

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, Э.С. Зубенкова¹, А.А. Вайнсон², М.В. Калинина¹, А.П. Бирюков¹**СИЛА СВЯЗИ. СООБЩЕНИЕ 1. ГРАДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govorilga@inbox.ru;
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

А.Н. Котеров – зав. лаб., д.б.н.; Л.Н. Ушенкова – в.н.с., к.б.н.; Э.С. Зубенкова – в.н.с., к.б.н.;

А.А. Вайнсон – руководитель группы, в.н.с., д.б.н., проф.; М.В. Калинина – инженер;

А.П. Бирюков – зав. отд., д.м.н., проф.

Реферат

Цель: Создание сводки данных по градациям величины эффекта для первого критерия причинности Хилла «сила ассоциации» по параметру относительного риска (RR).

Материал и методы: Обзорное исследование опубликованных источников: монографии, пособия, статьи, учебный материал по статистике в различных дисциплинах (в том числе on-line) и др. (128 ссылок; из них порядка 30 пособий по эпидемиологии, канцерогенезу и статистике в медицине).

Результаты: Для величины RR из собранной сводки данных (1980–2018) следует неоднородность в понятиях. Наиболее распространены ссылки на шкалу Монсона (два издания монографии по эпидемиологии профессиональных воздействий – Monson R.R., 1980; 1990). Оптимальная, на наш взгляд, градация может быть выработана на основе этой шкалы, которая должна включать как диапазон отсутствия эффекта ($RR = 0,9–1,2$), так и диапазоны слабой ($RR = 1,2–1,5$, или $0,7–0,9$), умеренной ($RR = 1,5–3,0$, или $0,4–0,7$), сильной ($RR = 3,0–10,0$; или $0,1–0,4$) и очень сильной ($RR = 10,0–40,0$; или $0,0–0,1$) связи. Представлены примеры эпидемиологических эффектов с подавляющей силой связи ($RR > 40,0$). Для воздействия талидомида RR достигал тысяч, для диэтилstilбестрола – условной бесконечности, а при облучении в детском возрасте частота некоторых раков возрастала в десятки и даже сотни раз. Кратко рассмотрены юридические аспекты выплаты компенсаций исходя из RR. Согласно правилу Дауберта (Daubert ruling, Daubert standard) по прецеденту 1993 г., в США значимыми признаются риски только при $RR > 2,0$, когда вероятность причинности более 50 %.

Выводы: Для оценки величины RR следует пользоваться наиболее распространенной и официально устоявшейся шкалой Монсона, хотя и с расширением в диапазоне сверхвысоких рисков. Настоящее исследование может быть использовано как справочное руководство по градациям силы эффекта по RR (OR) для самых разных описательных дисциплин.

Ключевые слова: градации величины эффекта, ординальные шкалы, относительный риск, эпидемиология

Поступила: 04.06.2019. Принята к публикации: 19.06.2019

1. Введение и постановка проблемы для цикла сообщений: ассоциации и критерии их причинности

Оценка причинности явлений и ассоциативных связей – краеугольный камень как нашей обыденной жизни [1]¹, так и практически всех научных дисциплин, включая эмпирические и описательные: философии [2, 3], биологии, эпидемиологии, медицины, физики [4], химии [5]², экономики [7], социологии [4, 8], юриспруденции [9], психологии [4] и др. [4, 10].

Во всех этих областях (кроме философии) доказательность может основываться на выявлении статистически значимых ассоциаций: между причиной и следствием, между воздействием и эффектом, между

характеристикой группы и ее последующими поведенческими особенностями, и пр. [4]. В экспериментальных дисциплинах с возможностью устанавливать условия опыта, получение подобных доказательств очевидно (экспериментальным называется подход, когда можно проконтролировать хотя бы один варьирующий фактор из многих [11]). Выявление в эксперименте статистически значимой ассоциации или корреляции – это *конечный* этап доказательности (что относится и к рандомизированным контролируемым испытаниям в медицине [4, 11]) [12]. Данное положение, вероятно, настолько глубоко входит в подсознание экспериментаторов, что нередко распространяется ими (а, затем, и массами населения) на все остальные дисциплины и области человеческого деятельности, где никаких контрольных опытов поставить нельзя. То, что для описательных дисциплин, включающих вместе с эпидемиологией экономику, социологию, психологию и др., «ассоциация не означает каузацию» (то есть причинность; парафраз из [13]), какой бы статистической значимости ни была корреляция, ясно далеко не всем.

И мы видим такие яркие примеры соответствующего рода, как физиолого-социолого-экономическое изыскание Westling T., 2011 [14], вышедшее из

¹ Рудиментарное понимание причины и следствия приобретает большинством людей самостоятельно и намного раньше, чем этому их мог кто-то научить. Ребенок еще до того, как научиться говорить, уже понимает связь между плачем и появлением матери, а также связь между ней и кормлением [1].

² Хотя ныне и указывается, что «Физика и химия полностью отказались от концепций причины и следствия; данные термины больше не используются в этих науках [с конца 19 в.]» [6]. Такое положение сложилось в связи с введением квантовой теории, что привело к принятию индетерминизма и к отказу от классических понятий причины и следствия [4–6].

Хельсинкского Центра экономических исследований (Helsinki Center of Economic Research), в котором показано, что для 76 стран мира (почти все континенты) величина валового внутреннего продукта (ВВП) связана статистически значимой обратной зависимостью ($r = -0,447$) со средним линейным размером пениса у мужского населения. В «Заключении» статьи автор отмечает: «Несколько удивительно, что длина пениса являлась более строгой детерминантой экономического развития, чем политический режим страны». ('Somewhat surprisingly, penile length was a stronger determinant of economic development than country's political regime type.' – здесь и далее перевод А.К.) [14]³.

В недавней публикации одного из нас на тему причинности в эпидемиологии [15] приведен значительный массив примеров ложных ассоциаций как из нерadiационной области, так и для лучевых эффектов в популяциях человека. В указанный обзор также вошли сведения о некоторых странных ассоциациях (например, о корреляции между потреблением мороженого и смертностью от утоплений [16, 17] или убийств [18]; эти данные приводятся в западных пособиях [16–18] как курьезные). Но до публикации по связи ВВП с длиной пениса дело тогда не дошло.

Имеется достаточно примеров ложных ассоциаций/корреляций и для медицины с эпидемиологией (см. в [15]); некоторые из них, внедренные в практику либо профилактику, вписали если не трагичные, то весьма неприятные страницы в современную медицину (скажем, гормональная терапия после менопаузы [19]), включая радиационную эпидемиологию (например, якобы атрибутивность облучению повышения частоты онкозаболеваемости после проведения компьютерной томографии в детском возрасте [20]).

В связи со сказанным еще раз отметим, что для эпидемиологии установление статистически значимой ассоциации между двумя явлениями, в отличие

от экспериментальных дисциплин, является только самым первым, *исходным* этапом доказательства причинности [12], хотя и необходимым: без доказанной ассоциации не может быть исследования причинности [13, 21]⁴.

Чтобы подтвердить причинность ассоциации, вслед за постулатами Генле–Коха XIX в. для инфекционных заболеваний, в 1950–1970-х гг. в эпидемиологии был разработан ряд пунктов ('points') [24], положений ('viewpoints') [13], руководящих принципов ('guidelines') [25], критериев ('criteria') [26], постулатов ('postulate') [27] и др. (см. в [15, 21] для оценки причинности хронических, неинфекционных патологий). Названные термины означают по сути одно и то же, а качественные отличия их по силе утверждения служат только отражением субъективных позиций авторов. Наиболее известны девять критериев причинности Хилла (Austin Bradford Hill) [13], которые этот весьма авторитетный в прошлом английский статистик в области медицины и эпидемиологии только собрал воедино, взяв у других авторов (подробнее см. в [15, 21, 28])⁵. Тем не менее, теперь критерии причинности в эпидемиологии называются почти всюду «критериями Хилла» [1, 6, 9, 12, 15, 21, 28, 29]. Вероятно, чтобы как-то нивелировать эту несправедливость, некоторые авторы указывают, что данные положения «названы в честь сэра Остина Бредфорда Хилла» [9], хотя такой вывод ниоткуда не следует.

