- Эффект (различие, связь, риск, польза, ассоциация и т. п.) может быть статистически значимым, но его практическая (например, клиническая) ценность может оказаться ничтожной.
- «Статистически значимый» не означает «значительный», «практически важный», «ценный».
- Эффекты могут быть реальными, неслучайными, но, тем не менее, очень маленькими.
- Вопрос о клинической (практической) ценности (важности) наблюдаемого Размера Эффекта является ключевым при интерпретации результатов биомедицинских исследований.

Доверяй, но проверяй !

- Повторение составляет суть науки: ученый должен всегда задумываться о том, что произойдет, если он или другой ученый повторят его эксперимент ?
- Часто считается, что если получен «статистически значимый» результат, то это исключает необходимость повторить исследование.
- «Проверка нулевой гипотезы есть метод обнаружения маловероятных событий, которые заслуживают дальнейшего изучения» (Fisher).
- Законы Менделя стали законами только после того, как их справедливость была продемонстрирована для всех диплоидных организмов, размножающихся половым путем – от растений до человека.
- Представьте, что Майкельсон и Морли провели бы всего лишь одно измерение скорости света и на основании такого этого единственного измерения утверждали бы, что скорость света постоянна.

**Кандидат наук –
доктор философии**

Доктор наук



