

МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНОГО ПОИСКА

УДК 167:61:573.01

*По отношению к операции обращения времени,
все физические величины делятся на два класса.
(Давыдов А. С. “Квантовая механика”)*

КРИТЕРИЙ ХИЛЛА “ВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ”. ОБРАТНАЯ ПРИЧИННОСТЬ И ЕЕ РАДИАЦИОННЫЙ АСПЕКТ[#]

© 2020 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹, А. П. Бирюков¹

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

*E-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 16.09.2019 г.

В обзоре рассмотрены различные аспекты критерия причинности “Временная зависимость” и соответствующих ему конфаундеров в рамках временного смещения в том числе для радиационной эпидемиологии. Отмечается, что этот руководящий принцип является единственным критерием во всех комплексах правил оценки причинной обусловленности для неэкспериментальных (описательных) дисциплин, поскольку фальсификация по нему сразу же устраняет вероятность причинности. Проанализирована точная терминология критерия, его философская суть, уходящая истоками в труды Д. Юма и Дж. Милля (воздействие должно быть перед эффектом), эпидемиологический смысл (необходимость соблюдения правдоподобного латентного периода для изучаемой патологии), а также трудности установления временной зависимости в ретроспективных исследованиях и ее неабсолютность для отдельных дисциплин и ситуаций в медико-биологической сфере. Представлены определения понятий “обратная причинность” (протопатическое смещение) из фундаментальных источников, а также близких к нему конфаундингов в рамках временных смещений (показания, противопоказания и тяжести патологии/прогноза). Перечислены подходы для устранения этих временных смещений. Приведены многочисленные примеры обратной причинности как из обыденной жизни (социология, политология и психология), так и из области эпидемиологии и медицины. Подробно рассмотрены факты обратной причинности для канцерогенеза в радиационной эпидемиологии, все из которых находятся в рамках диагностического или терапевтического облучения, нередко назначаемого пациентам с уже имеющимися предпосылками к злокачественным новообразованиям. Наиболее важным таким примером является облучение в детском и молодом возрасте при компьютерной томографии; в обзоре кратко рассмотрены все масштабные эпидемиологические исследования на эту тему (2012–2019) применительно к проблеме обратной причинности. Сделан вывод, что обзор может послужить для лучшего ориентирования в фактах обратной причинности не только в эпидемиологии и медицине, но и в обыденной жизни.

Ключевые слова: временное смещение, критерий причинности “Временная зависимость”, обратная причинность, протопатическое смещение, конфаундинг показания, конфаундинг тяжести/прогноза показания, диагностические облучения, компьютерная томография

DOI: 10.31857/S086980312002006X

ВВЕДЕНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЧИННОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ОПИСАТЕЛЬНЫХ ДИСЦИПЛИНАХ

Определение причинности явлений — краеугольный камень как нашей обыденной жизни [1]¹ (список примечаний идет после основного текста), так и многих дисциплин, и эмпирических, и описательных: философии [3, 4], биологии, эпидемиологии, медицины, физики [5], химии [6]²,

экологии [8, 9], экономики [10], социологии [5, 11], юриспруденции [12, 13], истории [14], психологии [5] и др. [5, 15].

В большинстве перечисленных дисциплин (кроме, возможно, философии и истории) 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 т.п. [5]³. В экспериментальных дисциплинах, где возможно определять условия опыта, получе-

[#] Публикуется в авторской редакции.

ние подобных доказательств достаточно ясно (экспериментальным называется подход, когда можно проконтролировать хотя бы один варьирующий фактор из многих [31]). Выявление в эксперименте статистически значимой ассоциации или корреляции — это *конечный* этап доказательности [22] (что относится и к рандомизированным контролируемым испытаниям в медицине [5, 31]). Но для описательных дисциплин, включающих вместе с эпидемиологией экономику, социологию, психологию, историю и др. вышеперечисленные, нет никаких “*post hoc, ergo propter hoc*” (“после этого — поэтому вследствие этого”, лат.), “ассоциация не означает каузацию” (т.е. причинность; парафраз из известной работы Hill A.V., 1965 [18]; подробнее см. в [27, 32]), какой бы статистической значимости ни была корреляция.

Выявленная ассоциация в описательных исследованиях при отсутствии контроля над вариантой(ами) может объясняться следующими неучтенными факторами [9, 12, 13, 18, 22–24, 27, 33–36]:

- случайностью (“chance”);
- вмешивающимися факторами (“третий фактор”; “confounder”; “конфаундер”; подробнее см. в [27]);
- систематическими ошибками (bias — “смещение”⁴);
- обратной причинностью [10, 33, 36] (и др.); рассмотрена ниже.

Ранее в Сообщении 1 нами было приведено множество примеров определения эффектов именно конфаундерами, причем как при радиационных, так и при нерадиационных воздействиях [27]. Десятки типов субъективных уклонов (bias) при планировании и проведении исследований, а также при интерпретации полученных данных, перечислены и разобраны во многих источниках по эпидемиологии (к примеру, из цитированных выше обзоров, пособий и документов в [2, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 16, 22–26, 28, 31, 33, 34, 36]), а также (порядка 30) в оксфордском словаре по эпидемиологии [37].

Определенный интерес представляет не рассмотренное нами ранее влияние случайности, которое априори кажется не слишком важным, но на деле может давать самые удивительные, причем статистически значимые, корреляции и ассоциации⁵. Термин “случайность” используется для обозначения отсутствия причины [34]; именно для снижения ее вероятности служат тесты на статистическую значимость [35]. Величина $p \leq 0.05$ рассматривается в медико-биологических дисциплинах как свидетельство неслучайной связи/отличия, причем в последние годы порог значимости p предлагается уменьшить до 0.032 (2016) [43] и даже до 0.005 (2017) [44].

Но статистическая значимость не гарантирует, что единичные ассоциация/отличие являются неслучайными. Как отмечается в [35], повседневная жизнь полна маловероятных событий и совпадений: тысячи людей выиграли в лотереи, а многие другие погибли в результате несчастных случаев, хотя вероятности соответствующих событий были чрезвычайно малы, к примеру, одно на 100 000 или меньше. Случайность не ведет себя по-разному в научных исследованиях и в повседневной жизни. Хотя первые и отличаются от второй тем, что в дополнение к необходимым значениям p наука требует суждения, опирающегося на достоверные знания, чтобы отбросить элемент случайности [35]. Даже когда значение p очень мало и было получено в результате рандомизированного исследования, его результаты все равно могут быть отклонены, *если они не имеют смысла* [45] (цитировано по [35]; см. также здесь прим. 5).

Надо отметить, что случайные события систематически не повторяются, но в эпидемиологии и медицине не всегда есть возможность это проверить⁶.

В связи с изложенным, для описательной эпидемиологии установление статистически значимой ассоциации между двумя явлениями, в отличие от экспериментальных дисциплин, только самый первый, *исходный* этап доказательства причинности [9, 16–24] (точная цитата — в [22]).

Чтобы подтвердить причинность ассоциации, вслед за постулатами Генле–Коха 19 в. для инфекционных заболеваний, в 1950–1970-х гг. в эпидемиологии был разработан ряд “мер предосторожности” [16], пунктов (“points”) [47] — положений (“viewpoints”) [18] — руководящих принципов (“guidelines”) [48] — мнений (“judgments”) [8] — критериев (“criteria”) [49] — постулатов (“postulate”) [20] и др. (см. в [21, 27, 32]) 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) [18], восемь из которых этот авторитетный в прошлом английский статистик в области эпидемиологии и медицины только собрал воедино, взяв у других авторов (подробнее см. в [13, 20, 21, 27, 32, 50]). Тем не менее теперь критерии причинности в эпидемиологии называются почти всегда “критериями Хилла” или “руководящими принципами Хилла” [2, 7, 9, 12, 13, 22, 27, 30–32, 34, 35, 37, 42, 50, 51] (и мн. др., включая объемные западные пособия по эпидемиологии и статистическим методам в медицине)⁷.

Мы не будем здесь даже перечислять девять критериев Хилла (подробнее см. наш цикл сооб-

щений [27, 32]), скажем только, что сам Хилл подчеркивал, что это никакие не строгие правила-критерии, а некие принципы, руководства, чтобы оценить степень вероятности того, что ассоциация причинна (“viewpoints”) [18]. Вслед за ним указанное положение повторяется практически в каждом соответствующем источнике на тему причинности [2, 7–11, 21, 26–28, 32–34, 48, 51–53]. Ведь в философском плане получение абсолютного знания причинности для медико-биологических дисциплин — невозможно, даже в каком угодно эксперименте [3, 10, 18, 26, 34, 54] (подробнее см. в [27]).

Тем не менее один пункт — положение — руководящий принцип (и т.д.) является именно *критерием* и даже *постулатом*. Это — временная зависимость, порядок времени. То есть воздействие должно быть перед эффектом.

ТЕРМИНОЛОГИЯ ДЛЯ КРИТЕРИЯ “ВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ”

Критерий временной зависимости формулируется разными авторами в относительно произвольной форме, поэтому во избежание путаницы представлялось целесообразным привести соответствующую терминологию из известных нам источников (табл. 1)⁸.

Материал из табл. 1 выявляет некоторую неогомогенность терминологии: смыслы названий/конструкций могут отчасти не совпадать. Очевидно, что наиболее употребительным является англоязычный термин “Temporality”, появившийся в основополагающих документах 1964 г. [56] и 1965 г. [18] (хотя во втором случае А.В. Хилл использовал также и “Temporal relationship”). Имеется множество примеров, что в одной работе встречаются разные наименования для рассматриваемого критерия порядка времени (подобных источников порядка 20%). В основном включены, как и в публикации Hill A.B., 1965 [18], два главных термина, но есть и рекорд: в Coughlin S.S., 2010 [77] встречаются сразу пять наименований из приведенных в табл. 1. Такая литературная художественность при изложении правил не представляется целесообразной.

