

ДРУГИЕ РАЗДЕЛЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ OTHER CATEGORIES OF OPHTHALMOLOGY

Научная статья

УДК 617.7

doi: 10.25276/0235-4160-2022-3-68-74

Особенности статистического анализа количественных данных парных глаз, непараметрический случай

Я.Е. Пашенцев

НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск

РЕФЕРАТ

Цель. Сравнение различных подходов статистического анализа показателей парных глаз с описанием технологии его корректного проведения непараметрическими методами в программной среде R. **Материал и методы.** Проанализировано множество вариантов статистического анализа показателей парных глаз, выделены три подхода: 1) включение парных глаз в одну группу с использованием стандартных методов статистического анализа; 2) включение в одну группу исключительно по одному глазу от каждого пациента с обработкой стандартными статистическими методами; 3) включение в одну группу обоих парных глаз пациентов с использованием специально разработанных методов статистического анализа, учитывающих наличие корреляции между парными глазами. **Результаты.** Первый подход приводит к существенному занижению р-значений при сравне-

нии групп и повышает риск отвержения правильной нулевой гипотезы. Второй подход не позволяет учесть все доступные исследователю данные, что снижает потенциальную статистическую мощность исследования. Третий подход позволяет использовать полный объем полученной информации и сформулировать на основании анализа результатов проведенных исследований правильные выводы. **Заключение.** Необоснованное применение стандартных статистических подходов для обработки количественных данных парных глаз приводит к существенному искажению р-значений, не позволяет учесть весь материал. Оптимальными методами в таких ситуациях являются продвинутое статистические методы, позволяющие учитывать корреляцию между парными глазами, например, методы RGL и DS пакета clusrank в программе R.

Ключевые слова: кластерные данные, парные глаза, U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, язык R, пакет clusrank ■

Для цитирования: Пашенцев Я.Е. Особенности статистического анализа количественных данных парных глаз, непараметрический случай. Офтальмохирургия. 2022;3: 68–74. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-3-68-74>

Автор, ответственный за переписку: Ярослав Евгеньевич Пашенцев, naukakhvmtk@mail.ru

Благодарность. Автор выражает особую благодарность Максиму Александровичу Медведеву за техническую помощь в поиске литературы, ценные советы и поддержку.

ABSTRACT

Original article

Features of statistical analysis of quantitative data obtained from fellow eyes, nonparametric tests

Ya.E. Pashentsev

Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk branch, Khabarovsk, Russian Federation

Purpose. To compare various approaches to statistical analysis of fellow eyes and to describe correct analysis using nonparametric tests with R software. **Material and methods.** Various approaches to statistical analysis of fellow eyes are analyzed. Three general strategies are stated: 1) inclusion of both eyes in the same group using standard methods of statistical analysis; 2) inclusion in the same group

only one eye of each subject using standard statistical methods; 3) inclusion of the both eyes in the same group using advanced statistical methods accounting correlation between fellow eyes. **Results.** The first approach leads to a significant underestimation of p-values when comparing groups and increases the risk of rejecting the correct null hypothesis. The second approach does not allow taking into account all

available data and decreases the statistical power of a study. The third approach uses all available data and allows making valid inferences.

Conclusion. Unreasonable use of standard statistical approaches for analyses quantitative data of fellow eyes leads to a significant distortion of p-values, does not allow taking into account all the material. Best

practices for such situations are advanced statistical techniques accounting correlations between fellow eyes, such as the RGL and DS methods of package clusrank for R language.

Key words: clustered data, fellow eyes, Mann-Whitney U test, Wilcoxon test, R software environment, clusrank package ■

For quoting: Pashentsev Ya.E. Features of statistical analysis of quantitative data obtained from fellow eyes, nonparametric tests. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;3: 68–74. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-3-68-74>

Corresponding author: Ya.E. Pashentsev, naukakhvmtk@mail.ru

Gratitude. The author expresses special gratitude to Maxim A. Medvedev for technical assistance in the search for literature, valuable advice and support.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Надлежащий статистический анализ медицинских данных является критически важным этапом для правильной интерпретации результатов исследований с точки зрения доказательной медицины. Природа самих же данных исследования, в свою очередь, имеет первостепенное значение при выборе тех статистических методов, которыми эти данные должны обрабатываться.