Мы не будем здесь не только разбирать, но даже перечислять девять критериев Хилла⁶, скажем только, что сам Хилл подчеркивал, что это никакие не строгие правила-критерии, а некие принципы, руководства, чтобы оценить степень вероятности того, что ассоци-

³ Эта работа – не пародия и не датирована 1 апреля (дата выхода – июль). Публикация, хотя и названная «дискуссионной», находится в качестве рядовой в базе работ на сайте названного Хельсинкского Центра. Исследование выполнено вполне серьезно: в начале статьи автор приносит благодарности ряду таких же изыскателей за «проницательные комментарии» и за предоставление сведений о размерах пениса, а в приложениях находятся все исходные данные. Но дела с ВВП были связаны вовсе не с размерами указанного органа, а с расовой физиологией, которая оказалась вмешивающимся фактором (то есть «конфаундером» [4, 7, 12, 13]). А именно: на графике зависимости ВВП от длины пениса из [14] «сверху и слева» представлены развитые страны Азии (Южная Корея, Япония, Сингапур и др.), а «справа и внизу» – неразвитые страны Африки (Чад, Судан и т.п.). Остальные страны в большинстве распределены посередине. Отсюда и выявилась «высокая корреляция». Этот момент в [14] почему-то не обсуждается, зато имеются гипотезы о влиянии тестостерона, уровень которого, согласно Т. Westling, отражается на склонности населения к рискам, в том числе экономическим.

⁴ Теоретически возможна каузация и без выявляемой ассоциации; этот вопрос был разобран ранее одним из нас [15]. Так, в [22] описывается следующий умозрительный пример из Greenland S., Robins J.M., 1986 [23]. Допустим, половина индивидуумов в популяции чувствительна к воздействию и может умереть от него (то есть они будут жить, только если не подвергнутся воздействию), а другая половина может умереть именно из-за отсутствия воздействия (то есть они будут жить, только если подвергнутся воздействию). Если экспозиция распределится по популяции случайным образом, то ожидаемый средний причинный эффект («ассоциация») будет равен нулю: не обнаружится связи между воздействием и смертностью в бесконечно большой популяции. Но для каждого отдельного индивидуума исход будет причинным [22, 23]. Пример не столь уж умозрительный: достаточно представить себе неких тяжелых наркоманов, составивших где-то половину популяции.

⁵ А.В. Hill добавил от себя только один, последний критерий, – аналогию, но он почти не использовался и не используется (см. в [15]).

⁶ Одним из нас выполняется цикл из нескольких подробных сообщений по всем аспектам, в том числе историческим, критериев причинности в медико-биологических дисциплинах. Первая публикация, как сказано, уже увидела свет [15], а вторая, скорее всего, будет опубликована тоже в 2019 г.

ация причинна [13]. Вслед за ним указанное положение повторяется практически в каждом соответствующем источнике на тему причинности [1, 6, 7, 9, 15, 21, 22, 30]. Ведь в философском плане получение абсолютного знания причинности для медико-биологических дисциплин – невозможно, даже в каком угодно эксперименте [2, 7, 13, 22, 31] (подробнее см. в [15]).

Единственный настоящий критерий причинности – временная зависимость, то есть правило, что следствие обязано быть позже причины [1, 7, 13, 21]. Но и здесь имеются сложности, например, при наличии конфаундера в прошлом [29], для поперечных исследований (одновременно определяются и предполагаемая причина, и следствие) [32] или при оценке первопричины наследственных генетических заболеваний, медируемых средой [33]. Известен также факт обратной причинности [1, 7, 13, 20, 29, 33, 34], определяющий, скорее всего, кажущиеся канцерогенные эффекты компьютерной томографии [20].

Среди остальных восьми критериев большое значение придается силе связи [эффекта, ассоциации] (strength of the association [13]). Впервые этот критерий был введен одним из пионеров-исследователей связи между курением и раком легкого, E.C. Hammond (1912–1986; США) в 1955 г. [35]; с тех пор многие авторы отводили ему одну из главных ролей (среди приведенных выше источников – [1, 7, 13, 29, 34]; см. также обзор по частоте использования тех или иных критериев причинности [36]).

Основная идея состоит в том, что чем сильнее ассоциация, тем меньше вероятность влияния как случайности, так и эффекта «третьих», вмешивающихся факторов, то есть конфаундеров [29, 32, 34, 39, 40]. Об этом было много написано еще Хиллом, который поставил данный критерий на первое место [13]. Тем не менее, критерий силы ассоциации не абсолютен: хоть и редко, но возможно наличие таких сильных конфаундеров, которые смогут имитировать сколь угодно высокий уровень связи⁷.

Силу ассоциации определяют по двум параметрам: по относительному риску – RR, либо отношению шансов – OR (эпидемиология) [7, 19, 39, 40, 42, 43], и по силе⁸ корреляции (отчасти эпидемиология, но более – остальные перечисленные выше дисциплины) [7, 39, 40, 43]. В отдельных источниках в качестве субкатегории критерия «Сила ассоциации»

называется другой критерий причинности [Хилла] – «Биологические градиент», то есть наличие дозовой зависимости [7, 43, 45].

Но какие относительные риски должны считаться большими, а какие малыми? Равно: какой величины корреляцию надо учитывать при определении причинности, а какой можно пренебречь, откинув связь? Обнаружилась, как и ранее со шкалой диапазонов доз облучения (от «очень малых» до «очень больших») [46], странная картина отсутствия общепринятой унификации, причем в случае величины корреляции – чуть ли не в течение столетия.

В настоящем обзоре из двух сообщений мы только кратко рассмотрим фундаментальные моменты в рамках критерия силы ассоциации. Цель обзора более практическая: это представление сводки данных по имеющимся ординальным шкалам [7, 19, 42, 44, 47] величин относительного риска и коэффициента корреляции (с возможными обоснованиями).

В Сообщении 1 приведены данные о качественных градациях для величины RR.

2. Сила связи по относительному риску (RR)

Данный подход, как уже отмечалось, обнаружен только для медико-биологических исследований, преимущественно эпидемиологических. Многие авторы, в том числе в объемных пособиях по эпидемиологии, перечисляя критерии причинности и указывая на силу ассоциации, никак не определяют, какой RR свидетельствует о сильной связи, а какой – о слабой. Мы располагали оригиналами порядка 30 таких зарубежных пособий по эпидемиологии, канцерогенезу и статистике в медицине последних лет, в основном оксфордских и тому подобных академических изданий США и Англии, насчитывающих многие сотни страниц, вплоть до тысяч (рекордное включает 2498 страниц (Springer, 2014 г.) [19]). За тремя исключениями [7, 48, 49], ни в одном из них нет градаций силы ассоциации ни по какому параметру. Встретились только упоминания о ее незначительной величине при $RR \leq 2,0$ [50], о сильной (strong) связи при $RR > 2,0$ [32, 51], $RR > 1,5-3$ [52], $RR > 2-3$ [53] и о сильной и очень сильной [54] либо умеренно сильной и сильной [55] связи при $RR > 2,0$ и $> 5,0$ соответственно. Разумеется, перечисленные соотношения – никакие не настоящие шкалы градаций. В русскоязычных пособиях по эпидемиологии картина несколько иная: в двух из имеющихся у нас четырех российских учебниках (три группы авторов) [44, 47, 56, 57] есть градации, но только по величине коэффициента корреляции [44, 47]⁹.

⁷ На заре исследования СПИДа его причины связали с употреблением гомосексуалистами амилнитритов («попперсов»; вдыхание их увеличивает, скажем так, временный темперамент). Значение RR составило 12,3 [41]. Такая величина ассоциации должна быть названа «очень сильной» по каким угодно градациям. Сходным образом, стандартный пример конфаундера – связь между употреблением алкоголя и раком легкого [7, 15, 29], явно может быть очень сильной.

⁸ Иногда встречается русскоязычное: «теснота» [37, 38, 44].

⁹ Мы располагаем еще несколькими российскими пособиями по доказательной медицине и статистике в медико-биологических исследованиях. В них ничего по теме не обнаружено.

Равным образом, нам встретилось мало упоминаний об ординальных шкалах величины RR и в журнальных публикациях. Все, что обнаружено, представлено ниже, и, исходя из сказанного, сомнительно, что где-то есть нечто более полное.

Судя по некоторым источникам [58, 59], градации величины RR (один из общих терминов: «величина эффекта» – ‘effect size’) были заложены Jerome Cornfield (1912–1979; США), также одним из первых исследователей связи между курением и раком легкого [60, 61]. Этот автор на основе подобной связи путем математических выкладок вывел некое неравенство между величиной эффекта исследуемого воздействия и эффекта возможного конфаундера (Cornfield's Inequality), позволяющее делать вероятный вывод о наличии истинной причинности. J. Cornfield оценил минимальную величину эффекта конфаундера, который мог бы аннулировать или полностью изменить интересующую зависимость [59, 62, 63]¹⁰. Ныне на основе работ J. Cornfield выведены количественные оценки для эффекта предполагаемого конфаундера, что вкупе с его частотой в популяции позволяет рассчитать вклад этого конфаундера в RR для интересующей зависимости [59, 66].