Что же касается переводов критерия на русский, то видны либо многословные объяснения [53, 75, 76], либо не совсем правильные сочетания (так, “зависимость — время—эффект”) [74] может быть трактована вне причинного поля, а просто, скажем, как обострение заболевания).

Весьма точным представляется термин M. Susser “Time order” [21, 48, 64], т. е. “Порядок времени”, но это наименование практически никем, кроме самого автора, не использовалось. Из остальных наиболее удачным названием на русском, на наш взгляд, будет “Временная зависимость”, хотя

первое слово и требует постановки ударения. Вслед за переводом “Эпидемиологического словаря” под редакцией Дж. М. Ласта [37] мы будем использовать именно данный термин. Априорность этого следует из самого названия текущего раздела и табл. 1, когда временная зависимость как раз и не соблюдена: вывод (в названиях) идет перед материалом, этот вывод как бы и сформировавшим.

Возможно, важность вопроса о терминологии критерия “временная зависимость” и не столь высока, но применительно к необходимости точных формулировок для критериев причинности можно вспомнить неудачное совпадение смыслов двух руководящих принципов [37]: “consistency” (означает постоянство ассоциации для разных популяций, ареалов и др., но одним из трех смыслов, который только и “знает” переводчик Google, является “согласованность”) и “coherence” (согласованность с текущими медико-биологическими знаниями). Это порой вносит путаницу, в результате чего критерий “coherence” (имеющий важные специфические черты и значение [78, 79]) просто опускается, в том числе в российских пособиях [53, 74, 76].

ФИЛОСОФСКАЯ СУТЬ ВРЕМЕННОГО КРИТЕРИЯ: ВОЗДЕЙСТВИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПЕРЕД ЭФФЕКТОМ

Данное положение с обыденной позиции представляется излишней банальностью: “кажется очевидным” [48], “интуитивно ясно” [53], “самоочевидный (self-evident) и тривиальный критерий” [80], “причины предшествуют следствиям даже при написании фразы «причина и следствие»” [9], “является частью определения причины” [53] и др. Однако это положение приводится и подчеркивается практически всеми авторами, рассматривающими принципы каузации [2, 7, 8, 10, 12, 13, 16, 18–21, 23–26, 28, 31, 33–37, 48, 49, 51–53, 57–60, 62–67, 69, 71, 73–76, 78–80] (и др.; представлены только ранее использованные ссылки), начиная от философов прежних столетий. Так, первые два правила (rules) “о причинах и следствиях” Дэвида Юма (D. Hume; 18 в.) представляют собой следующее (перевод из [3]): “Причина и действие должны быть смежными в пространстве и времени” (Правило 1) и “Причина должна предшествовать действию” (Правило 2). Аналогичное построение входит в четвертый из пяти канонов Дж. С. Милля (J.S. Mill; 19 в.): “Если вслед за изменением одного явления замечается изменение другого, то мы можем заключить о причинной связи между ними” (перевод из [4]).

В монографии, посвященной установлению принципов причинности в экологии (2015) [9], авторы сочли необходимым указать, что в пространственном и временном масштабе челове-

Таблица 1. Терминология разных авторов для критерия причинности “временная зависимость”
Table 1. Terminology of different authors for the causal criterion “Temporality”

Термин или конструкция	Основные авторы и общее число источников
Temporal association	Dorn H.F., 1953 [16]* и еще 14 источников (многие – в рамках U.S. Environmental Protection Agency; USEPA; 2000–2014)
Time sequence	Hammond E.C., Horn D., 1954 [17] (цитировано по [21])* и еще два источника (2000 и 2002 гг.)
The simultaneous presence of organism and disease and their appearance in the correct sequence	Yerushalmy J., Palmer C.E., 1959 [55]* (развитие постулатов Генле–Коха для инфекционных патологий на хронические заболевания)
Time trend	Sartwell P.E., 1960 [47]*
Time relation	Stallones R.A., 1963 [49]*
Temporality	Доклад Surgeon General (Главного врача [53]) США о последствиях курения от 1964 г. [56]*; Hill A.B., 1965 [18]; Rothman K., 2012 [2]; Rothman K., Greenland S., 2005 [57, 58]; Rothman K. et al., 2008 [59]; Weed D.L.**; Gorelic L.S., 1996 [60], Weed D.L., 1997–2005 [61, 62] (всего пять работ) и еще 124 источника (1983–2019)
Temporal relationship	Hill A.B., 1965 [18]; Evans A.S., 1976; 1978 [20, 63]; BEIR-VII [31] и еще 48 источников (1979–2017)
Time order	Susser M., 1986–1991 [21, 48, 64]*** и еще 7 источников, преимущественно рассматривающих работы M. Susser
Temporal order	Три источника (2010–2018)
Temporal ordering	Phillips C.V., Goodman K.J., 2006 [65] и еще один источник (2016)
Temporal sequence	13 источников (1987–2017), в том числе НКДАР-2006 [66]
Temporally correct association	Один источник (2010)
Temporal plausibility	Один источник (2014)
Temporal proximity	Два источника (2014 и 2016 гг.)
Time relationship	Два источника (1999 и 2016 гг.)
Temporal relation	Девять источников (1980–2013)
Temporal concordance (Concordance of temporality)	Девять источников (2012–2017); почти все – в рамках USEPA
Temporal incompatibility (критерий, обеспечивающий основу для отказа от причинности)	Fox G.A., 1991 [8]; USEPA, 1998 [67] (работа [8] – основополагающая в плане переноса критериев причинности в экологию)
Временная зависимость	Эпидемиологический словарь под редакцией Дж.М. Ласта (перевод от 2009 г. под редакцией В.В. Власова [37])
Темпоральность (калька с англоязычного термина)	“Памятная записка оценки достоверности причинно-следственной связи” (“Врачи – без-границ”, 2015) [68]
Последовательность во времени	Пособие по доказательной медицине Fletcher R.H. et al., 1996 [69] (перевод с англ. издания 1998 г.; в оригинале – “Temporal relationship”). Пособие по эпидемиологии Хасанова Г.Р. и др., 2017 [70]
Временная связь	Пособие по доказательной медицине Гринхальх Т. (Greenhalgh T.), 2006 [71] (перевод с англ.). Лекции по эпидемиологии и доказательной медицине Брико Н.И., 2007 [72]

Таблица 1. Окончание

Термин или конструкция	Основные авторы и общее число источников
Временные соотношения экспозиции и заболевания	Пособие по эпидемиологии Власов В.В., 2006 [53]. В этом источнике критерии причинности в их специфическом подразделении взяты, судя по всему, из пособия “Epidemiology” L. Gordis (пять изданий, 1996–2014 гг.) [73]. Соответствующий термин в последней — “Temporal relationship”
Зависимость “время—эффект”	Пособие по факторам окружающей среды и здоровью Семеновых Г.К. и др., 2011 [74]
Последовательность в действии причины и ее следствия: действия причины или причинного фактора должны предшествовать следствию или заболеванию	Монография “Канцерогенез” под ред. Д.Г. Заридзе (2004) [75]
Причинно-следственная связь односторонна: причина — следствие, а не наоборот. Обязательное условие — причина всегда предшествует следствию	Пособие по эпидемиологии Покровский В.И. и др., 2007 [76]

* Подробнее см. в нашем Сообщении 2, посвященном истории критериев причинности [32].

** Ныне активно функционирующий Douglas L. Weed (США) за десятки лет уделил много внимания теории и практике каузации (масса публикаций и синтетических исследований), будучи консультирующим экспертом по проблемам на стыке медико-биологических дисциплин, права, коммерции и государственной политики (подробнее см. в [32]).

*** Возможно, данное наименование, специфичное только для работ Mervin Susser, имело место уже в монографии этого автора о причинности от 1973 г. [19] (т.е. в первой монографии по эпидемиологии на данную тему в мире, согласно [26]). Этот источник недоступен и, по-видимому, не представлен в электронной версии.

ского опыта время не обращается (последствия не вызывают их собственных причин [81, 82]; цитировано по [9]). Эта асимметричная природа нашего временного опыта называется “направленностью” [48, 83], из-за которой причинно-следственные связи имеют характер временного порядка (хотя в философском плане здесь не все так однозначно⁹). Один из основоположников критериев причинности в эпидемиологии, М. Susser, выделял два абсолютно необходимых свойства причинной ассоциации: это *временной порядок* (“Time order”; т.е. *X предшествует Y*) и *направленность* (т.е. *X приводит (leads) к Y*) [48]¹⁰.

ВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ — ГЛАВНЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ “КРИТЕРИЙ” ПРИЧИННОСТИ

Фальсификация по критерию “временная зависимость” (согласно положениям К. Поппера о научности гипотез [64]) сразу же ведет к отказу от причинного предположения, и никакие руководящие принципы или критерии более не нужны [48, 53, 60, 64]. Это “...единственный руководящий принцип Хилла, для которого среди эпидемиологов существует полное согласие” [86]¹¹. К. Rothman и S. Greenland, несмотря на их мнение об отсутствии полезности любого из других критериев (равно как и вообще подобных схем

Хилла и прочих авторов), считали временную зависимость “неоспоримой” (“inarguable” [57, 59]; “unarguable” [58]; “a sine qua non for causality” [58]) [2, 57–59]. Несмотря на, вновь, очевидность данного утверждения, в эпидемиологической практике даже такие требования не всегда являются абсолютными. Так, в основополагающих документах этот критерий стоял только четвертым по списку, что на первый взгляд не поддается никакой логике (некоторые объяснения ниже). Это можно было видеть как в докладе Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. [56] (в котором соответствующий раздел был составлен не позднее 1963 г. R.A. Stallones [49]), так и в публикации Hill A.B., 1965 [18] (это упущение Хилла порой критикуется [78]). То же — для десяти универсальных постулатов причинности (инфекционных и неинфекционных патологий) в работах Evans A.S., 1976; 1978 [20, 63]. Вслед за названными авторитетами, масса авторов в статьях и международных документах воспроизводила данный порядок (иногда передвигая “временную зависимость” на третье [33, 34, 66], пятое [31, 70, 74] и даже шестое [60] места) в течение более чем полувека [8, 9, 13, 22–24, 28, 31, 33–35, 37, 42, 51, 66–68, 70–72, 74, 78, 80] (вновь приведены только использованные ранее источники). В том числе в модификации критериев для экологии [8, 9, 67] и в пособиях по эпидемиологии и философии науки (к примеру, в [23, 24, 51, 71]).