Одним из частых типов данных, возникающих в исследованиях, в частности в медицинских исследованиях, являются кластерные данные (англ. clustered data). Под кластерными данными понимают такие данные, которые формируются из нескольких сущностных групп или кластеров (англ. cluster – гроздь, пучок, скопление), причем данные из одного кластера более схожи между собой, чем данные из разных кластеров [1]. Классическим примером возникновения кластерных данных является изучение средней успеваемости в школе, когда в анализ включаются оценки нескольких случайных учеников одного класса школы вместо того, чтобы случайно выбрать по одному ученику из нескольких классов.

Примером из медицины можно взять эксперименты с мышами, когда в одну группу включают несколько измерений у одной мыши, чтобы увеличить количество наблюдений, не требуя большого количества мышей. Или назначение сходного лечения при сходной симптоматике пациентам, наблюдаемым одним и тем же терапевтом. Либо когда в анализ включаются данные парных органов одного и того же пациента.

Кластерные данные в медицинских исследованиях могут возникать в результате совершенно различных сценариев, например: повторяющиеся в динамике измерения у конкретного пациента; кластеризация по различным специалистам, проводящим некоторое вмешательство. Кластеризация также возникает из-за того, что различные больницы/практикующие врачи могут привлекать разные типы пациентов; по степени тяжести заболевания или по социально-демографическим условиям; кластеризация появляется в группах пациентов с одинаковыми условиями труда и т.д. Кластеры могут на-

кладываться друг на друга, образовывать иерархию.

Необходимо также отметить, что не следует путать проблему анализа кластерных данных с широко известным в статистике кластерным анализом (cluster analysis), целью которого является упорядочивание объектов исследования в однородные группы.

Все стандартные широко применяемые статистические критерии (параметрические и непараметрические), предназначенные для сравнения групп по количественным признакам, требуют наличия независимых наблюдений внутри каждой группы. Очевидно, что при включении в одну группу обоих парных глаз пациентов это требование нарушается, так как независимость наблюдений предполагает невозможность по наблюдению «А» получить информацию о наблюдении «Б». Например, измеряя уровень внутриглазного давления (ВГД) левого глаза случайного пациента «А», невозможно ничего достоверно сказать об уровне ВГД левого глаза (как и правого) пациента «Б». И наоборот, значения ВГД левого и правого глаз пациента «А» будут, скорее всего, близки друг к другу. Эти наблюдения не являются независимыми, они, скорее всего, будут похожи друг на друга сильнее, чем на показатели глаз пациента «Б».

Зачастую проблема усугубляется еще и тем, что эти парные глаза не просто коррелируют друг с другом, а имеют хорошую или даже отличную внутригрупповую корреляцию, $ICC \geq 0,75$ (intraclass correlation coefficient).

Анализируя наиболее частые ошибки применения статистических методов в российских офтальмологических журналах, профессор А.А. Шпак (2016) вполне обоснованно ставит на первое место проблему включения показателей парных глаз без учета их корреляции в одну группу исследования [2]. При этом он указывает на наличие специальных методов и программ, позволяющих учесть (внести поправку на) корреляцию между парными глазами.

Итак, данные правого и левого глаз одного и того же пациента очень часто коррелируют между собой. Но в то же время перед исследователем возникает вопрос: как правильно обрабатывать эти данные, какие методики необходимо при этом применять? Проблема статистической обработки кластерных данных представляет чрезвычайный интерес, но при этом в русскоязычной ме-

дицинской, и в частности офтальмологической, литературе существуют лишь единичные работы подобной направленности. Поэтому хотелось бы остановиться на проблемах, возникающих в офтальмологических исследованиях, базирующихся на сравнении количественных показателей групп пациентов, при включении в них кластерных данных их парных глаз.

В данной работе подробно рассмотрены вопросы статистического анализа данных офтальмологических исследований при сравнении количественных показателей групп с включением в них кластерных данных обоих парных глаз пациентов.