Словом, первая градация для силы связи по параметру RR имела определенный эпидемиологический смысл. Однако слабая зависимость по Корнфилду начиналась от $RR < 3,0$.

Нам не удалось найти первоисточник соответствующей работы J. Cornfield, где бы такое было указано (просмотрен ряд его статей 1950-х гг.), но названная величина слабой ассоциации по RR неоднократно упоминается в других публикациях. Так, в Wynder E.L., 1987 [67]¹¹ была дана ссылка на исследования J. Cornfield от 1950-х гг. (без источника). Затем в Boffetta P., 2010 [68], со ссылкой уже на Wynder E.L., 1987 [67], называлась величина умеренной или слабой (moderate or weak) ассоциации, когда $RR < 3,0$. Наконец, в критической статье журналиста по поводу сомнительных возможностей эпидемиологии, опубликованной в ‘Science’ в 1995 г. [69], автор приводит

¹⁰ Один из наиболее известных мировых статистиков, Р.А. Фишер (R.A. Fisher; *F*-критерий; уровень значимости $p = 0,05$; ANOVA и др.) был активным «диссидентом», до конца жизни не поверившим в связь между курением и раком легкого [64]. Согласно его гипотезе, независимо наследуются и предрасположенность к курению, и предрасположенность к раку легкого [64, 65]. Проведя некие исследования на близнецах, Р. Фишер получил генетическое объяснение для рака легкого, которое в пересчете на RR составило порядка 3,0 [65]. Однако J. Cornfield показал, что RR для рака легкого у курильщиков составлял от 9 и более и, таким образом, эффект не мог быть объяснен конфаундером [59, 62].

¹¹ E.L. Wynder (США) – один из авторитетных основателей-разработчиков критериев причинности в эпидемиологии (1950 гг.) (см. монографию 1955 г. под его редакцией [35]).

слова известных в то время исследователей из США. Имеются такие утверждения: «Мы ищем относительный риск от трех или более (прежде чем принимать документ для публикации)»¹²; «Мое основное правило: если относительный риск не будет равен, по крайней мере, трем или четырем, то забудьте о нем»¹³. И еще: «Если это относительный риск, равный 1,5, но он показан только в одном исследовании, даже очень хорошо, то вы почешете свой подбородок и скажете: “Может быть”»¹⁴.

Хотя на данную статью журналиста [69] в ‘Science’ пришло множество негодующих комментариев затронутых эпидемиологов (ссылки не приводятся), вывод здесь может быть только один: долгое время в эпидемиологии относительные риски менее 3,0 считались не просто слабыми, а даже незначительными. Собственно говоря, подобное положение упоминалось и в недавнее время. Так, в статье 2012 г., посвященной вопросу о том, не слишком ли высок порог в 3,0 для значимости OR, указывается [70]: «Как отмечают Redelmeier и Yarnell, <...> эпидемиологические исследования уязвимы для конфаундеров небольшой величины. Это приводит скептиков к утверждению, что отношение шансов ниже 3,0 редко указывает на клинически значимое открытие»¹⁵.

И действительно, D.A. Redelmeier и C.J. Yarnell утверждали названное в своей статье 2012 г. [71], помещенной в том же номере, что и [70], хотя и считали подобный высокий порог неуместным.

То, что многие эпидемиологи считают, что только $RR > 2$ [72] и даже $RR > 2-3$ [73] следует воспринимать серьезно, неоднократно отмечается также в иных эпидемиологических источниках (правда, с оговорками относительно реальности и менее сильных связей) [72, 73].

Добавим к этому, что в работе Parascandola M. et al., 2006 [74], посвященной критериям причинности в докладах Surgeon General (Главного хирурга США [44], то есть Министерства здравоохранения США) о различных последствиях курения за 1964 и 1982 гг. [75, 76]¹⁶, указано, что в подборке представленных там ис-

¹² ‘We are looking for a relative risk of three or more [before accepting a paper for publication], particularly if it is biologically implausible or if it's a brand-new finding.’ [69].

¹³ ‘My basic rule is – if the relative risk isn't at least three or four, forget it’ [69].

¹⁴ ‘If it's a 1.5 relative risk, and it's only one study and even a very good one, you scratch your chin and say maybe’ [69].

¹⁵ ‘As Redelmeier and Yarnell state... clinical epidemiology studies are vulnerable to subtle confounding. This leads sceptics to claim that an odds ratio below 3 rarely indicates a clinically important finding’ [70].

¹⁶ Доклад Министерства здравоохранения США от 1964 г. [75] считается ключевой вехой окончательного доказательства

следований не было выявлено никаких утверждений о причинных зависимостях для $OR < 3.0$.

Короче, в целом можно говорить, что в эпидемиологии значительная часть исследователей разделяла (по крайней мере, ранее) мнение о том, что при $RR < 3,0$ ни о какой серьезной связи говорить не следует¹⁷.

Если перейти в область радиационной эпидемиологии, то сразу обнаружится, что с позиции Корнфилда подавляющее большинство канцерогенных эффектов облучения являются не просто слабыми, а, нередко незначительными, *недоказуемыми*. Исключения невелики: это некоторые раки и лейкозы при облучении в детском возрасте (в том числе рак щитовидной железы), воздействие торотраста и, может быть, еще какие-то отдельные эффекты [11, 77–79] (высокий RR для раннего возраста связан с низкими фоновыми рисками многих патологий у детей [79]).

Прошло некоторое время, и граница слабой связи в умах эпидемиологов отчасти снизилась. Появились такие утверждения: «Относительные риски низкой величины (скажем, меньше чем два) фактически находятся вне разрешающей способности эпидемиологического микроскопа: мы редко можем полностью устранить все источники субъективных смещений, и мы никогда не сможем исключить возможность неидентифицированного и неконтролируемого конфаундера» [80]¹⁸.

Мнения о том, что $RR < 2,0$ отражает только слабую ассоциацию, разделяется многими исследователями [7, 59, 72, 73, 81–86], в том числе в работах последних лет [7, 59].

Анализ источников показал, что ряд авторов все же ввел полные ординальные шкалы для величин RR . Некоторые из градаций, которые опубликованы без ссылок, отражают, вероятно, только индивидуальные представления о «слабом» и «сильном» в эпидемиологии. Но в большинстве иных случаев цитируется шкала Монсона, опубликованная в двух изданиях монографии по эпидемиологии профессиональных воздействий (Monson R.R. 'Occupational Epidemiology'. 1980; 1990 [87, 88]). Эти источники оказались нам не-

связи между курением и раком легкого [1, 7, 12, 15, 19, 22, 27–29, 32, 39, 46].

¹⁷ Закрадывается мысль, что эта величина была обусловлена в том числе спором Дж. Корнфилда с выявленной Р. Фишером связью генетики с раком легкого, которая в терминах риска как раз и выражалась цифрой три [65]. Но доказательств этому мы не имеем.

¹⁸ 'Relative risks of low magnitude (say, less than 2) are virtually beyond the resolving power of the epidemiologic microscope: we can seldom demonstrably eliminate all sources of bias, and we can never exclude the possibility of unidentified and uncontrolled confounding' [80].

доступны, но введенную Ричардом Монсоном (США; Harvard) шкалу удалось полностью реконструировать по множеству иных, не связанных между собой, публикаций (1985–2009 гг.) [48, 89–94].

Общая сводка известных нам данных по градициям величины RR представлена в табл. 1.

Почти все источники, включенные в табл. 1, весомы: это преимущественно пособия и монографии [7, 32, 48, 50–55, 87, 88, 91, 92, 97, 100], публикации авторитетных авторов [12, 59, 67, 68, 72, 82–86, 89, 95, 98, 99, 101–104], документы ВОЗ [81, 90, 94] и презентация, цитирующая другие источники [105]. Сомнения могут вызывать только два документа online. Первый – учебный материал по градициям OR из 'Islamic Medical Education Resource' (Kasule O.M, 2008 [93]), а второй – тоже электронный ресурс – сводка Will G. Hopkins, профессора статистики из университета в Мельбурне (спортивная медицина) [106]. Этот автор попытался объять все – и RR , и OR , и корреляции, и прочие параметры силы эффекта. Кроме электронного ресурса [106], публикации самого W.G. Hopkins со сводками нам не известны (PubMed, Google). Градации двух указанных авторов [93, 106] для RR и OR в свете шкал других авторов (табл. 1) сомнительны и помещены здесь просто для ознакомления.