Однако М. Susser, разрабатывающий свои критерии причинности, по его словам, независимо [21] от авторов доклада о последствиях курения (1963–1964 гг. [49, 56]) и от А.В. Hill (1965 [18]), на первое место (сразу после самого факта ассоциации) поставил свой “Time order” [21, 48, 64] (возможно, так было с самого начала, в упоминавшейся монографии 1973 г. [19], которая, как сказано, нам недоступна).

И другой ряд авторов (хотя и меньший, чем первый) в своих работах [12, 62, 77] и пособиях по эпидемиологии, а также канцерогенезу [10, 36, 53, 69, 73, 75, 76, 88, 89] поставили “временную зависимость” на первое место по значимости, порой после фразы, что “приводятся критерии Хилла” (т.е. как бы скрыто, без объяснений, поправив Хилла).

Разработавшие методологию взвешивания десяти критериев причинности G. Swaen и L. Van Amelsvoort в своей работе от 2009 г. [90] временной зависимости всегда придавали 100%, в то время как остальным критериям даже при наиболее благоприятной ситуации было присвоено максимум 60–95%.

Но назывался и обратный подход. Так, в Guzelian P.S. et al., 2005 [52] критикуется отрицание некоторыми авторами важности критериев причинности для практики, в частности, при использовании в суде медико-биологических данных. Доходит до того, отмечается в [52], что даже “временная зависимость” не рассматривается как необходимая для всех исследований ассоциации, достаточно, мол, показать порядок времени только в одном из них [12]. Приводится также пример документа European Environment Agency [91], в котором сказано, что вследствие множественной причинности в прошлом стремление определить порядок времени для экологических факторов может привести к ложным заключениям (“Temporality... may not be robust”) [52].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СУТЬ ВРЕМЕННОГО КРИТЕРИЯ: СОБЛЮДЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО ПЕРИОДА

Философское определение критерия “временная зависимость” для применения в практике медико-биологических дисциплин должно быть расширено в плане биологического механизма, чтобы отвечать действительности. А именно: появление патологии (или эффекта) должно регистрироваться спустя определенное время после воздействия, которое соответствует известному инкубационному периоду для инфекционных заболеваний [35], латентному периоду для неинфекционных заболеваний [89], либо периоду индукции эффекта [35, 59] (“incubation, latency, or induction period” [35]).

Последние два термина не совсем взаимозаменяемы. Согласно Rothman K.J. et al., 2008 [59], временной интервал между возникновением необратимого заболевания и его обнаружением был специфично назван самим K.J. Rothman et al. латентным периодом [92], хотя другие авторы используют данный термин взаимозаменяемо с наименованием “период индукции”. Большинство же исследователей под “латентным периодом” подразумевают общее время между причинным воздействием и обнаружением патологии, и это наиболее общепринято [23, 24, 31, 36, 37, 69, 73, 86] (и др.)¹².

В [2, 59] K.J. Rothman и соавт. указали, что термин “период индукции” используется ими для описания промежутка времени от причинного воздействия до необратимого возникновения заболевания, а термин “латентный период” — для обозначения промежутка времени от возникновения патологии до ее обнаружения. Латентный период иногда может быть уменьшен улучшенными методами диагностики. Период индукции, напротив, не может быть сокращен ранним выявлением заболевания, поскольку *появление болезни указывает именно на конец периода ее индукции* (здесь и в последующем абзаце курсив наш, — авт.), т.е. болезнь не выявляется до тех пор, пока период индукции не закончится¹³. Хотя можно зарегистрировать как бы “предболезнь” по биомаркерам (“суррогатная конечная точка” (“Surrogate Endpoint”) [71]) [28, 36, 69, 71, 73, 75].

Более раннее обнаружение заболевания, однако, может сократить *кажущийся* период индукции (т.е. общее время между каузальным воздействием и выявлением болезни, согласно, как сказано, иным авторам), поскольку момент, когда болезнь обнаружена, с практической позиции обычно используется для обозначения времени возникновения заболевания. Такие патологии, как медленно растущие раковые образования, могут иметь длительные периоды индукции вследствие мультипричинности, так как отдельные причины имеют длительные латентные периоды своего действия. Латентный период, в отличие от периода индукции, согласно [2, 59] является характеристикой как заболевания, так и попыток его диагностики, применяемых к индивидууму. Каждый компонент причинного “пирога” (или “торта”) может действовать в период времени, отличный от такового для других компонентов, и иметь собственное время индукции. Для компонента, действующего последним, время индукции равно нулю (заключительный элемент пускового механизма) [2, 59]¹⁴.

Для солидного рака, согласно [89] и BEIR-VII [31], минимальный латентный период (вероятно, “кажущийся” по терминологии K.J. Rothman и соавт., т.е. общепринятый, эмпирический — см.

прим. 12) составляет, по крайней мере, пять лет. Согласно же НКДАР-2000 — 8–10 лет после радиационного воздействия [93], хотя эффект канцерогенов обычно проявляется спустя десятилетия [10, 66, 75]. Для лучевых лейкозов считается достаточным 2 года [31, 66]. Широкая вариабельность и неоднозначность латентного периода привела в начале 1990-х годов к сомнениям в радиогенной обусловленности учащения рака щитовидной железы в Белоруссии вскоре после аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) [94]¹⁵.

В качестве другого примера можно привести повышение частоты рака легкого после воздействия асбеста; латентный период этого эффекта составляет 15–20 лет. Поэтому, если названный рак появился спустя, скажем, 3 года после асбестовой экспозиции, то связь непричинна [73]. В течение латентного периода в индукцию/развитие патологии могут вмешиваться разнообразные причинные факторы. Вот почему в свое время понадобилась “большая детективная работа” [98], чтобы связать эффект асбеста на верфях с последующим развитием мезотелиомы [98].

Латентный период может охватывать несколько поколений, как это имело место с рассмотренным выше (см. прим. 6) воздействием диэтилстилбестрола на беременных, что приводило к увеличению частоты аденокарциномы влагалища у их дочерей [46, 53].

Фактору временной задержки уделяется много внимания в области экологических критериев причинности [8, 9, 28, 29, 99]. Как пример называлось снижение количества хищных птиц после начала использования ДДТ. Биоаккумуляция этого агента происходила с течением времени, и потому популяции сократились позже, когда остановилось размножение и молодые особи не смогли заменить своих родителей [9]. Важным здесь представляется положение, что высокие дозы токсиканта приводят к более короткому латентному периоду, чем низкие дозы (USEPA-2002 [99]). Для радиационного фактора подобная зависимость не столь однозначна, но показана как в эпидемиологических исследованиях (см. в НКДАР-1977; annex G [100]), так и в экспериментальных работах (см. НКДАР-1977; annex I [101]). Латентный период, протекающий до первой детектируемой опухоли, короче после облучения в более высоких дозах [100] (пример этого был получен для остеосаркомы [102, 103]). То же — в эксперименте и для мощности дозы [101]. Для лейкозов в японской когорте таковая зависимость не была значима согласно НКДАР-1977 [100], но называется существенной в пособии 1995 г. [104] (цитировано по [105]).

Следует отметить, что указанный важный момент перестал обсуждаться в документах НКДАР по радиационному канцерогенезу, а также смеж-

ным вопросам после 1977 г. В сообщениях от 1988–2017 гг. проблема зависимости латентного периода злокачественных новообразований от дозы облучения никак не поднималась, только в НКДАР-2000 [106] имело место однократное цитирование работы [102] (хотя во многих документах имеются данные о зависимости латентного периода от возраста и пола). Нет и намеков на рассмотрения этого вопроса в BEIR-VII [31]. Не обнаружено подобных сведений и в подробной главе по радиационной эпидемиологии из объемного пособия по общей эпидемиологии от 2014 г. [36] (а также в других подобных источниках, включая основные российские пособия по радиационным эффектам). То есть на высшем уровне проблема как бы забыта (либо, возможно, переведена в область вторичных раков после радиотерапии [107]). Это представляется странным, учитывая, что оценка правдоподобного латентного периода патологии после того или иного воздействия — неотъемлемая часть установления причинности первого от второго¹⁶.

Что же касается не стохастических, а детерминированных эффектов облучения (т.е. тканевых реакций), то для них, в отличие от первых, подробно сообщается об обратной связи латентного периода с дозой облучения [110–113].

ТРУДНОСТЬ СОБЛЮДЕНИЯ ВРЕМЕННОГО КРИТЕРИЯ, КОГДА ОБА СОБЫТИЯ — В ПРОШЛОМ

В случае экспериментального подхода, в том числе рандомизированных клинических испытаний, никаких сомнений в соблюдении критерия “временная зависимость”, понятно, быть не может [78]. Иное дело для описательных дисциплин. Методические подходы в эпидемиологии распределяются по нисходящей доказательности следующим образом [10, 24, 36, 71, 73, 88]: когортные исследования (проспективные и ретроспективные), “случай–контроль”, поперечные (это перевод “cross-sectional” из [37], русскоязычный термин общепринят [53, 69, 71, 76])¹⁷ и экологические (корреляционные) исследования. Последние не имеют доказательности, служа только для формирования гипотез [76, 114], в ряде пособий из иерархии вовсе опускаются [10, 71], и мы их не рассматриваем.

Наилучшим образом критерий “временная зависимость” соблюдается для когортных исследований, причем, ясно, проспективных (можно отследить *появление* эффекта во времени) [36, 73]. Наихудшем же — для методологий, когда оба события, предполагаемая причина и ее следствие, или произошли в прошлом (“случай–контроль”), или регистрируются в данный момент одновременно (поперечные, “одномоментные” исследо-

вания), но причинно-следственные события все равно произошли ранее. Точная временная связь с помощью наблюдения здесь не может быть обнаружена [36, 48, 64, 73] (хотя если одно временное направление просто неправдоподобно, то вопрос, конечно, снимается [115]¹⁸).