ЦЕЛЬ

Сравнение различных подходов статистического анализа показателей парных глаз с описанием технологии его корректного проведения непараметрическими методами в программной среде R.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано множество вариантов статистического анализа показателей парных глаз, представленных в специальной литературе. Выделены три подхода [3–7]:

1) в основе первого подхода лежит игнорирование проблемы кластерных данных, т.е. происходит включение парных глаз в одну группу с использованием стандартных методов статистического анализа, не учитывающих корреляцию между такими глазами;

2) второй подход предполагает включение в одну группу исключительно по одному глазу от каждого пациента с последующей обработкой полученных данных стандартными статистическими методами;

3) третий подход к планированию дизайна исследования предусматривает возможность включения в одну группу обоих парных глаз пациентов с использованием специально разработанных («нестандартных») методов статистического анализа, учитывающих наличие корреляции между парными глазами.

Проведено сравнение этих подходов, анализ их применимости, продемонстрирован конкретный пример корректного статистического анализа количественных показателей парных глаз в непараметрическом случае с помощью пакета *clusrank* в программной среде R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Существенным недостатком первого подхода является то, что он приводит к значительному (иногда в десятки и более раз!) занижению *p*-значений при сравнении групп. Поэтому повышается риск отвержения правильной нулевой гипотезы, т.е. совершения ошибки первого

рода [1, 3, 4, 8, 9]. В большинстве случаев этот подход является недопустимым, так как нарушает условия использования стандартных статистических критериев, требующих наличия только независимых наблюдений внутри каждой группы. Полученные при подобном исследовании выводы по меньшей мере спорны. По мнению W.A. Ray и D.M. O'Day (1985), применять первый подход возможно только при наличии четких медицинских и статистических данных об отсутствии корреляции (ИСС должна значимо не отличаться от 0) между парными глазами по какому-то конкретному исследуемому показателю, что в действительности наблюдается очень редко [4].

При втором подходе данные парного глаза либо вовсе не учитываются, либо включаются в контрольную группу (хотя это возможно далеко не всегда). В случаях, когда такое включение невозможно, возникает вопрос, что делать с уже полученными данными, зачастую ценными и дорогостоящими, как в плане материальных, так и временных затрат. Но их приходится не учитывать, попросту откидывать в сторону. Соответственно, исследователям приходится добирать недостающий материал, тратить свои ресурсы на дополнительные исследования, вместо того чтобы правильно использовать уже имеющиеся данные парных глаз.

Стратегия включения в анализ только одного глаза пациента также ставит перед исследователем вопрос выбора такого глаза. Например, может быть выбран правый, левый, случайный, лучший, худший, ведущий, ведомый и т.д. глаз. Далеко не всегда такой выбор является простым и очевидным [3, 10, 11]. Существуют также рекомендации включать в анализ не данные конкретного глаза, а среднее арифметическое показателей правого и левого глаза [4, 10, 12]. Недостатком такого усреднения данных является всё та же потеря информации, хотя и меньшая, чем в случае, когда парный глаз вовсе не учитывается в анализе [10].

Отдельно стоит остановиться на случаях, когда парный глаз включается в контрольную группу. В работе А.А. Шпака [2] отмечено, что включение в анализ обоих глаз испытуемых без учета их корреляции не является ошибкой в тех случаях, когда парные глаза либо служили контролем, либо их доля была невелика – до 10%. Но исследователю нужно помнить, что при наличии парного глаза в контроле обе группы не будут являться независимыми, поскольку показатели парных глаз, включенные в различные группы, коррелируют друг с другом [3, 12]. И, следовательно, для их анализа из стандартных критериев возможно применение только парных статистических тестов, таких как, например, критерий знаковых рангов Вилкоксона. Однако такие критерии, в свою очередь, требуют наличия исключительно лишь парных наблюдений в группах. Поэтому данное ограничение, по сути, делает невозможным включение в любую из групп наблюдений случаев без наличия пары в другой группе. Это сильно ограничивает дизайн и возможности подобного исследования.

Наличие же небольшого числа парных глаз в одной группе при использовании стандартных методов статистики (до 10% наблюдений) также нельзя считать оправданным и обоснованным, поскольку стандартные статистические критерии требуют независимости абсолютно всех наблюдений внутри группы, а не только их части (пусть даже и подавляющей) [3–5].

В целом второй подход может применяться на практике, но вследствие того, что анализируются не все доступные данные, понижается потенциальная статистическая мощность такого исследования.