В целом видно, что, за исключением упомянутой, чем-то весомой монографии Monson R.R., 1980; 1990 [87, 88], на которую часто ссылаются¹⁹, никакой системы понятий слабого, умеренного и высокого риска нет. С одной стороны, данный момент может иметь объективный характер: в разных исследованиях используются различные методы определения, характеризующиеся неодинаковой точностью, разным дизайном, и т.д. [107]. С другой стороны, если стоять на подобных позициях, то эпидемиологические понятия «сильный» и «слабый» эффект (которые реализуются в практические мероприятия для здравоохранения [7, 19, 29, 32, 44, 48, 56, 57, 97]) становятся подверженными субъективному уклону.

Любопытен факт эволюции понятия «незначительный риск», которая наблюдается в оксфордских (Англия²⁰) пособиях по эпидемиологии R.S. Bhopal от 2002 г. (1-е издание) [97] и от 2016 г. (3-е издание) [7] (второго издания мы не имеем). В 2002 г. автор писал: «Эпидемиология не годится для демонстрации кау-

¹⁹ Фрагменты монографии 1990 г. [88] доступны в Google-Book. На наш взгляд, не видно особой значимости материала сравнительно с имеющимися у нас минимум 26 более поздними западными пособиями и монографиями по различным направлениям эпидемиологии. Но в последних, как сказано, градаций силы связи нет, за малым исключением [7, 48], причем в одном таком случае [48] ссылаются, опять же, на работу Monson R.R., 1990 [88].

²⁰ Есть оксфордские издания и из Нью-Йорка.

Таблица 1

Сводка данных по градациям RR

Авторы, ссылка	Нет доказуемой ассоциации (Ignorable)	Слабая (Weak, Small)	Умеренная (Moderate, Modest, Medium)	Сильная (Strong)	Очень сильная
Craun G.F., 1985 [89] (репринт из Monson R., 1980 [87])	1,0–1,2	1,2–1,5	1,5–3,0	3,0–10,0	>10,0 (Infinite [89])
Craun G.F., Calderon R.L., 2005 [90] (адаптировано из Monson R., 1990 [88])	0,9–1,2	1,2–1,5 или 0,7–0,9	> 1,5 или <0,7 ('Moderate to Strong' [90])	–	–
Lilienfeld's Foundations of Epidemiology, 2015 (1-е издание 1975/1976) [48] (адаптировано из Monson R., 1990 [88])	0,9–1,2	1,2–1,5 или 0,7–0,9	>1,5 или <0,7 ('Moderate to strong' [48])	–	–
Oleckno W.A., 2002; 2008 [91, 92] (адаптировано из Monson R., 1980 [87])	–	1,1–1,5 или 0,7–0,9	1,6–3,0 или 0,4–0,6	≥3,1 или 0,0–0,3	–
Kasule O.M., 2008 [93] (по R. Monson). OR	0,9–1,2	1,2–1,5 или 0,7–0,9	1,5–3,0 или 0,4–0,7	3,0–10,0 или 0,1–0,4	>10,0 или <0,1 (Infinite [93])
WHO, 2009 [94] (адаптировано из Monson R., 1990 [88])	1,0	>1,0–<1,5	1,5–3,0	3,1–10,0	>10,0 (Infinite [94])
Monson R., 1980; 1990 [87, 88] (наша реконструкция по [48, 89–94])	0,9–1,2	1,2–1,5 или 0,7–0,9	1,5–3,0 или 0,4–0,7	3,0–10,0 или 0,1–0,4	>10
Rosenthal J.A., 1996 [95, 96] OR	–	1,0–1,5	1,5–2,5	2,5–4,0	>4,0–10,0
Bhopal R.S., 2002 [88]	1,1–1,2	–	–	–	–
Bhopal R.S., 2016 [7]	1,1	<2,0	2,0–3,9	≥4,0	–
WHO, 1986 [81]	–	<2,0–3,0	–	–	–
Wynder E.L., 1987 [67] со ссылкой на положения J. Cornfield (1950-е гг.; источник не указан); Boffetta P., 2010 [68] (со ссылкой на [67])	–	<3,0	–	–	–
Doll R., 1996 [12]	–	<3,0	–	–	–
Temple R., 1999 [98]	–	–	<2,0–3,0	3,0–4,0	>4,0 (введено нами по логике)
Weed D.L., 1999; 2000; 2003; 2004 [82–85]	–	<2,0	–	–	–
Shapiro S., 2000 [99]	<2,0 или >0,5	–	–	–	–
Strom B.L., 2000 [100]; Shakir S.A., Layton D., 2002 [101] (со ссылкой на [100])	–	≤2,0	–	–	–
Schoenbach V.J., Rosamund W.D., 2000 [102] (цитировано по [103]); Schoenbach V.J., 2008 [104]*; Singer R., 2014 [105]**	1,0	1,1–1,3	1,4–1,7 ('Modest'); 1,8–3,0 ('Moderate') [102, 104, 105]	3,0–8,0	По [105]: 8,0–16,0 – Very strong; 16,0–40,0 – Dramatic; >40 – Overwhelming (подавляющая)
Szklo M., 2001 [51, 86]	–	<2,0	–	–	–
Hopkins W.G., 2002 [106]. RR	1,0 ('Trivial' [106])	1,2	1,9	3,0	По [106]: 5,7 (19,0 – Nearly perfect; ∞ – Perfect)
Hopkins W.G., 2002 [106]. OR	1,0 ('Trivial' [106])	1,5	3,5	9,0	По [106]: 32,0 (360,0 – Nearly perfect; ∞ – Perfect)
Bonita R. et al., 2006 [32]	–	–	–	>2,0	–
Kasule O.M., 2008 [93] (по Greenberg and Ibrahim; ссылка не найдена). OR	0,9–1,1	1,2–1,6 или 0,6–0,8	1,7–2,5 или 0,4–0,5	>2,6 или 0,0–0,3	–
Webb P., Bain C., 2011 [55]	–	–	–	>2,0 ('moderate strong'); >5,0 ('strong') [55]	–
Forensic Epidemiology... Ed. by S. Loue, 2013 [50]	≤2,0	–	–	–	–
Clinical Epidemiology... Ed. by P.S. Parfrey, B.J. Barrett, 2015 [54]	–	–	–	>2,0 или <0,5	>5,0 или <0,2
Schild M., 2018 [59]	1,0–1,5	1,5–2,0	2,0–3,0 ('Moderate or Medium' [59])	3,0–4,0	>4,0 (Значительная – Significant [59])
Kestenbaum B., 2019 [52]	–	–	–	1,5–3	–
Bruce N. et al., 2019 [53]	–	–	–	2–3	–

Примечание: * – Обратные значения рисков реципрокны [104].

** – Источник [105] в основном повторяет [104], за исключением оригинальной градации для очень сильных ассоциаций

зальной связи, когда увеличение заболеваемости мало, к примеру – превышение в 10–20 %» [97]²¹. В 2016 г. эта фраза осталась точно такой же, но «избыточными» оказались всего 10 % [7]. Время слабых связей, которые только и остались современной эпидемиологии (все сильные связи, согласно [12], были открыты ранее), диктует, так сказать, свою конъюнктуру²².

Наверное, следует сделать какие-то обобщающие и рекомендуемые выводы. Наше обобщение, добавляющее новый вариант шкалы RR (хотя и суммирующий уже имеющиеся представления), возможно, «плодит дурную бесконечность». Тем не менее, градации силы связи по RR, по нашему мнению, следующие (они могут быть названы, как и у иных авторов [48, 90–92, 94], адаптацией шкалы Монсона, ведь отличия – только в двух последних градациях):

- Неопределяемая связь: 0,9–1,2;
- Слабая связь: 1,2–1,5, или 0,7–0,9;
- Умеренная связь: 1,5–3,0, или 0,4–0,7;
- Сильная связь: 3,0–10,0, или 0,1–0,4;
- Очень сильная связь: 10,0–40,0, или 0,0–0,1;
- Подавляющая связь: >40,0 (реципрокное значение придумайте сами).

Разумеется, мы не настаиваем на своем варианте; читатель сам сможет выбрать представляющийся ему наиболее целесообразным из материала в табл. 1. Поле для нужной конъюнктуры тут широкое, и почти для всего имеются весомые ссылки.