В свете сказанного несколько проясняется упомянутая выше, философски и логически непонятная, постановка критерия “временная зависимость” не на первое место в 1963–1964 гг. (доклад Главного врача США о вреде курения [49, 56]) и в 1965 г. (А.В. Hill [18]). Оба эти документа рассматривали в основном эпидемиологические доказательства способности курения учащать рак легкого. К этому времени в мире было известно 29 ретроспективных (“случай–контроль”) и только семь проспективных (когортных) исследований [56]. Все первые работы 1939 г. – самого начала 1950-х годов были “случай–контроль”. Предварительные результаты двух пилотных когортных исследований увидели свет только в 1954 г. [17, 116]; к этому году появились данные целых 17 работ “случай–контроль”. Доказательность эффекта оказалась в целом достаточной уже в 1956–1959 гг. (т.е. до эпохального 1964 г. [56]), когда ряд национальных организаций и министерств здравоохранения разных стран, включая Институт рака США, официально объявили, что курение сигарет является причиной рака легкого (историю см. в [32]). К названному периоду были опубликованы данные только трех когортных исследований (см. в [56]).

Таким образом, основной вес эпидемиологических доказательств исходно пришелся на ретроспективные эпидемиологические исследования, которые, как сказано, априори не дают точной картины временного порядка. Это и вызвало, вероятно, практическую целесообразность отодвигания авторитетами-основателями критерия “временная зависимость” с философски обоснованного первого места (что затем бездумно воспроизводилось многими авторами, как сказано, десятками лет). Данная гипотеза – наша; каких-либо объяснений указанному факту нам обнаружить не удалось, а только – критику [78] или удивление [117].

РЕКОНСТРУКЦИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ СОБЫТИЙ ПРОШЛОГО

В экологической эпидемиологии на примерах рассматриваются способы реконструкции временного порядка [29], которые сходны как с детективными расследованиями, так и с попытками проверки гипотез причинности в палеонтологии [118]. Автор [29] выделяет три подхода. Во-первых, иногда можно отследить начало снижения как концентрации предполагаемого агента, так и

заболеваемости, особенно если гипотетическая экологическая причина начала контролироваться. К примеру, снижение концентрации хлорорганических соединений в Великих озерах началось в середине 1970-х годов, и оно сопутствовало прекращению синдрома смертности и аномалий у эмбрионов сельдевой чайки. (Наша заметка: первая стратегия – это “*контрафактический эксперимент*”; иногда, хотя и редко, встречается и в радиационной эпидемиологии; см. в [27].)

Во-вторых, были разработаны стратегии отбора образцов для реконструкции исторических воздействий, типа взятия проб на радиоактивность из кернов со дна Великих озер. Высохшие пуповины, которые были талисманом в ряде японских домов, помогли восстановить историю пренатального загрязнения ртутью в Minamata. Равным образом, путем исследования исторических образцов жира морских млекопитающих из залива Св. Лаврентия и Балтики были реконструированы периоды воздействия хлорорганических соединений [29]. (Наша заметка: вторая стратегия направлена на временную реконструкцию *причинного агента*.)

В-третьих, приводится пример истончения яичной скорлупы в середине 1940-х годов (реконструированное по музейным образцам и частным коллекциям) у различных видов птиц Европы и Северной Америки. В аналогичном исследовании отслеживалась асимметрия сохранившихся черепов балтийских тюленей [29]. (Наша заметка: третья стратегия направлена на временную реконструкцию *эффекта*.)

Сходные методики поиска через временные реконструкции применялись и в эпидемиологии. Можно вспомнить приводившийся в Doll R., 1996 [22] пример из восьмого издания пособия по медицинской статистике Хилла (1966). В результате обследования в 1929–1938 гг. рабочих и пенсионеров завода по очистке никеля были обнаружены 16- и 11-кратные увеличения смертности от рака легкого и носовой полости соответственно. Историческая реконструкция показала, что ранее, в 1923 г., до предположений о какой-либо опасности, на производстве были сделаны некоторые улучшения в очистке (refinery). Оказалось, что после этого года не имелось ни одного случая рака носовой полости и никакой избыточной частоты рака легкого.

НЕАБСОЛЮТНОСТЬ КРИТЕРИЯ “ВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ”

Выше была рассмотрена трудность применения временного критерия к ретроспективным исследованиям. В подобных случаях методологический дизайн не позволяет определить порядок времени событий, но этот порядок все же мог

быть реальным. Существуют, однако, такие события, для которых попытки соблюсти критерий “временная зависимость” просто теряют смысл, хотя это и представляется философски невозможным.

К примеру, для генетической эпидемиологии, когда определяются ассоциации эффекта с сотнями тысяч генных вариантов, обычные каузальные принципы не подходят. “Временная зависимость” неактуальна для врожденных генетических факторов как причины (из-за взаимодействия генов и окружающей среды — как здесь выделить причину и следствие?) [77, 119].

В Rothman K.J. et al., 2008 [59] приводится пример врожденной аномалии — расщепления позвоночника (*spina bifida*), которое обусловлено неспособностью нервной трубки полностью закрыться во время беременности (незаращение дужки позвонка). Авторы отмечают, что нет никакого смысла в определении момента времени, когда произошло расщепление позвоночника. Затруднительно определить “время инцидента” для расщепления позвоночника как некоего периода беременности, при котором обычно происходит полное закрытие нервной трубки. В этом случае модель с достаточным компонентом будет лучше подходить для определения нормы — т.е. полного закрытия нервной трубки в качестве эффекта (без расщепления позвоночника). Далее можно попытаться идентифицировать условия, события и характеристики, которые *предотвращают* эту норму, т.е. причины неблагоприятного состояния, названного *spina bifida* [59].

В случае хронических заболеваний время и характер начальных событий часто неясны, а между причиной и следствием могут существовать длительные скрытые периоды (субклинические фазы — хронический лимфолейкоз [120]) [8, 23, 48]. Когда начался атеросклероз? Когда первая бронхиальная клетка стала раковой? В Сообщении 1 [27] нами рассматривалась известная модель “Сети причинности” или “Сети причинной обусловленности” (“Web of Causation”). В ее состав включаются прямые и косвенные причины. Например, закупорка коронарной артерии является прямой причиной инфаркта миокарда, тогда как социальные и экологические факторы, которые приводят к гиперлипидемии, ожирение, сидячий образ жизни, атеросклероз и коронарный стеноз являются косвенными причинами. При рассмотрении данного заболевания косвенные и прямые причины образуют иерархическую причинную сеть, часто с реципрокными отношениями между факторами. Крайняя комплексность и сложность “Сети причинности” для, например, названного инфаркта миокарда (ее легко найти в англоязычном Интернете) показывает проблематичность выстраивания каких-то однозначно

тракуемых временных зависимостей для множества иерархических причин применительно к конечному эффекту.

Может быть неясным и появление фактора риска. Когда началось повышение артериального давления? Когда диета впервые стала нездоровой? [23]. Детерминанты, или факторы риска, которые являются атрибутивными или предрасполагающими, могут изменяться со временем, что делает проблематичным определение временной зависимости их появления [8, 48]. Среди таких факторов назывались варьирующие в течение времени личные качества, например, семейное положение, психическое состояние, а также взаимодействие между ними [48]. Ассоциации могут быть сложными и образовывать “порочные круги” [23] (феномен обратной причинности рассмотрен ниже).

Конечно, приведенные примеры с философской позиции все же имеют, хоть и скрытые и не поддающиеся определению, но *конкретные* временные зависимости в каждом *конкретном* случае и для каждого *конкретного* звена каузальной сети. Однако попытки их идентификации могут привести к пустой схоластике. В американской монографии Дэниэля Левитина “Путеводитель по лжи. Критическое мышление в эпоху постправды” (оригинал — от 2016 г.) [40] имеется весьма уместный фрагмент: “...тут легко утонуть в трясине пустословия: это дождь вчера вынудил людей надеть дождевики? Или причиной стало желание не намочнуть, появляющееся, когда идет дождь?”

Наиболее же серьезным, часто скрытым, нарушением критерия “Временная зависимость” является “Временное смещение” (“Temporal bias”), которое проявляется часто в обратной причинности, причем в разных ее приложениях (коротко о сути — когда эффект или его предпосылки имели влияние на причину; точные определения ниже). Этому смещению в особенности подвержены ретроспективные исследования типа “случай—контроль” и поперечные (кросс-секционные) исследования [120].

ВРЕМЕННÓЕ СМЕЩЕНИЕ (TEMPORAL BIAS)

Англоязычный термин “Temporal bias” в эпидемиологическом аспекте представляется весьма логичным для суммирующего обозначения систематических ошибок в рамках критерия “Временная зависимость”. Оказывается, однако, что для эпидемиологии и медицины это не так. Поиск в Google показал использование указанного термина для совсем иных дисциплин: для экологии (например [121]), психологии (например [122]), философии (порой в приложении к фантастике) и пр. Поиск через PubMed на точное соче-

тание “Temporal bias” (для такого поиска ставят двойные кавычки) выявил 55 источников, но подавляющее большинство из них не имело отношения к эпидемиологии, соответствуя, вновь, экологии, психологии (психофизиологии, нейрофизиологии), психиатрии, климатологии, палеоантропологии, физиологии, травматологии, молекулярно-клеточной биологии, зоологии, ботанике, эволюционной биологии и инфекционным агентам. Только пять источников (9%), от 1995–2013 гг., имели отношение к эпидемиологическим вопросам, причем не всегда однозначное [123–127].

Таким образом, можно утверждать, что в эпидемиологии словосочетание “Temporal bias” практически не распространено. Но в одном из западных пособий по названному предмету, от 2019 г., имеется целый раздел с таким названием, и он посвящен в том числе проблемам в рамках обратной причинности [120]. Авторами пособия (4-е издание; первое – 2000 г.) являются Moyses Szklo и F. Javier Nieto из США. Первый занимает пост главного редактора “American Journal of Epidemiology”.