И, наконец, применение третьего подхода является наиболее оптимальным, поскольку он позволяет использовать полный объем полученной информации, доступной исследователю, а также сформулировать на основании анализа результатов проведенных исследований правильные выводы. Но, к сожалению, он используется крайне редко, так как малоизвестен широкому кругу исследователей в РФ. Причиной этого является отсутствие русскоязычных руководств по практическому применению таких «нестандартных» методов статистического анализа, в которых бы детально описывались примеры их применения. Существуют лишь единичные упоминания о применении таких методов в русскоязычной офтальмологической литературе (без детализации, лишь констатируется факт применения таких продвинутых методов). Так, Е.В. Гурова (2018) при исследовании нейродегенерации сетчатки при болезни Альцгеймера использовала линейную смешанную модель [13]. Н.И. Курышева и соавт. (2018) при изучении прогрессирования глаукомной оптической нейропатии применяли модифицированный критерий суммы рангов для кластерных данных [14, 15].

Но каким образом выполнять анализ по третьему подходу? Известны два типа различных методов для сравнения групп с кластерными данными в случае наличия распределений, отличных от нормальных: 1) методы, модифицирующие стандартные критерии с учетом кластеризации, и 2) регрессионные методы, такие как обобщенные оценочные уравнения (GEE) и обобщенные линейные смешанные модели (GLMM) [1]. Регрессионные методы, хотя и являются мощнейшим инструментом в руках профессиональных статистиков, но отличаются намного большей степенью сложности для неспециалистов по сравнению с модифицированными методами. Методы GEE и GLMM требуют в каждом случае построения двух моделей. Одна из них учитывает как фиксированные, так и случайные эффекты, вторая – учитывает только случайные эффекты. Затем необходимо выполнять сравнение этих моделей для оценки р-значения гипотезы равенства групп. Кроме того, исследователю необходимо в любом случае самостоятельно оценить и выбрать тип распределения (гамма, Пуассона, обратное Гаусса и т.д.), что достаточно затруднительно. Кроме того, возможны также проблемы со сходимостью моделей и необходимостью перемасштабирования незави-

симой переменной.

Всех этих сложностей лишены методы, модифицированные под кластеризацию данных. Для исследователя их использование технически ничем не отличается от применения хорошо знакомых критериев Вилкоксона. Примером таких продвинутых статистических методов анализа кластерных данных при сравнении групп по количественным признакам являются методы RGL и DS. Важно также отметить, что компьютерные симуляции для различных модельных данных показывают, что методы RGL и DS по статистической мощности не уступают методам GEE и GLMM [1, 16]. Простая и доступная для непрофессионалов-статистиков реализация этих методов выполнена в пакете clusrank в статистической программной среде R.

R – это язык программирования и программная среда, в которой доступны практически все актуальные средства статистического анализа (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/> [Ссылка активна на 04.03.2022]). R широко используется в качестве программного обеспечения для статистической обработки данных, является бесплатным, свободно распространяемым программным обеспечением. R довольно прост, но в то же время допускает неограниченное расширение своего функционала с помощью подключаемых пакетов, т.е. специальных свободно распространяемых модулей для решения конкретных задач и постоянно совершенствуется энтузиастами.

Пакет clusrank был разработан Y. Jiang и соавт. [16] и предназначен для сравнения количественных данных групп с учетом наличия кластерных данных при помощи модифицированных критериев Вилкоксона.

Отметим, что к стандартным (немодифицированным) критериям Вилкоксона относят критерий суммы рангов (Wilcoxon rank-sum test, он же U-критерий Манна–Уитни) и критерий знаковых рангов (Wilcoxon signed-rank test, он же критерий Вилкоксона). Первый используется для сравнения двух независимых выборок, второй – для сравнения двух связанных выборок или повторных измерений. Оба критерия не требуют наличия нормально распределенных данных и являются непараметрической альтернативой t-критериям Стьюдента.

B. Rosner, R.J. Glynn, M.L.T. Lee модифицировали критерий суммы рангов и критерий знаковых рангов на случай наличия кластерных данных [17, 18]. Почти одновременно с ними S. Datta и G.A. Satten предложили свои модификации тех же критериев [19, 20]. Эти модификации Y. Jiang и соавт. [16] программно реализовали в пакете clusrank, назвав их по именам авторов RGL и DS соответственно.