3. Примеры чрезвычайно высоких RR в эпидемиологии

При взгляде на приведенные градации может возникнуть вопрос: а бывают ли в эпидемиологии хронических заболеваний примеры очень сильной или подавляющей связи? Относительно слабых ассоциаций было сказано выше (см. также на тему [12]); собствен-

²¹ 'Epidemiology is not good at demonstrating causal links when the rise in disease incidence is low, for example 10–20 per cent excess' [97].

²² По нашему предположению, снижение R.S. Bhopal величины пренебрежимого риска с 1,2 в 2002 г. до 1,1 в 2016 г. может объясняться в том числе кампанией по ограничению пассивного курения. В течение десятков лет, путем значительных усилий и великого множества работ, реализовавшихся в ряде мета-анализов, удалось в конце концов показать, что у жен курильщиков RR для рака легкого как раз и составляет 1,2–1,25 (к 2004–2006 гг.) [40, 68]. В [68] указано, что это один из немногих примеров, когда сообществом эпидемиологов была принята столь слабая ассоциация за реальную. На деле же получается, что пророст абсолютного риска даже для некурящих жен курильщиков совершенно ничтожен, не говоря уже о лицах, иногда обкуриваемых в ресторанах и на остановках. Хотя проблема пассивного курения имеет, конечно, и иные аспекты. Помимо аллергии и некоторого учащения сердечно-сосудистых патологий [39] – также этического и юридического характера.

но, вся современная эпидемиология и есть слабые ассоциации, какое ее направление ни возьми.

Сила связи и RR в значительной степени зависят от редкости заболевания, то есть низкой величины его фонового уровня (про детские раки в этом плане уже говорилось) [12, 108]. А.В. Hill в своей программной работе 1965 г. [13] рассматривал наблюдения 18 в. Percival Pott (Англия) относительно чрезвычайного учащения рака мошонки у трубочистов. Как указывал R. Doll [109], даже в 20 в. смертность трубочистов от этой опухоли была примерно в 200 раз выше, чем у иных рабочих, а в 18 в. разница, вероятно, была еще значительнее (цитировано по [13]).

Но RR = 200 – это не рекорд. В табл. 2 представлена подборка данных по очень высоким эпидемиологическим эффектам, которая составлена на основе встретившихся в монографиях, пособиях и других источниках примеров (почти всюду одни и те же). Однако никто не рассматривал радиационную эпидемиологию; эти данные добавлены нами.

Таким образом, согласно сводке из табл. 2, RR в сотни – не предел. Бывают RR величиной и в тысячи, как с талидомидом [111], и вовсе как бы стремящиеся к бесконечности [110].

4. Юридический аспект градации величины RR

Имеются данные о том, какую величину риска в судах США принимают за атрибутивную при установлении компенсации за вредность. Так называемое правило Дауберта (Daubert ruling, Daubert standard) выработано по соответствующему прецеденту 1993 г., когда родители детей, рожденных с серьезными дефектами, J. Daubert и E. Schuller, подали в суд иск на фармакологическую компанию, утверждая, что к дефектам привело употребление беременными препарата Bendectin [118]. Суд рассмотрел все возможные данные из различных дисциплин. Коротко говоря, с тех пор в судах США (во всех или некоторых, нам не известно) положительное решение выносится при RR только более двух, причем эксперименты на животных и *in vitro* во внимание, как правило, не принимаются. Значение два имеет тот смысл, что при его превышении теоретическая вероятность причинности эффекта более 50 % [9, 118–125].

Этот юридический подход к оценке достоверности по RR был предложен, судя по всему, в работе Cole P., 1996 [119], которая посвящена критериям причинности на стыке эпидемиологии, социологии и юриспруденции. Данная часто цитируемая работа недоступна, но хорошо реконструируется по другим источникам [120–123].

Таблица 2

Примеры чрезвычайно высоких RR в эпидемиологии

Воздействующий агент – патология	RR	Ссылки
Прием диэтилstilбестрола матерями – аденокарцинома влагалища у дочерей	$\sim \infty^*$	Herbst A.L. et al., 1971 [110]
Прием талидомида беременными – частота пороков развития у потомства	Для разных пороков развития: 175; 4570; 8180	Yang Q. et al., 1997 [111]
Вирусный гепатит В – гепатоцеллюлярная карцинома	232	Beasley R.P. et al., 1981 [112]
Работа трубчистом – рак мошонки	200	Doll R., 1964 [109]; Hill A.B., 1965 [13]
Внешнее облучение детей – рак печени	Германия: 152 Дания – Швеция: 109 Португалия: 42 Япония: 31	UNSCEAR 2013 [79]
Средства влажной дезинфекции (humidifier disinfectants) – патологии легкого	OR в трех исследованиях: 2,73; 47,3; 116,1	Ha M. et al., 2016 [113]
Винилхлорид – ангиосаркома печени	91	Fedeli U. et al., 2019 [114]
Курение – частота рака легкого	до 40–60	Doll R., Hill A.B., 1954–1966; Hammond E.C., Horn D., 1958 (см. в [7, 39, 75, 97] и пр.)
Внешнее облучение детей – рак щитовидной железы Накопление радиоактивного йода в щитовидной железе у детей – рак щитовидной железы	~ 30 [115], до 56 [116] и более**	Лушников Е.Ф. и др., 2006 [115]; Jacob P. et al., 1998 [116]; UNSCEAR 2000; 2006; 2013 [77–79]

Примечание: * – Деление на «0». Исследование «случай–контроль»: из восьми «случаев» рак обнаружен у семи дочерей (88 %), а в «контроле» – из 32 дочерей ни у одной не была зафиксирована такая патология [110].

** – Согласно различным белорусским источникам, описываются еще более высокие эффекты. Так, в работе Белоокая Т.В. и соавт., 2002 [117] указано, что число случаев заболеваний раком щитовидной железы в Белоруссии в 2000 г. по сравнению с дочернобыльским периодом увеличилось у детей в 88,5 раз

С другой стороны, названный юридический подход эпидемиологами критикуется, особенно с тех позиций, что узнать токсичность многих препаратов возможно лишь в опытах на животных, а причинность целого ряда ассоциаций с $RR < 2,0$ все же общепризнана [9, 124].

5. Заключение

В данном разделе основной массив ссылок не приводится; их можно найти выше.

В отличие от экспериментальных дисциплин с рандомизированным дизайном исследования и параллельным контролем (контролями), где выявление статистически значимой ассоциации является конечным этапом доказательности, для описательных дисциплин это только самый исходный, первый этап установления причинности. Последнее обусловлено тем, что на связи двух переменных могут отражаться неконтролируемые факторы – случайности, субъективные уклоны (bias), вмешивающиеся факторы (конфаундеры), обратная причинность и др. [12, 19, 32, 34]. В результате в 1950–1970-х гг. сформировался комплекс критериев (= пунктов, положений, руководящих принципов, постулатов и др.) для оценки причинности хронических, неинфекционных патологий.

Наиболее известны девять критериев причинности Хилла (A.B. Hill), собранных и сформулированных им в 1965 г. Первым среди них называлась сила ассо-

циации: чем сильнее связь, тем менее вероятно, что на ней отражаются посторонние, непричинные факторы – случайности и конфаундеры. Мнение о первостепенной важности критерия силы ассоциации разделялось позже и другими авторами. Сила ассоциации, исходя из большинства источников, определяется по двум параметрам: по относительному риску, RR (либо отношению шансов, OR), и по величине коррелятивной связи, в основном линейного типа с коэффициентом корреляции Пирсона. Хотя, согласно некоторым авторам, статистическая значимость корреляции для эпидемиологии не определяет в силе связи ничего, важен только RR [122, 126].

В массе объемных пособий по эпидемиологии, преимущественно зарубежных, равно как и в изданиях по иным описательным дисциплинам (психологии, социологии и др.), а также в публикациях на тему, часто обсуждаются критерии причинности, называется сила ассоциации, но редко приводится качественная градация этой силы и соответствующие шкалы. В представленном Сообщении 1 были рассмотрены все такие опубликованные данные по величине RR (в отдельных случаях – OR).

Из собранной сводки данных (1980–2018) следует заметная неопределенность в понятиях о величине RR. Наиболее распространены ссылки на шкалу Монсона (из двух изданий монографии по эпидемиологии профессиональных воздействий от 1980 г. и

1990 г.). Оптимальная (на наш взгляд) градация может быть выработана именно на ее основе, и она должна включать как диапазон отсутствия эффекта ($RR = 0,9-1,2$), так и диапазоны слабой ($RR = 1,2-1,5$, или $0,7-0,9$), умеренной ($RR = 1,5-3,0$, или $0,4-0,7$), сильной ($RR = 3,0-10,0$; или $0,1-0,4$) и очень сильной ($RR = 10,0-40,0$; или $0,0-0,1$) связи.