Поиск показал (“Google-book”), что термин имеется в источнике по крайней мере со второго издания (2004). Однако больше ни в каких западных пособиях по эпидемиологии и канцерогенезу (а мы располагали, как сказано, более чем 40 оригиналами – см. прим. 8) нам названный термин не встретился ни разу. Нет его и в оксфордском словаре по эпидемиологии [37] или в аналогичном словаре на сайте Колумбийского университета [128]. Учитывая также вышеназванный поиск статей в PubMed, который мало что дал, можно сделать следующий вывод. Судя по всему, M. Szklo и F.J. Nieto предложили удачный и логичный термин, но долгие годы использовали его почти только одни они (подобно M. Susser с его “Time order” – см. выше). Тем не менее мы тоже считаем наименование “Temporal bias”, как уже говорилось, удачным и, главное, обобщающим. Вероятно, его целесообразно внедрить шире. Русскоязычный аналог – “Временное смещение” – нами ни в какой эпидемиологической литературе не обнаружен (хотя есть, понятно, в физиологии чувствительности, просто в литературе, в эзотерике и т.п.), включая основные отечественные пособия [53, 70, 72, 74–76], а также источники по поиску в Google.

В рамки “Временного смещения” входит названная обратная причинность, но она граничит с несколькими понятиями, как взаимозаменяемыми, так и нет. Поэтому правильнее использовать термин во множественном числе – “Временные смещения”, что будет объединять все.

ОБРАТНАЯ ПРИЧИННОСТЬ И ПРОТОПАТИЧЕСКОЕ СМЕЩЕНИЕ

История появления терминов и их сопоставление

Исходный англоязычный термин – “reverse causation” [59, 120, 129–135] или “reverse causality” [36, 85, 115, 120, 130, 133–137]¹⁹. В русскоязычном переводе это практически синонимы, как и, вероятно, в английском языке (но разница оказывается важной при поиске по тексту электронных версий). По нашей базе пособий использование двух вариаций термина разделилось ровно пополам, причем в некоторых источниках, как можно видеть, встречаются сразу обе модификации [120, 133–135].

Из общих соображений представляется, что термин должен был бы использоваться уже очень давно, но это не так. Согласно поиску в PubMed на точные сочетания, “reverse causation” встречается в 618 работах, впервые появляясь в 1989 г., а как исследование эпидемиологического плана – только в 1990 г. [138]. Сочетание “reverse causality” находится в 610 источниках, начиная с 1984 г., но в медицинском и эпидемиологическом аспекте обнаруживается только с 1987 г. [139]. Таким образом, истоки использования термина – конец 1980-х годов.

Оказалось, однако, что, по ряду источников [134, 140–142], для медико-биологических дисциплин и эпидемиологии термин “reverse causation” является синонимом термина “protopathic bias”. Согласно переводу оксфордского словаря по эпидемиологии – это “ошибка протопатическая” [37], а термина “reverse causation” или “reverse causality” (= “обратная причинность”) в словаре вовсе нет, равно как и в словаре Колумбийского университета [128]. “Протопатический” (БСЭ, БМЭ и т.п.) в целом означает более примитивный на ответ, воспринимающий только более сильные воздействия и т.п. Почему такое название термина, аналогичного обратной причинности, сказать трудно. Вероятно, смысл простейший: “до патологии” (proto-pathos).

Исходя из западного пособия по фармакоэпидемиологии [143], впервые термин “Protopathic bias” был введен Alvan R. Feinstein, причем дана ссылка на “Clinical Epidemiology”, Feinstein A.R., 1985 [144]. На деле же (PubMed) этот вид смещения был назван и рассмотрен уже в Horwitz R.I., Feinstein A.R., 1980 [145]. Уяснить, почему использовали слово “protopathic”, из пособия A.R. Feinstein [144] не удается, а работа 1980 г. [145] недоступна (в целом термин “protopathic bias” по сравнению с названием “обратная причинность” используется редко²⁰).

Позже положение усугубилось тем, что понятие “protopathic bias” иногда путали с очень известным в фармакоэпидемиологии и медицине

феноменом “confounding by indication” (“конфаундинг показания”; перевод из словаря [37]; рассмотрено ниже). Причем — до полной синонимизации (“первое — частный случай второго” [143]²¹) [143, 146]. Источник 2000 г. [143] ссылается на редакционную статью Walker A.M., 1996 [146], где приводится определение от A.R. Feinstein [144]. Но в более поздних публикациях мы этого уподобления уже не видим. Хотя по логике термин “confounding by indication” (когда к более больным индивидуумам могут применяться более интенсивные/эффективные воздействия/препараты) лучше совпадает как раз с “протопатическим смещением”, чем последнее — со смыслом обратной причинности.

Равным образом, отдельные исследователи считают “confounding by indication” синонимом “reverse causation” (2015 г. и 2016 г.) [147, 148]²², что неправомерно [149, 150].

Наконец, на сказанное может накладываться отождествление “confounding by indication” с “confounding by severity”, т.е. тяжести патологии [120], и с “confounding by contraindication”, т.е. противопоказаний [140, 143] (об этих понятиях — ниже).

Вся эта путаница в терминологии рассматривалась уже в 1999 г. M. Salas и соавт. [149], причем они попытались определить специфичность каждого термина (не назвав, впрочем, “reverse causation” вовсе). На эту работу часто ссылаются, но прошло два десятилетия, а ситуация, судя по хронологии изложенных выше источников с путаницей, изменяется не слишком. В 2014 г. K.S. Joseph и соавт. [140] также попытались упорядочить терминологию (уже с “reverse causality”), но, судя по последним западным пособиям, порой “воз и ныне там” (в российских же на тему ничего не обнаружено вообще).

Далее мы будем оценивать обратную причинность и протопатическое смещение как синонимы. Конечно, первый термин имеет всеобщий характер, затрагивая как нашу жизнь в ее социологических, политических, психологических и прочих аспектах, так и сферу самых разных научных дисциплин. Протопатическое же смещение — прерогатива медицинской и эпидемиологической областей, где, вероятно, и можно говорить о синонимизации.

Определения

В Сообщении 1 [27] мы указывали, что на тот период нам не удалось найти где-либо формальное определение обратной причинности (а только — каждый раз разбор явления на примерах). Поэтому в [27] нами было дано свое определение. Однако за прошедшее время обнаружился ряд источников, в которых авторы все же попытались сформулировать некие понятия. Сводка данных

(в хронологическом порядке) представлена в табл. 2; это все, что удалось найти среди множества западных пособий по эпидемиологии и канцерогенезу (других источников включено мало).

Материал в табл. 2 свидетельствует, что некоторые конструкции, взятые за определения термина “обратная причинность”, достаточно просты [115, 120, 136], некоторые неточны [10, 85, 130], хотя смысл всюду понятен. Возможно, однотипной информации в табл. 2 слишком много, но мы не берем на себя смелость выбрать какое-то конкретное определение, создать некую компиляцию, плодя “дурную бесконечность”, или же настаивать на своей форме. Читателю рекомендуется выбрать себе любую конструкцию по его понятиям (кроме, наверное, [10, 85, 130]). Наше определение, сделанное в [27] как бы “с нуля”, представляется также достаточно полным.

КОНФАУНДИНГИ ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИИ/ПРОГНОЗА

Эти искажения результатов относят к группе смещений отбора (selection bias) [36, 140, 142, 149, 151].

Предложившие категорию “Temporal bias” M. Szklo и Nieto F.J. [120], включив в соответствующий ей раздел обратную причинность, рассматривают конфаундинги показания и тяжести патологии вне этого раздела (конфаундинг противопоказания не назван). Учитывая, что последние термины, как указано выше, нередко путают и друг с другом, и с обратной причинностью, это не представляется логичным. Действительно, в пособии по фармакоэпидемиологии от 2000 г. [143] конфаундинг показания рассматривается в том числе в разделе о критерии Хилла “Temporality”. Хотя, конечно, суть названных конфаундингов неоднозначно вписывается в искажение “Временной зависимости”.

Понятие “confounding by indication” было введено в 1980–1985 гг. Olli S. Miettinen (США): раздел в сборнике 1980 г. [152], статьи 1981 г. [153] и 1983 г. [154] и пособие по эпидемиологии 1985 г. [45]. Обычно ссылаются на 1983 г. и 1985 г. [140, 149], хотя сам O.S. Miettinen [154] называет и самый первый, 1980 г. [152]²³.