Метод RGL для независимых выборок предполагает, что корреляционная структура внутри кластеров является однотипной в группах исследования. Метод RGL, в отличие от DS, также позволяет осуществлять дополни-

	A	B	C	D
1	№	Переднезадняя ось	Кластер	Группа
2		Axial length	Cluster	Group
3	1	22,57	1	1
4	2	22,61	1	1
5	3	22,93	2	1
6	4	22,96	2	1
7	5	21,73	3	1
8	6	21,84	3	1
9	7	22,16	4	1
10	8	22,13	4	1
11	9	22,96	5	1
12	10	22,85	5	1
13	11	21,95	6	1
14	12	22,08	6	1
15	13	22,63	7	1
16	14	22,71	7	1
17	15	22,93	8	1
18	16	22,96	8	1
19	17	22,77	9	1
20	18	22,84	9	1
21	19	22,07	10	1
22	20	22,15	10	1
23	21	22,09	11	2
24	22	21,87	11	2
25	23	21,39	12	2
26	24	21,37	12	2
27	25	22,02	13	2
28	26	21,79	13	2
29	27	21,37	14	2
30	28	22,47	14	2
31	29	21,75	15	2
32	30	21,45	15	2
33	31	23,08	16	2
34	32	22,9	16	2
35	33	22,62	17	2
36	34	22,58	17	2
37	35	22,24	18	2
38	36	22,21	18	2
39	37	22,35	19	2
40	38	22,4	19	2
41	39	20,23	20	2
42	40	20,29	20	2

Рис. 1. Данные для пациентов группы 1 и группы 2

Fig. 1. Dataset for Group 1 and Group 2

тельную стратификацию данных, например, по возрасту/полу.

Метод DS, в отличие от RGL, допускает наличие произвольных корреляционных структур для каждого кластера и остается пригодным даже в тех случаях, когда лечение или какое-либо другое воздействие на группы способно привести к изменению такой структуры. Кроме того, этот метод позволяет также сравнивать три (и более) группы одновременно, аналогично критерию Краскала–Уоллиса. Ограничением для использования метода DS являются случаи, когда парные глаза всех пациентов поровну распределены в разные группы.

Полный список и описание параметров, а также примеры использования методов RGL и DS представлены Y. Jiang и соавт. [16].

Рассмотрим конкретный пример обработки кластерных данных с помощью пакета clusrank в R версии 4.0.3. Сравним две независимые группы пациентов, например, по показателю длины передне-задней оси глаза (ПЗО). В каждую группу включим по 10 человек (20 глаз), всего – 20 человек (40 глаз). Различия будем считать статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные глаз пациентов введем в какую-либо электронную таблицу, например, в Microsoft Excel (рис. 1). Выделим фрагмент данных, как показано на рисунке 1, и скопируем его в буфер обмена. Первый выделенный столбец содержит значения ПЗО, второй – номера кластеров (правый и левый глаз одного пациента образуют один кластер), третий – номера групп.

Запустим программу R и в командной строке выполним установку и подключение пакета clusrank для дальнейшего использования:

```
>install.packages("clusrank")
>library(clusrank)
```

Далее осуществим перенос данных из буфера обмена в R. Для этого выполним команду:

```
>Data<-read.table("clipboard", h=FALSE, dec=",", sep="\t")
```

Параметр «dec=»,» указывает на то, что в качестве разделителя целой и дробной частей в анализируемых данных используется запятая. После выполнения этой команды в переменную Data будут записаны все 3 столбца подготовленных нами данных. Тогда данные показателя ПЗО будут находиться в переменной Data\$V1, номера кластеров в Data\$V2, номера групп в Data\$V3.

Наконец, сравним показатели ПЗО в двух группах методами RGL и DS, используя функцию clusWilcox.test пакета clusrank. Для этого выполним команду:

```
>clusWilcox.test(x=Data$V1, group=Data$V3, cluster=Data$V2,
paired=FALSE, method="rgl")
```

Параметр «method="rgl"» указывает на то, что используется метод RGL. Параметр «paired=FALSE» указывает на то, что выполняется сравнение двух независимых групп, т.е. непарный модифицированный тест суммы рангов Вилкоксона. Сравнение связанных выборок (например, при сравнении одних и тех же глаз до и после лечения) осуществляется функцией clusWilcox.test с параметром «paired=TRUE».