Попутно были представлены примеры эпидемиологических эффектов с не просто очень сильной, а с подавляющей силой связи ($RR > 40,0$) для нерадиационных и лучевых воздействий. Для известного эффекта талидомида риск достигал тысяч, для диэтилstilбестрола – условной бесконечности, а при облучении в детском возрасте частота некоторых раков возрастала в десятки и даже сотни раз.

Второй подход по оценке силы ассоциации – по величине корреляции, наиболее распространен в психо-социологических направлениях, но может быть полезен и для медико-биологических дисциплин, в том числе радиационного профиля. Экспериментальная радиобиология и радиационная медицина во многом сводятся именно к миру корреляций. Этот подход запланировано рассмотреть в Сообщении 2.

Настоящее исследование не имеет, судя по всему, аналогов по его полноте и охвату источников на тему и может быть использовано как справочное руководство по градациям RR . Особенную важность установление стандартизированных градаций RR должно иметь как для радиационно-эпидемиологических исследований [11, 15, 20, 46, 77–79, 127], так и для информационно-аналитического обеспечения таковых [128]. В последнем случае необходимость четкой градации величины эффекта может следовать из методологии кодирования параметров при занесении в информационное хранилище, объединяющее данные из множества используемых источников [128], предусматривающих различные качественные и количественные оценки показателей.

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17.

DOI: 10.12737/article_5d1adb25725023.14868717

Strength of Association. Report 1. Graduations of Relative Risk

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, E.S. Zubenkova¹, A.A. Wainson², M.V. Kalinina¹, A.P. Biryukov¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: govorilga@inbox.ru;

2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

A.N. Koterov – Head of Lab., Dr. Sci. Biol.; L.N. Ushenkova – Leading Researcher, PhD Biol.;

E.S. Zubenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; A.A. Wainson – Head of Group, Leading Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.;

M.V. Kalinina – Engineer; A.P. Biryukov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.

Abstract

Purpose: To summarize data on graduation of the effect size on the base of Hill's first causality criterion 'Strength of association' on relative risk parameters (RR).

Material and methods: Survey of published sources: monographs, handbooks, papers, educational material on statistics in various disciplines (including on-line), etc. (128 references; of which about 30 handbooks on epidemiology, carcinogenesis and medical statistics).

Results: For the RR value, the collected data summary (1980–2018) implies non-homogeneity in concepts. The most common references are to the Monson scale (two editions of the monograph on the epidemiology of occupational exposures Monson R.R., 1980; 1990). In our opinion, the optimal graduation can be developed on the basis of this scale, and it should include both the range of no effect ($RR = 0,9-1,2$) and the weak ($RR = 1,2-1,5$, or $0,7-0,9$), moderate ($RR = 1,5-3,0$, or $0,4-0,7$), strong ($RR = 3,0-10,0$; or $0,1-0,4$) and very strong ($RR = 10,0-40,0$; or $0,0-0,1$) ranges. Examples of epidemiological effects with overwhelming strength of association are presented ($RR > 40,0$). For the effects of thalidomide, RR reached thousands, for diethylstilbestrol, conditional infinity, and when irradiated in childhood, the frequency of some cancers increased tens and even hundreds of times. The juristic aspects of compensation payment based on RR are briefly reviewed. According to the Daubert rule (Daubert ruling, Daubert standard) on the 1993 precedent in the United States, risks are recognized only at $RR > 2,0$, when the probability of causality is more than 50 %.

Conclusions: To estimate the RR value, one should use the most common and officially established Monson scale, albeit with an expansion in the range of dramatic or overwhelming risks. This study can be used as a reference guide on the graduations of effect size on RR (OR) for a wide variety of observed disciplines.

Key words: graduation of effect size, ordinal scales, relative risk, epidemiology

Article received: 04.06.2019. Accepted for publication: 19.06.2019

REFERENCES

- Rothman KJ. *Epidemiology. An Introduction*. 2nd edition. – Oxford University Press Inc, 2012. 268 p.
- Hume D. *A Treatise of Human Nature*. Second edition. – Oxford: Oxford University Press, 1978.
- Mill JS. *A System of Logic*. Book III, Chs. 8-10. – London, 1843.
- Causality in the Sciences. Ed. by P.M. Illari, Russo F, Williamson J. – New York: Oxford University Press, 2011. 882 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199574131.001.0001.
- Hendry RF. Is there downward causation in Chemistry? In: *Philosophy Of Chemistry*. Ed. by D. Baird, E. Scerri, L. McIntyre. – Dordrecht: Springer, 2006;242:173-89. DOI: 10.1007/1-4020-3261-7_9.
- Kundi M. Causality and the interpretation of epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. 2006;114(7):969-974. DOI: 10.1289/ehp.8297.
- Bhopal RS. *Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology*. 3rd edition. – Oxford: University Press, 2016. 442 p.
- Brady HE. Causation and explanation in Social Science. *The Oxford Handbook of Political Science*. Ed. by R.E. Goodin. – New York: Oxford University Press, 2011. 64 p. DOI: 10.1093/oxfordhb/9780199604456.013.0049.
- Egilmann D, Kim J, Biklen M. Proving causation: the use and abuse of medical and scientific evidence inside the courtroom – an epidemiologist's critique of the judicial interpretation of the Daubert ruling. *Food Drug Law J*. 2003;58(2):223-50.
- Gayon J. Chance, explanation, and causation in evolutionary theory. *Hist Philos Life Sci*. 2005;27(3-4):395-405.
- BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> (Address data 2019.01.23).
- Doll R. Weak associations in epidemiology: importance, detection, and interpretation. *J Epidemiol*. 1996;6(4 Suppl):S11–S20.
- Hill BA. The environment and disease: association or causation?. *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300. DOI: 10.1177/0141076814562718.
- Westling T. Male organ and economic growth: does size matter? HECER – Helsinki Center of Economic Research. Discussion Paper No. 335. July 2011. 16 p. <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/27239/maleorga.pdf> (Address data 2019.01.23).
- Koterov AN. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and Radiation Aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations. *Radiat Biol Radioecol*. ('Radiation biology. Radioecology', Moscow). 2019;59(1):5-36. (Russian. English abstract.)
- Vierra A, Pollock J, Golez F. *Reading Educational Research*. 3rd. Edition. – Upper Saddle River, N.J. Merrile/Prentice Hall, 1992.
- Cottrell R, McKenzie JF. *Health Promotion & Education Research Methods: Using the Five Chapter Thesis/Dissertation Model*. 2nd Edition. – Jones & Bartlett Learning, 2010. 345 p.
- Heath W. *Psychology Research Methods: Connecting Research to Students' Lives*. – Cambridge University Press, 2018. 404 p.
- Handbook of Epidemiology*. Second Edition. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot. – New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
- Boice JD Jr. Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies. *Ann ICRP*. 2015;44(1 Suppl):236-48. DOI: 10.1177/0146645315575877.
- Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1991;133(7):635-48. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115939.
- Kaufman JS, Poole C. Looking back on 'causal thinking in the health sciences'. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:101-19. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.21.1.101.
- Greenland S, Robins JM. Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding. *Int J Epidemiol*. 1986;15(3):413-9. Reprint: *Epidemiol Perspect Innov*. 2009;6(4). DOI: 10.1186/1742-5573-6-4.
- Sartwell PE. 'On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases.' Further Comments. *J Chronic Dis*. 1960;11(1):61-3. DOI: 10.1016/0021-9681(60)90140-5.
- Susser M. Glossary: causality in public health science. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(6):376-78. DOI: 10.1136/jech.55.6.376.
- Stallones RA. The association between tobacco smoking and coronary heart disease. Draft Report of June 28 to the Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health. University of Minnesota Archives, Leonard M. Schuman Papers, Box 52, 'Cardiovascular'. 1963. (Published in: *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):735-43. DOI: 10.1093/ije/dyv124.)
- Evans AS. Causation and disease: The Henle-Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med*. 1976;49(2):175-95.
- Blackburn H, Labarthe D. Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953-1965. *Am J Epidemiol*. 2012;176(12):1071-7. DOI: 10.1093/aje/kws374.
- Epidemiology: Principles and Practical Guidelines*. Ed. by J. Van den Broeck, J.R. Brestoff. – Dordrecht: Springer, 2013. 621 p.
- Phillips CV, Goodman KJ. Causal criteria and counterfactuals; nothing more (or less) than scientific common sense. *Emerging Themes in Epidemiology*. 2006;3(Article 5):7. DOI: 10.1186/1742-7622-3-5.
- Lipton R, Odegaard T. Causal thinking and causal language in epidemiology: it's in the details. *Epidemiol Perspect Innov*. 2005;29(2 Article 8). DOI: 10.1186/1742-5573-2-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1198241/pdf/1742-5573-2-8.pdf> (Address data 2019.01.23).
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. *Basic epidemiology*. 2nd edition. – World Health Organization, 2006. 212 p.
- Coughlin SS. Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. – Bentham E-book, 2010. 70 p. DOI: 10.2174/97816080518161100101. <https://ebooks.benthamscience.com/book/9781608051816/> (Address data 2019.01.23).
- Glynn JR. A question of attribution. *Lancet*. 1993;342(8870):530-2.
- Hammond EC. Cause and effect // In: *The Biologic Effects of Tobacco*. Ed. by E.L. Wynder. – Boston, MA: Little, Brown and Company; 1955. P. 171-96.
- Weed DL, Gorelic LS. The practice of causal inference in cancer epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(4):303-11.
- Answers. Statistics. Offset – Minsk: BSU, 2010. 38 p. (Russian).
- Pearson Correlation Criterion. Site 'Medical Statistics'. <http://medstatistic.ru/theory/pirson.html> (Address data 2019.01.23). (Russian).
- The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General Rockville, MD: Office of the Surgeon General, US Public Health Service, 2004. 910 p. <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf> (Address data 2019.01.23).
- Goodman SN, Samet JM. Cause and Cancer Epidemiology // In: Schottenfeld and Fraumeni *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th Edition. Ed. by M.J. Thun et al. – New York:

- Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc, USA, 2018. P. 97-104.
41. Phillips AN, Davey Smith G. Confounding in epidemiological studies. *Brit Med J*. 1993;306(870):142. DOI: 10.1136/bmj.306.6870.142-b.
 42. Holmes LJ. *Applied Epidemiologic Principles and Concepts. Clinicians' Guide to Study Design and Conduct*. – New York: Taylor & Francis, 2018. 316 p.
 43. Mandil A. *Causal Inference in Epidemiology. Lession Presentation*. High Institute of Public Health. University of Alexandria. <https://ru.scribd.com/doc/306778054/Causal-Inference-in-Epidemiology>. Presentation: www.pitt.edu/~super4/33011-34001/33971.ppt (Address data 2019.01.23).
 44. Vlasov VV. *Epidemiology. Second Edition, rev.* – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (Russian).
 45. Scheutz F, Poulsen S. Determining causation in epidemiology. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999;27(3):161-70. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1999.tb02006.x.
 46. Koterov AN. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow)*. 2013;58(2):5-21. (In Russian. English abstract.)
 47. Kornysheva EA, Platonov DY, Rodionov AA, Shabashov AE. *Epidemiology and Statistics as Tools of Evidence-Based Medicine*. 2nd Edition, revised and updated. Tver, 2009. 80 p. (Russian).
 48. Lilienfeld's Foundations of Epidemiology. 4th Edition. Original Ed. by A.M. Lilienfeld; Ed. by D. Schneider, D.E. Lilienfeld. – New York: Oxford University Press, 2015. 333 p.
 49. Berry KJ, Johnston JE, Mielke PW, Jr. *The Measurement of Association. A Permutation Statistical Approach*. – Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2018. – 647 p.
 50. *Forensic Epidemiology in the Global Context*. Ed. by S. Loue. – New York: Springer, 2013. – 157 p.
 51. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology. Beyond the Basics*. 4th Edition. – Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
 52. Kestenbaum B. *Epidemiology and Biostatistics. An Introduction to Clinical Research*. 2nd Edition. Ed. by N.S. Weiss, A. Shoben. – Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019. 277 p.
 53. Bruce N, Pope D, Stanistreet D. *Quantitative Methods for Health Research. A Practical Interactive Guide to Epidemiology and Statistics*. 2nd Edition. – Oxford: John Wiley & Sons, 2019. 545 p.
 54. *Clinical Epidemiology. Practice and Methods*. 2nd edition. Ed. by P.S. Parfrey, B.J. Barrett. – New York: Humana Press (brand of Springer), 2015. 533 p.
 55. Webb P, Bain C. *Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals*. 2nd Edition. – Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. 445 p.
 56. Pokrovsky VI, Pak SG, Briko NI, Danilkin BK. *Infectious Diseases and Epidemiology. Textbook for High Schools*. 2nd edition. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 816 p. (Russian).
 57. *General Epidemiology with the Basics of Evidence-Based Medicine: a Guide to Practical Exercises. Studies. A Textbook for High Schools*. Ed. by V.I. Pokrovsky, N.I. Briko. 2nd Edition, Corr. and add. – M.: GEOTAR-Media, 2012. 496 p.
 58. Smith GD. Smoking and lung cancer: causality, Cornfield and an early observational meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5):1169-71.
 59. Schield M. Confounding and Cornfield: back to the future // In: *Proc. 10th International Conference on Teaching Statistics (ICOTS10, July, 2018), Kyoto, Japan*. Ed. by M.A. Sorto, A. White, L. Guyot. 2018. 6 p. <http://www.statlit.org/pdf/2018-Schild-ICOTS.pdf> (Address data 2019.01.24).
 60. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data; applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J Nat Cancer Inst*. 1951;11(6):1269-75. DOI: 10.1093/jnci/11.6.1269.
 61. Cornfield J. Principles of research: 1959. *Stat Med*. 2012;31(24):2760-8. DOI: 10.1002/sim.5413.
 62. Gastwirth JL, Krieger AM, Rosenbaum PR. Cornfield's Inequality// In: *Encyclopedia of Biostatistics, Online*. – John Wiley & Sons, Ltd, 2005. 3 p. DOI: 10.1002/0470011815.b2a03040. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/0470011815.b2a03040> (Address data 2019.01.24).
 63. Greenhouse JB. Commentary: Cornfield, Epidemiology and Causality. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5):1199-201. DOI: 10.1093/ije/dyp299.
 64. Rojo AML. Fisher. Statistical Conclusion. Maybe Yes, Maybe Not. The science. The Greatest Theories: Issue 47: Trans. with ital. M.: De Agostini LLC, 2015. 176 p. <https://www.goodreads.com/series/191514> (Address data 2019.01.24). (Russian).
 65. Fisher RA. *Smoking: The cancer controversy. Some attempts to assess the evidence*. – Edinburgh & London: Oliver and Boyd, 1959. 17 p.
 66. Khoury MJ, James LM, Flanders WD, Erickson JD. Interpretation of recurring weak associations obtained from epidemiologic studies of suspected human teratogens. *Teratology*. 1992;46(1):4669-77. DOI: 10.1002/tera.1420460110.
 67. Wynder EL. Workshop on Guidelines to the Epidemiology of Weak Associations. Introduction. *Prev Med*. 1987;16(2):139-41.
 68. Boffetta P. Causation in the presence of weak associations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2010;50(S1):13-6. DOI: 10.1080/10408398.2010.526842.
 69. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science*. 1995;269(5221):164-9. DOI: 10.1126/science.7618077.
 70. Tugwell P, Knottnerus A, Idzerda L. Is an odds ratio of 3 too high a threshold for true associations in clinical epidemiology?. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(5):465-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.009.
 71. Redelmeier DA, Yarnell CJ. Lethal misconceptions: interpretation and bias in studies of traffic deaths. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(5):467-73. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.09.007.
 72. Weed DL. Weight of evidence: a review of concept and methods. *Risk Anal*. 2005;25(6):1545-57. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x.
 73. Gori GB. Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? *Critical Legal Issues*. – Washington: Washington Legal Foundation.. Working Paper Series No. 124, 2004. 33 p.
 74. Parascandola M, Weed DL, Dasgupta A. Two Surgeon General's reports on smoking and cancer: a historical investigation of the practice of causal inference. *Emerg Themes Epidemiol*. 2006;3(1): 11 p. DOI: 10.1186/1742-7622-3-1.
 75. US Department of Health, Education and Welfare (USDHEW). *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service Publication No. 1103*. Washington DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare. 1964. 387 p. <https://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/nnbbmq.pdf> (Address data 2019.02.02).
 76. US Department of Health and Human Service. Public Health Service. Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking: Cancer: Report of the Surgeon General*. – Rockville, Mariland, 1982. 322 p. <https://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/C/D/W/> (Address data 2019.02.02).
 77. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. – New York, 2000. P. 297-450.

78. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. – New York, 2008. P. 17-322.
79. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. United Nations. – New York, 2013. P. 1-268.
80. Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol*. 1994;140(9):771-8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117324.
81. World Health Organization. Epidemiology of occupational health. Ed. by M. Karvonen, M.I. Mikheev. WHO Regional Publications, European Series No. 20. Copenhagen, 1986. 394 p.
82. Weed DL. Higher standards for epidemiologic studies – replication prior to publication? *J Am Med Assoc*. 1999;282(10):937. DOI: 10.1001/jama.282.10.937.
83. Weed DL. Epidemiologic evidence and causal inference. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(4):797-807.
84. Weed DL. Causation: an epidemiologic perspective (in five parts). *J Low & Policy*. 2003;12(1):43-53. <http://brooklynworks.brooklaw.edu/jlp/vol12/iss1/3> (Address data 2019.01.24).
85. Weed DL. Precaution, prevention, and public health ethics. *J Med Philos*. 2004;29(3):313-32. DOI: 10.1080/03605310490500527.
86. Szklo M. The evaluation of epidemiologic evidence for policy-making. *Am J Epidemiol*. 2001;154(12 Suppl):S13-7.
87. Monson RR. Occupational Epidemiology. – Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p.
88. Monson RR. Occupational Epidemiology. 2nd Edition. – Florida: Boca Raton, CRC Press Inc, 1990. 312 p.
89. Craun GF. Epidemiologic studies of organic micropollutants in drinking water. *Sci Total Environ*. 1985;47:461-72. DOI: 10.1016/0048-9697(85)90350-X.
90. Craun GF, Calderon RL. How to interpret epidemiological associations // In: Nutrition in Drinking Water. 2005. P. 108-15. WHO. Water Sanitation Hygiene http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/nutrientschap9.pdf (Address data 2019.01.25).
91. Oleckno WA. Essential Epidemiology: Principles and Applications. – Long Grove, Illinois: Waveland Press, 2002. 384 p.
92. Oleckno WA. Epidemiology: Concepts and Methods. – Long Grove, Illinois: Waveland Press, 2008. 649 p.
93. Kasule OM. 0802-Measures of Effect: Rate Ratio and Odds Ratio (Review). Lecture // Islamic Medical Education Resource. 2008. <http://omarkasule-05.tripod.com/id52.html> (Address data 2019.01.25).
94. Calcium and Magnesium in Drinking-water: Public health significance. Ed. by J. Cotruvo, J. Bartram. – Geneva: World Health Organization, 2009. 180 p. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf (Address data 2019.01.25).
95. Rosenthal JA. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *J Soc Serv Res*. 1996;21(4):37-59. DOI: 10.1300/J079v21n04_02.
96. De Menezes RF, Bergmann A, Thuler LC. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):4965-72.
97. Bhopal RS. Concepts of Epidemiology: An integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. – Oxford: University Press, 2002. 317 p.
98. Temple R. Meta-analysis and epidemiologic studies in drug development and postmarketing surveillance. *J Am Med Assoc*. 1999;281(9):841-4.
99. Shapiro S. Case-Control Surveillance // In: Pharmacoepidemiology. 3rd Edition. Ed. by B.L. Strom. – Baffins Lane. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. P. 209-30.
100. Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies // In: Pharmacoepidemiology. 3rd Edition. Ed. by B.L. Strom. – Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. P. 17-30.
101. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf*. 2002;25(6):467-71. DOI: 10.2165/00002018-200225060-00012.
102. Schoenbach VJ, Rosamund WD. Relating risk factors to health outcomes // In: Understanding the Fundamentals of Epidemiology – An evolving text. Chapel Hill, NC: Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina, 2000. P. 161-207.
103. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:207-16. DOI: 10.1016/j.msard.2017.07.020.
104. Schoenbach VJ. Relating risk factors to health outcomes. 2008. P. 161-207. <http://www.epidemiolog.net/evolving/RelatingRiskFactorstoHealth.pdf> (Address data 2019.01.25).
105. Singer R. Introduction to epidemiology and causal inference. Presentation. Executive Veterinary Program. University of Illinois. 2014. 8 p. <http://vetmed.illinois.edu/wp-content/uploads/2015/10/6.-Module-2.1.pdf> (Address data 2019.01.25).
106. Hopkins WG. A new view of statistics. A scale of magnitudes for effect statistics. 2002. <http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html> (Address data 01.02.2019).
107. Saracci R. Epidemiology. A Very Short Introduction. – New York: Oxford University Press, Inc, 2010. 171 p.
108. Rothman KJ, Poole C. A strengthening programme for weak associations. *Int J Epidemiol*. 1988;17(4):955-9. DOI: 10.1093/ije/17.4.955.
109. Doll R. Cancer // In: Medical Surveys and Clinical Trials. Ed. by L.J. Witts. 2nd Edition. – London: Oxford University Press, 1964. P. 333.
110. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284(15):878-81. DOI: 10.1056/NEJM197104222841604.
111. Yang Q, Khoury MJ, James LM, et al. The return of thalidomide: are birth defects surveillance systems ready? *Am J Med Genet*. 1997;73(3):251-8.
112. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)90585-7.
113. Ha M, Lee SY, Hwang SS, et al. Evaluation report on the causal association between humidifier disinfectants and lung injury. *Epidemiol Health*. 2016;38:Article e2016037. DOI: 10.4178/epih.e2016037.
114. Fedeli U, Girardi P, Gardiman G, et al. Mortality from liver angiosarcoma, hepatocellular carcinoma, and cirrhosis among vinyl chloride workers. *Am J Ind Med*. 2019;62(1):14-20. DOI: 10.1002/ajim.22922.
115. Lushnikov EF, Tsyb AF, Yamashita S. Thyroid cancer in Russia after Chernobyl. – Moscow: Meditsina, 2006. 128 p. (Russian. English abstract.)
116. Jacob P, Goulko G, Heidenreich WF, et al. Thyroid cancer risk to children calculated. *Nature*. 1998;392(6671):31-2. DOI: 10.1038/32076.
117. Belookaya TV, Korytko SS, Melnov SB. Medical effects of low doses of ionizing radiation. Mater. 4 Int. Congress on Integrat. Anthropology. – Saint Petersburg, 2002. P. 24-5. (Russian).
118. Hunter RJ, Jr, Shannon JH, Amoroso HJ. How to manage issues relating to the use of trial experts: standards for the introduction of expert testimony through judicial “Gate-

- Keeping” and scientific verification. *J Management and Strategy*. 2018;9(1):11. DOI: 10.5430/jms.v9n1p1.
119. Cole P. Causality in epidemiology, health policy and law. *Environmental Law Reporter*. 1997;27(6):10279-85.
120. Barnes DW. Too many probabilities: statistical evidence of tort causation. *Law and Contemporary Problems*. 2001;64(4):191-212. DOI: 10.2307/1192295.
121. Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D. Causality in cancer epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(7):565-74.
122. Lagiou P, Trichopoulos D, Adami HO. Concepts in Cancer Epidemiology and Etiology // In: *Textbook of Cancer Epidemiology*. 2nd Edition. Ed. by H.O. Adami, D. Hunter, D. Trichopoulos. – New York etc.: Oxford University Press, 2008. P. 127-52. DOI:10.1093/acprof:oso/9780195311174.003.0006.
123. Bae S, Kim HC, Ye B, Choi WJ, Hong YS, Ha M. Causal inference in environmental epidemiology. *Environ Health Toxicol*. 2017;32:Article e2017015. DOI: 10.5620/eh.t.e2017015.
124. Guzelian PS, Victoroff MS, Halmes NC, et al. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24(4):161-201. DOI: 10.1191/0960327105ht517oa.
125. Hollingsworth JG, Lasker EG. The Case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method. *J Health Law*. 2004;37(1):85-111.
126. Ferguson CJ. Is psychology research really as good as medical research? Effect size comparisons between psychology and medicine. *Rev Gen Psychol*. 2009;13(2):130-6. DOI: 10.1037/a0015103.
127. Koterov AN, Zharkova GP, Biryukov AP. Tandem of radiation epidemiology and radiobiology for practice and radiation protection. *Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow)*. 2010; 55(5):48-73. (Russian. English abstract.)
128. Biryukov AP, Vasil'ev EV, Dumansky SM, Belyikh LN. Information-analytical support for radiation-epidemiological research activities. *Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow)*. 2014; 59(6):34-42. (Russian. English abstract.)
- For citation:** Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Kalininna MV, Biryukov AP. Strength of Association. Report 1. Graduation of Relative Risk. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(4):5-17. (Russian). DOI: 10.12737/article_5d1adb25725023.14868717