В Оксфордском словаре по эпидемиологии [37] приведено следующее определение конфаундинга показания, которое, на деле, может отражать все три вышеназванных понятия и не совсем удачно:

“Это искажение влияния лечения на исход болезни, вызванное наличием симптома, который может быть связан как с лечением, так и с исходом; либо искажение влияния лечения на исход болезни при наличии показания или противопо-

Таблица 2. Определения феномена обратной причинности (= протопатическое смещение)
Table 2. Definitions of the reverse causation (= protopathic bias) phenomenon

Источник	Точная цитата	Смысловой перевод
Обратная причинность		
Blossfeld H.-P., 1999 [129]	Reverse causation means that one process, considered from a theoretical point of view as the dependent one, has (direct or indirect) effects on the independent covariate process(es)	Обратная причинность означает, что один процесс, который рассматривается с теоретической точки зрения как зависимый, имеет (прямо или косвенно) эффекты на независимый, варьирующий совместно, процесс(ы)
Rothman K.J. et al., 2008 [59]	Causal sequence could represent reverse causation if preclinical symptoms of the disease lead to exposure, and then overt disease follows	Причинная последовательность может представлять собой обратную причинность, если доклинические симптомы заболевания приводят к воздействию, а за ним следует патология
Webb P., Bain C., 2011 [130]	“Reverse causality” – does <i>A</i> really cause <i>B</i> or might the reverse be true such that <i>B</i> causes <i>A</i> ?	“Обратная причинность”: действительно ли <i>A</i> вызывает <i>B</i> , или правильное обратное, то есть что <i>B</i> вызывает <i>A</i> ?
НКДАР-2012 [131]; НКДАР-2013 [132]	Reverse causation: i.e. that the cancer, or factors predisposing to cancer, were present at the time of the scan, so that the cancer caused the CT scan rather than the CT scan caused the cancer	Обратная причинность: т.е. ситуация, когда рак, или факторы предрасположенности к нему, уже были во время компьютерной томографии (СТ), так что скорее рак вызвал СТ, а не СТ вызвала рак
Gage S.H. et al., 2016 [133]	Pre-existing symptoms of the outcome that influence the exposure could generate the observed associations	[Обратная причинность] – когда предсуществующие симптомы эффекта, которые влияют на воздействие, могут генерировать наблюдаемые зависимости
“Epidemiology...” Ed. by J. Van den Broeck, J.R. Brestoff, 2013 [136]	Reverse causality, which is when the outcome has a causal effect on the exposure	Обратная причинность заключается в том, что результат имеет причинный эффект на воздействие
Bhopal R.S., 2016 [10]	The possibility that the causal relationship is in the opposite direction	[Обратная причинность] – это возможность, что причинная связь имеет место в обратном направлении
Privitera G.J., 2015 [85]	Reverse causality is a problem that arises when the causality between two factors can be in either direction	Обратная причинность – это проблема, возникающая, когда причинная зависимость между двумя факторами может быть в любом направлении
Szklo M., Nieto F.J., 2019 [120]	An association between exposure and outcome can also occur because the “outcome” causes changes in “exposure” – i.e., reverse causality	Обратная причинность: когда “результат” вызывает изменения в “воздействии”
Kestenbaum B., 2019 [115]	The concept that the outcome of a study may itself influence the exposure is called reverse causality	Концепция, что результат исследования может влиять на воздействие, называется “обратной причинностью”
Котеров А.Н., 2019 [27]	Обратная причинность – когда явление, представляющееся следствием некой причины, на самом деле связано не с ней, а с собственными предшествующими источниками, ту “причину” и обусловившими	—
Протопатическое смещение		
Horwitz R.I., Feinstein A.R., 1980 [145] (Abstract)	Protopathic bias occurs when a pharmaceutical agent is inadvertently prescribed for an early manifestation of a disease that has not yet been diagnostically detected	Протопатическое смещение происходит, когда фармацевтический агент непреднамеренно назначается при раннем проявлении заболевания, которое еще не было диагностически определено

Таблица 2. Окончание

Источник	Точная цитата	Смысловой перевод
Feinstein A.R., 1985 [144] (воспроизведено в [141] как синоним “обратной причинности”)	Protopathic bias... occurs when the outcome event has already taken place but is not adequately recognized before the maneuver is allocated. The maneuver, which is evoked by an early manifestation of the outcome event, is then fallaciously held responsible for causing it. Protopathic bias that can arise if a particular maneuver was started, stopped, or otherwise changed because of a baseline manifestation caused by a disease or other outcome event that is later associated with the altered use of that maneuver. The outcome event may or may not have been formally recognized when the maneuver was altered. The outcome event may or may not have been formally recognized when the maneuver was altered	Протопатическое смещение... происходит, когда исходное событие уже имело место, но не было должным образом распознано до назначения процедуры. Процедура, вызванная ранним проявлением конечного события, ложно считается ответственной за его возникновение. Протопатическое смещение... может возникнуть, если конкретная процедура была начата, остановлена или иным образом изменена из-за базового проявления, вызванного заболеванием или другим исходом события, которое впоследствии связано с измененным использованием этой процедуры. Итоговое событие может или не может быть формально признано, когда процедура была изменена
Salas M. et al., 1999 [149], со ссылкой на Feinstein A.R., 1985 [144]	Protopathic bias: the... term is used if the first symptoms of the outcome of interest are the reasons for use of treatment	Протопатическое смещение: ...термин используется, если первые симптомы интересующего события являются причинами применения терапии
Pharmacoepidemiology. Ed. by B.L. Strom, 2000 [143]	...early symptoms of a disease which is present but not yet recognized lead a patient to be prescribed a drug, which then appears to be the cause of the disease when it is eventually diagnosed. This has been called “protopathic bias” and is a special case of the broader concept of “confounding by indication”	...ранние симптомы заболевания, которое есть, но еще не распознано, приводят к тому, что пациенту назначают лекарство, которое затем становится причиной заболевания, когда это в конечном счете диагностировано. Это явление было названо “протопатическим смещением”, представляя собой частный случай более широкой концепции “конфаундинга показания” [последнее не совсем верно; см. ниже]
A Dictionary of Epidemiology. Ed. by J.M. Last (перевод 2009 г. под ред. В.В. Власова) [37]	Ошибка протопатическая (protopathic bias) — систематическая ошибка, которая может возникнуть в случае, если первые симптомы изучаемого исхода являются одновременно основаниями для применения лечения, представляющего предмет исследования	—
Joseph K.S. et al., 2014 [140]	Protopathic bias (i.e., when treatment for an early symptom of a disease appears to cause the disease)	Протопатическое смещение (т.е. когда лечение раннего симптома заболевания представляется вызывающим заболевание)
Clinical Epidemiology... Ed. by P.S. Parfrey, B.J. Barrett, 2015 [151]	Protopathic bias: when the treatment of early or subclinical disease symptoms erroneously appears to cause the outcome or disease	Протопатическое смещение: когда лечение ранних или субклинических симптомов заболевания, ошибочно представляется видимой причиной исхода или заболевания
Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. by M.J. Thun et al., 2018 [134], со ссылкой на [141], где определение иное — из [144]	When use of a drug is influenced by an early sign or symptom of undiagnosed cancer, such reverse causation, also called protopathic bias, can lead to spurious drug—cancer associations	Когда на применение препарата влияет ранний признак или симптом невыявленного рака, такая обратная причинность, также называемая “протопатическим смещением”, может привести к ложным ассоциациям препарат—рак

казания к данному лечению, которое также связано с исходом”.

Феномен чрезвычайно распространен в фармакоэпидемиологии при определении эффектов препаратов на нерандомизированных группах. В литературе можно найти множество примеров; поиск в PubMed на точное сочетание “confounding by indication” выдает 663 ссылки (1980–2019). Есть отдельные примеры и из радиационной области (ниже).

Как отмечено в пособии 2014 г. [36], мировые базы данных по фармакологическим эффектам имеют тот недостаток, что в них нет информации о возможных конфаундингах рассмотренного рода. Поэтому исследователи, использующие для своих обобщающих изысканий только подобные базы, могут приходить к неточным и даже ложным выводам. Этот вопрос, с критикой “компьютеризированных баз” в фармакоэпидемиологии, поднимался еще в 1989 г. S. Shapiro [156].

Хотя три названных конфаундинга и входят в одну группу смещений отбора, между ними имеются существенные отличия.

Конфаундинг показания (“confounding by indication”; встретилось и “confounding-by-indication” [150]) относится к тем ситуациям, в которых *показание к лечению* действует как конфаундер [149]. Он отражает тот факт, что терапия назначается лицам с *определенным заболеванием*, и, поэтому, существует сочетание эффектов терапии и заболевания, по поводу которого она проводится, на изучаемый результат [86, 155]. Конфаундинг показания возникает, когда индивидуумы, которых лечат от их состояния, сравниваются с людьми, у которых нет ни состояния, ни лечения. Общий способ контроля за этим типом конфаундинга, помимо рандомизации [154], заключается в сравнении различных методов лечения для одного и того же состояния [86]. Специфичность термина для данного конфаундинга состоит в том, что показанием к интересующей терапии должно быть *заболевание* как таковое, а не его *степень тяжести* или его *прогноз* [149].

Примеры:

1. Применение антидепрессантов — когнитивный дефицит. Здесь депрессию (т.е. показание к лечению) надо рассматривать как определяющий фактор. Так, употребление антидепрессантов напрямую связано с депрессией — пациентам не дают препарат, если у них нет этого состояния (контроль). И депрессия сама по себе является фактором риска дефицита памяти [86].

2. Увеличение риска рака молочной железы при использовании препаратов для лечения диабета: диабет сам связан с повышенным риском развития этого рака [134].

3. Антигипертензивные препараты применяют при терапии гипертонии, которая является фак-

тором риска инфаркта миокарда. Поэтому может казаться, что антигипертензивные препараты увеличивает риск инфаркта. Но последнее может являться следствием гипертонии, а не препаратов [157].

4. Терапевтические воздействия ^{131}I в больших дозах по поводу незлокачественных патологий щитовидной железы (гипертиреоз, болезнь Грейвса, микседема и пр.) приводят к учащению рака этого органа. В данном случае фактором являются сами указанные патологии, поскольку их наличие *на порядки* увеличивает вероятность рака щитовидной железы [149, 158, 159].

5. У носительниц мутаций BRCA1/2 любое воздействие диагностического излучения в возрасте до 30 лет было связано с повышенным риском рака молочной железы (отношение рисков (hazard ration) составило 1.90), причем имела зависимость от дозы [160]. Поскольку это генетически обусловленное состояние с семейным анамнезом, можно ожидать его сопряженности с более интенсивной диагностикой. На наш взгляд, чем больше матерей, бабушек и тетей у обследуемых имели рак молочной железы, тем чаще могут быть сеансы диагностического облучения, просто из-за беспокойства пациенток. Хотя авторы [160] и отрицают вероятность конфаундинга показания.

Конфаундинг противопоказания (“confounding by contraindication”). Понятие и термин были введены, вновь, судя по всему, Olli S. Miettinen в 1983 г. [153]²⁴. Поиск в PubMed на точное сочетание “confounding by contraindication” приводит к 124 ссылкам (1984–2018).

В русскоязычной литературе отдельный термин нами не обнаружен. Как можно было видеть в цитате выше, он суммарно входит в определение конфаундинга показания в переводе Оксфордского словаря по эпидемиологии [37].