Результат сравнения групп представлен ниже:

Clustered Wilcoxon rank sum test using Rosner-Glynn-Lee method

data: \$ group: \$; cluster: \$; Data group: Data; cluster: Data; V1 group: V3; cluster: V2;

number of observations: 40; number of clusters: 20

Z=1.8267, p-value=0.06774

alternative hypothesis: true difference in locations is not equal to 0

Итак, метод RGL показывает то, что две сравниваемые группы не имеют статистически значимых различий по

параметру ПЗО, так как $p=0,068$, при этом p -значение довольно близко к выбранному критическому уровню 0,05 и поэтому для надежных выводов желательно увеличение числа пациентов в группах.

Затем выполним сравнение тех же групп методом DS:
`>clusWilcox.test(x=Data$V1, group=Data$V3, cluster=Data$V2, paired=FALSE, method="ds")`

Параметр «method="ds"» указывает на то, что используется метод DS. Результат сравнения групп представлен ниже:

Clustered Wilcoxon rank sum test using Datta-Satten method

data: \$ group: \$; cluster: \$; Data group: Data; cluster: Data; V1 group: V3; cluster: V2;

number of observations: 40; number of clusters: 20

$Z=1.8742$, $p\text{-value}=0.0609$

alternative hypothesis: true difference in locations is not equal to 0

Как видно, метод DS показал почти такой же результат, как и RGL, $p=0,061$.

Теперь сравним эти же группы с помощью стандартного критерия суммы рангов Вилкоксона (U-критерий Манна–Уитни), не учитывающего кластеризацию данных, в любом статистическом пакете, например, в IBM SPSS Statistics 20. Вычисленное p -значение составит 0,011, т.е. это примерно в 6 раз меньше, чем при использовании критериев, учитывающих наличие корреляции между парными глазами. На этом основании исследователь вынужден отвергнуть нулевую гипотезу и сделать вывод о наличии статистически значимых отличий между группами, тогда как на самом деле отличия отсутствуют. То есть исследователь совершит ошибку первого рода.

Наконец, попробуем «исправить» данную ситуацию путем включения в анализ только по одному случайно выбранному глазу каждого пациента. Так как левый/правый глаз выбирается случайно, то такая выборка также будет носить случайный характер, например, как на рисунке 2. Вновь с помощью любого статистического пакета выполним сравнение групп U-критерием Манна–Уитни и получим значение $p=0,19$, что примерно в 3 раза больше p -значений, полученных при сравнении полных данных критериями RGL и DS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дизайн офтальмологических исследований достаточно часто предполагает статистический анализ показателей парных глаз одного и того же пациента. Но при этом выбор статистических методов для данного анализа далеко не всегда проводится адекватно. Необоснованное применение стандартных статистических подходов в случаях наличия кластерных данных приводит к существенному завышению или заниже-

G	H	I
№	Переднезадняя ось Axial length	Группа Group
1	22,61	1
2	22,96	1
3	21,73	1
4	22,16	1
5	22,85	1
6	22,08	1
7	22,71	1
8	22,96	1
9	22,84	1
10	22,07	1
11	22,09	2
12	21,37	2
13	22,02	2
14	22,47	2
15	21,75	2
16	23,08	2
17	22,62	2
18	22,24	2
19	22,4	2
20	20,23	2

Рис. 2. Данные для группы 1 и группы 2, когда в анализ включался только один случайный глаз каждого пациента

Fig. 2. Dataset for Group 1 and Group 2 when only one eye of each patient was randomly chosen for analysis

нию p -значений проверки статистических гипотез, не позволяет в полной мере учесть весь имеющийся материал и сделать правильные выводы. Оптимальными методами для обработки кластерных данных в таких ситуациях являются продвинутое методы, позволяющие учитывать корреляцию между парными глазами, например, RGL и DS пакета clusrank в программе R.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galbraith S, Daniel JA, Vissel B. A study of clustered data and approaches to its analysis. J Neurosci. 2010;30(32): 10601–10608. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0362-10.2010
- Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. Офтальмохирургия. 2016;(1): 73–77. [Shpak AA. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2016;(1): 73–77. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-73-77
- Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. Ophthalmic Physiol Opt. 2013;33(1): 7–14. doi: 10.1111/opo.12009
- Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985;26(8): 1186–1188.
- Karakosta A, Vassilaki M, Plainis S, Elfadl NH, Tsimbaris M, Moschandreas J. Choice of analytic approach for eye-specific outcomes: one eye or two? Am J Ophthalmol. 2012;153(3): 571–579. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.032
- Fan Q, Teo YY, Saw SM. Application of advanced statistics in ophthalmology. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(9): 6059–6065. doi: 10.1167/iovs.10-7108