Суть явления состоит в том, что противопоказания в исследуемой группе могут быть прогностическими критериями исхода побочных эффектов. Если известен высокий риск неблагоприятного исхода, который терапия может вызывать как побочный эффект, то это, естественно, послужит противопоказанием для подобной терапии [140, 154].

O.S. Miettinen указывает [154], что, несмотря на аналогию по форме между “confounding by indication” и “confounding by contraindication”, эти две проблемы даже приблизительно не эквивалентны по значимости. Там, где есть показания к терапии, такие показания присутствуют достаточно регулярно и представляя собой серьезную проблему для неэкспериментальных исследований эффективности препаратов/воздействий. Напротив, какое-либо противопоказание выявляется только изредка, поэтому устранить такой

конфаундинг намного легче, просто элиминировав из выборки редкие исключения. В контексте ранее неизвестных побочных эффектов не может быть конфаундинга противопоказания, поскольку основанием для подобной проблемы является знание о самой возможности неблагоприятного эффекта от воздействия [140, 154].

Примеры:

1. Использование аспирина (для обезболивающих и других целей) противопоказано людям с предшествующим желудочно-кишечным кровотечением. Игнорирование данного конфаундинга противопоказания приведет к тому, что контрольная группа лиц, не употребляющих аспирин, может иметь искусственно высокий уровень желудочно-кишечных кровотечений [140, 154].

2. При оценке влияния индукции родов на послеродовое кровотечение может проявляться конфаундинг противопоказания, поскольку послеродовое кровотечение будет непреднамеренным последствием индукции родов. Но данное предубеждение имеет место только если акушеры признают индукцию родов в качестве фактора риска послеродового кровотечения и начнут рассматривать женщин с таким риском (например, с предшествующим послеродовым кровотечением в анамнезе) как имеющих противопоказание для индукции родов [140].

Конфаундинг тяжести патологии/прогноза (“confounding by severity” [86, 143, 149], или “confounding by disease severity” [140], или “confounding by severity/prognosis” [142]). Термин, вероятно, не входит в дескрипторы MeSH Pubmed, поскольку на точное соответствие провести поиск не получается. Истоки понятия также узнать не удастся: первая известная нам публикация датирована 1989 г. [161], а в немногих остальных источниках нашей подборки авторы ссылаются на вышеуказанную работу Salas M., 1999 [149]. В русскоязычных и переводных пособиях термин не обнаружен, поэтому перевод — только наш.

Хотя конфаундинг тяжести патологии относят к типу конфаундингов показателя [149], тем не менее, отличия ясны. В данном случае потенциальным фактором является не заболевание/состояние, формирующее показание к воздействию, а его тяжесть (severity), которая служит основанием для иной, более интенсивной терапии и т.п. В результате может сформироваться представление, что более интенсивная и улучшенная терапия приводит и к более тяжелым патологическим последствиям. Важны стадия заболевания, его серьезность и возможность осложнений [149].

Примеры:

1. При исследовании смертности пациентов с ревматоидным артритом, которые лечились солями золота, необходимо учитывать стадию заболевания на начальном этапе. Показано, что соли зо-

лота задерживают развитие ревматоидного артрита, но у пациентов с прогрессирующей стадией заболевания будут худшие прогнозы, и они будут более интенсивно лечиться, преимущественно только этими препаратами [149].

2. Продемонстрирована связь между использованием диуретиков и внезапной смертью пациентов с гипертонической болезнью, однако возможно, что при более тяжелой стадии заболевания пациентам назначалась и более интенсивная терапия, в том числе диуретиками [149].

3. То же самое — между использованием фенотерола (β_2 -адреномиметик) и смертностью от астмы. Пациенты, которым назначался фенотерол при тяжелой астме, имели и более высокий риск смерти от последней [149].

4. Длительная оксигенотерапия связана с повышенными показателями реадмиссии в лечебное учреждение. Аналогично, показатели реадмиссии были выше у пациентов, принимавших антихолинэргические препараты, получивших прививку от гриппа или проходящих респираторную реабилитацию. Однако все эти вмешательства чаще всего назначались при наиболее тяжелых степенях ХОБЛ [120].

5. Забегая вперед, вкратце приведем собственный пример из радиационной эпидемиологии. В исследованиях последних лет сообщается, что удалось обнаружить учащение злокачественных новообразований после СТ; в качестве обзоров см. [147, 148, 162], а также далее). Данные работы, однако, могут иметь недостаток, заключающийся в несоблюдении критерия “Временная зависимость” в плане феномена обратной причинности — диагностика должна была интенсивнее проводиться тем, для кого имелись более весомые подозрения на новообразования [147, 162]. Тем не менее имеются данные и о зависимости эффекта от дозы (к примеру, [163–165]). Последнее как раз и может объясняться конфаундингом тяжести патологии (точнее — тяжести прогноза). Возможно, что при больших подозрениях (и, следовательно, более высоком действительном выходе раков) СТ могла проводиться чаще.

СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ И УСТРАНЕНИЯ ВРЕМЕННОГО СМЕЩЕНИЯ

Единого перечня методологий нигде не обнаружено, включая изданное Springer пособие по эпидемиологии от 2014 г. объемом около 2500 страниц [36]. В каждой конкретной работе могут использоваться локальные, специфические подходы, обусловленные конкретными условиями и выборками. Ниже представлена компиляция всей информации, которую удалось найти преимущественно в пособиях.

1. Проведение, если это возможно, проспективных исследований, в которых точно устанавливается временная зависимость [120].

2. Проведение, по возможности, рандомизированных исследований. Важное значение придается Менделевской рандомизации (Mendelian Randomization), когда для исследований типа “случай–контроль” в качестве инструментальной переменной для воздействия назначается генетическая детерминанта. Генетические варианты не зависят от времени, они случайным образом формируются при зачатии и, таким образом, не подвержены воздействию потенциальных конфаундеров окружающей среды и влиянию патологического состояния. Это исключает феномен обратной причинности [36, 133, 134].

3. В перекрестных опросных исследованиях можно улучшить информацию о временной последовательности с помощью специальных вопросов. Временная привязка к потенциальным факторам риска, таким как курение, физическая активность и профессиональное облучение, может быть установлена в кросс-секционных выборках с помощью таких пунктов, как: “Когда вы впервые подверглись воздействию того-то?” Для некоторых хронических заболеваний (к примеру, стенокардии) также можно извлечь информацию о дате начала заболевания [120].

4. Замена метода терапии для одного и того же состояния с последующим сравнением эффектов [86].

5. Исходная стратификация выборки, исключая лиц, имеющих до начала исследования интересующие последствия или *их предпосылки*. Так, для устранения возможности обратной причинности между физической активностью и такими патологиями, как сердечно-сосудистые заболевания и рак, необходимо исключить индивидуумов с этими патологиями, диагностированными до или в начале исследования, поскольку подобные участники могут стать физически неактивными из-за проблем со здоровьем [36].

6. Элиминация из выборки тех, у кого смерть зарегистрирована вскоре после постановки диагноза заболевания (например, пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями или больных раком, которые умерли в первые годы наблюдения). То есть подход заключается в соблюдении правдоподобия латентного периода [36, 147, 163, 164]. По-видимому, это наиболее используемая методология, если не считать проспективных исследований, которые не всегда возможны.

ОБРАТНАЯ ПРИЧИННОСТЬ В ЖИЗНИ: СОЦИОЛОГИЯ, ПОЛИТОЛОГИЯ И ПСИХОЛОГИЯ

Представленные ниже в табл. 3 феномены (только немногие примеры) могут отражаться на

обыденной жизни, работе, политических воззрениях и на принятии решений²⁵.

ОБРАТНАЯ ПРИЧИННОСТЬ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИНАХ НЕРАДИАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ

Соответствующих источников великое множество (как указано выше, более 600 ссылок в PubMed). То есть при направленном поиске примеров обратной причинности в эпидемиологии, медицине и биологии можно найти много. В нашей подборке, которая собиралась только попутно, имеется более 30 подобных фактов, которые лежат вне областей сердечно-сосудистых и цереброваскулярных патологий, а также злокачественных новообразований (и те, и другие рассмотрены далее). Многие из фактов эффектны своей парадоксальностью:

- Перестал пить алкоголь — “повысил” риск цирроза печени [135].

- Перестал курить — “увеличил” риск “пневмонии-на-ногах” (“walking pneumonia”) [115] (то же — для рака легкого; пример далее).

- Вовсе никогда не пил алкоголь или вдруг перестал — “находишься” в зоне повышенного риска смерти сравнительно с большинством пьющих. Так, показано, что малое, и даже умеренное (moderate) употребление алкоголя приводит к меньшей смертности, чем полный отказ от него [133, 174] (объясняется все вышеприведенное тем, что люди при первых симптомах заболевания отказываются от вредных привычек (попадая, порой, в группу сравнения), но, часто, “уже поздно пить Боржоми”; а кто-то не пил алкоголь исходно в связи с недостаточным состоянием здоровья)²⁶.

- Избыточная масса тела ассоциируется с большей выживаемостью при сердечно-сосудистых патологиях (корректировка на курение, которое, понятно, массу тела снижает, обращает эффект, как оно и должно быть) [175].

- Потребление беременными кофе “приводит” к учащению выкидышей, но кофе тут не причем (меньший уровень токсикоза характерен для менее благоприятно протекающей беременности, а при меньшей тошноте кофе могут пить больше) [36, 53, 157].

- Электромагнитное излучение от мобильных телефонов и других источников приводит к проблемам в поведении и концентрации внимания у подростков. Эффект, однако, был выявлен только в кросс-секционном опросном исследовании и объяснялся обратной причинностью (в проспективном исследовании ничего обнаружено не было) [176].