7. Zhang HG, Ying GS. Statistical approaches in published ophthalmic clinical science papers: a comparison to statistical practice two decades ago. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(9): 1188–1191. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311529
8. Sainani K. The importance of accounting for correlated observations. *PM R*. 2010;2(9): 858–861. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.07.482
9. McCoach DB, Adelson JL. Dealing with dependence (part I): understanding the effects of clustered data. *Gifted Child Quarterly*. 2010;54(2): 152–155. doi:10.1177/0016986210363076
10. Murdoch IE, Morris SS, Cousens SN. People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(8): 971–973. doi: 10.1136/bjo.82.8.971
11. Dulkan S. Generating a random sequence of left and right eyes for ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10): 6301–6302. doi: 10.1167/iov.12-10737
12. Newcombe RG, Duff GR. Eyes or patients? Traps for the unwary in the statistical analysis of ophthalmological studies. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(9): 645–646. doi: 10.1136/bjo.71.9.645
13. Гурова Е.В. Нейродегенерация сетчатки при болезни Альцгеймера. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. [Gurova EV. Retinal neurodegeneration in Alzheimer's disease. [Dissertation]. M.; 2018. (In Russ.)]
14. Курышева Н.И., Шаталова Е.О., Лепешкина Л.В. Прогрессирование глаукомной оптической нейропатии и его предикторы. Точка зрения. Восток – Запад. 2018;(3): 7–10. [Kuryshcheva NI, Shatalova EO, Lepeshkina LV. Predictors of glaucoma progression. Point of view. East – West. 2018;(3): 7–10. (In Russ.)] doi: 10.25276/2410-1257-2018-7-10
15. Курышева Н.И., Шаталова Е.О., Лепешкина Л.В. Корнеальный гистерезис как предиктор прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;(4): 168–173. [Kuryshcheva NI, Shatalova EO, Lepeshkina LV. Corneal hysteresis as a predictor of glaucomatous optic neuropathy progression. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;(4): 168–173. (In Russ.)] doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-168-173
16. Jiang Y, Lee M, He X, Rosner B, Yan J. Wilcoxon rank-based tests for clustered data with R package clusrank. *Journal of Statistical Software*. 2020;96(6): 1–26. doi: 10.18637/jss.v096.i06
17. Rosner B, Glynn RJ, Lee ML. Extension of the rank sum test for clustered data: two-group comparisons with group membership defined at the subunit level. *Biometrics*. 2006;62(4): 1251–1259. doi: 10.1111/j.1541-0420.2006.00582.x
18. Rosner B, Glynn RJ, Lee ML. The Wilcoxon signed rank test for paired comparisons of clustered data. *Biometrics*. 2006;62(1): 185–192. doi: 10.1111/j.1541-0420.2005.00389.x
19. Datta S, Satten GA. Rank-Sum Tests for Clustered Data. *Journal of the American Statistical Association*. 2005;100(471): 908–915. doi: 10.1198/016214504000001583

20. Datta S, Satten GA. A signed-rank test for clustered data. *Biometrics*. 2008;64(2): 501–507. doi: 10.1111/j.1541-0420.2007.00923.x

Информация об авторе

Ярослав Евгеньевич Пашенцев, младший научный сотрудник, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5446-0633>

Information about the author

Yaroslav E. Pashentsev, research assistant, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5446-0633>

Вклад автора в работу:

Я.Е. Пашенцев: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Author's contribution:

Ya.E. Pashentsev: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text, final approval of the version to be published.

Финансирование:

Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 13.04.2022

Переработана: 30.06.2022

Принята к печати: 25.08.2022

Originally received: 13.04.2022

Final revision: 30.06.2022

Accepted: 25.08.2022