- Показана отрицательная корреляция между аллергией, респираторными заболеваниями и

Таблица 3. Примеры обратной причинности в социологии, политологии и психологии
Table 3. Examples of reverse causation in sociology, political science and psychology

Источник	Данные
Siegel M. et al., 2004 [166]; Hemenway D., 2017 [167]	Анализ причинности для связи между количеством огнестрельного оружия у населения и частотой убийств из него показал, что по штатам США есть значимая прямая корреляция. Поскольку это поперечное и экологическое исследование, и все различия получены между штатами* (а не внутри штатов проспективно), то имеется возможность обратной причинности. Люди могут с большей вероятностью приобретать огнестрельное оружие, когда они знают о более высоких показателях частоты убийств в своем месте проживания [166, 167]. (“Increased accessibility to guns may lead to more lethal violence, but more lethal violence may also induce more people to acquire guns” [167].) О возможности обратной причинности свидетельствует тот факт, что в регионах с большим распространением огнестрельного оружия регистрируется более высокая частота убийств и без огнестрельного оружия [167]
Bharadwaj P., 2010 [168]	Существует отрицательная корреляция между просмотром телевизионных передач и участием в социальной жизни. Вероятна обратная причинность: некомпетентные сельские жители (incompetent village head) меньше участвуют в социальной жизни, и, следовательно, имеют больше времени смотреть телевизор
Koutmeridis T., 2016 [169]	Образование влияет на доход, но и доход влияет на образование
Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science, 2005 [170]	Ассоциации между характеристиками родителей и результатами их детей могут объясняться обратной причинностью
Werner S. et al., 2007 [171]	Возможна обратная причинность между заболеваемостью шизофренией и проживанием в районах с низким социальным статусом (а также с самим таким статусом). В разных работах найдена ассоциация в обоих направлениях
Handbook of Epidemiology. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot, 2014 [36]	Более высокие частоты шизофрении отмечены среди не состоящих в браке. Но возможна обратная причинность: индивидуумы, имеющие риск шизофрении, менее вероятно вступают в брак или более вероятно разводятся
Booth H. et al., 2014 [172]	Исследования ассоциации между поддержкой в социальных сетях и самооценкой состояния здоровья. Положительный причинный эффект почти полностью ограничен здоровыми группами. Для болезненных индивидуумов имеет место обратная причинность
Taylor M. et al., 2018 [173]	Непричинная ассоциация между курением и употреблением алкоголя может объясняться конфаундерами и/или обратной причинностью

* Эпидемиологический дизайн здесь — экологические или корреляционные исследования. Они не имеют доказательности в плане причинной обусловленности (см. выше). Отметим, что основные свидетельства о связи между количеством оружия у населения и частотой убийств приходятся как раз на корреляции. При неглубоком поиске нам не удалось найти ни работы с контрафактическим дизайном, ни, напротив, проспективного прослеживания за эффектом при интенсификации гипотетической причины.

астмой у детей и наличием домашних животных (широко представлено в СМИ). Сразу предположили, что имеется обратная причинность: родители не приобретают домашних животных или отказываются от них при первых признаках указанных патологий у их детей (Brunekreef B. et al., 1992 [177] и пособие 2019 г. [120])²⁷.

А также десятки других, более скучных, но не менее важных фактов (например, про действие витаминов).

Мы, однако, рассматриваем вопросы все же в радиационном аспекте, и потому важными представляются только те заболевания, которые особо значимы в этом аспекте, причем на современном

этапе. В первую очередь это сердечно-сосудистые патологии и раки. Представленные в табл. 4 и 5 обратные зависимости могут мешать выявлению лучевой атрибутивности названных заболеваний (какой конкретно будет в каждом случае конфаундинг, показания, тяжести или протопатического смещения — не столь важно).

ОБРАТНАЯ ПРИЧИННОСТЬ В РАДИАЦИОННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Три примера были приведены выше, но два из них относятся, все же, к несколько иным, хотя и смежным, категориям. А именно: к конфаун-

Таблица 4. Примеры обратной причинности для сердечно-сосудистых патологий
Table 4. Examples of reverse causation for cardiovascular pathologies

Зависимость	Факты или рассуждения авторов	Ссылки
Повышенный уровень холестерина — коронарное поражение	Не ясно, является высокий уровень холестерина причиной или следствием коронарной атаки	[55]
Снижение уровня холестерина — учащение коронарных атак	Беспокойство о высоком риске сердечного приступа из-за семейной истории подобных заболеваний или болей в груди может привести к диете с меньшим уровнем насыщенных жиров и холестерина. Однако вероятность сердечного приступа у таких индивидуумов все равно выше	[135]
Повышенный уровень креатинина — гипертония	Возможно, что гипертония предшествует начинающейся почечной недостаточности	[120]
β-Адреноблокаторы — повышенный риск ишемической болезни сердца	Артериальная гипертензия сама является фактором риска ишемической болезни сердца	[143, 180]
Меньшая физическая активность — коронарные поражения, ишемическая болезнь сердца	Возможно, что недиагностированное доклиническое заболевание может вызвать снижение физической активности [36]	[10, 36, 120, 136]
Прекращение курения — учащение сердечных приступов	Возникновение сердечного приступа (но не наличие субклинического атеросклероза) может привести к прекращению курения	[120]
Повышенный уровень гомоцистеина — заболевания периферических артерий	Есть вероятность, что заболевание периферических артерий первично; оно способствует затем вторичным метаболическим реакциям, которые и индуцируют повышение уровня гомоцистеина	[115]
Высокая частота оргазмов — сниженный риск ишемической болезни сердца	Возможно, что люди с ранними симптомами ишемической болезни сердца замедляют и снижают частоту своих энергетических действий, таких как секс	[181]
Обратная связь между кровяным давлением и уровнем кальция в сыворотке крови	Что здесь причина, а что эффект?	[182]
Высокий уровень С-реактивного белка — сердечно-сосудистые патологии	Высокий уровень С-реактивного белка может быть следствием атеросклероза, основного патологического процесса при ишемической болезни сердца	[120]
Мерцательная аритмия — легочная эмболия	Более поздние доказательства и основанная на биологическом правдоподобии гипотеза свидетельствуют об обратной зависимости	[183]
Первичная недостаточность яичников — риск сердечно-сосудистых патологий	Среди других предположений возможно, что факторы риска сердечно-сосудистых патологий определяют возраст менопаузы	[184]

дингу показания (у носительниц мутаций BRCA1/2 воздействие диагностического излучения было связано с дозо-зависимым повышением риска рака молочной железы [160]) и к конфаундингу тяжести/прогноза патологии (зависимость от дозы учащения раков и/или лейкозов после СТ [163–165]). Третий пример, полностью по теме раздела, представляется уместным повторить ниже.

Был проведен поиск в PubMed на сочетание “reverse causation” & radiation (72 ссылки на май

2019 г.), но кроме нескольких исследований эффектов СТ (не всех известных) ничего по теме обнаружено не было (выявились также немногие работы о действии электромагнитного излучения от мобильных телефонов и т.п.; см. выше). Поиск на сочетание “protopathic bias” & radiation не дал ничего, а на “confounding by indication” & radiation — 10 источников, но никаких новых.

Среди массы сообщений НКДАР, посвященных радиационному канцерогенезу и смежным вопросам (1964–2017), обнаружено всего четыре

Таблица 5. Примеры обратной причинности для рака

Table 5. Examples of reverse causation for cancer

Зависимость	Факты или рассуждения авторов	Ссылки
Низкая масса тела — увеличение риска рака	Ранний недиагностированный рак приводит к низкой массе тела, а не наоборот	[10, 134, 185]
Ожирение — уменьшение частоты рака легкого, полости рта и пищевода (“парадокс ожирения”)	Возможна обратная причинность из-за курения	[134]
Низкий уровень холестерина — увеличение риска рака кишечника	Но вызывает ли низкий уровень холестерина рак кишечника, или, напротив, низкий уровень холестерина является ранней стадией рака кишечника?*	[33, 182]
Отказ от курения — увеличение риска рака легкого	Курильщики с ранним, неопределяемым или недиагностированным раком легкого перестают курить из-за чувства дискомфорта	[23, 120, 135, 186]
Прием аспирина — снижение риска рака толстой кишки	Люди могут перестать принимать аспирин из-за крови в их стуле, являющейся первым симптомом опухоли толстой кишки	[143]
Инфекционная причина рака	Обнаружение инфекционного агента в опухоли не предполагает его этиологической роли, поскольку изменение окружающей среды из-за новообразования может способствовать росту микроорганизмов	[36]
Опоясывающий лишай — увеличение риска различных типов рака	Хотя были исключены случаи лишая до 12 мес. перед диагностированием рака, для некоторых типов последнего ассоциация может объясняться обратной причинностью	[187]
Сахарный диабет — увеличение риска рака поджелудочной железы	Возможна и обратная зависимость: рак поджелудочной железы приводит к симптомам диабета	[77]
Высокий уровень глюкозы в крови — защита от глиомы	Возможно и альтернативное объяснение: поскольку опухоль захватывает глюкозу, то это снижает уровень последней	[188, 189]
Прием циметидина (тормозит продукцию желудочной кислоты) — увеличение риска рака желудка	Вероятно присутствие недиагностированных раков желудка во время назначения циметидина	[143, 146]
Заместительная терапия эстрогенами — увеличение риска рака эндометрия	Эстрогены часто назначались для контроля ранних симптомов невыявленного рака эндометрия, таких как кровотечение. Когда эстрогены были назначены после того, как рак начал развиваться, предполагаемая “причина” (эстрогены) была фактически вызвана раком	[23, 59, 120]
Статус витамина D — частота и исход рака молочной железы	Проспективные когортные исследования не показали связи, в отличие от ретроспективных исследований “случай—контроль”, когда возможна обратная причинность: наличие и стадия рака молочной железы влияют на уровень витамина D	[190]
Уровень витамина C — увеличение частоты рака желудка?	Или более низкие уровни витамина C могут быть результатом недиагностированного рака желудка?	[130]
Дефицит репарации ДНК — увеличенный риск рака	Большинство таких исследований имеют дизайн “случай—контроль”, когда определения проводятся после диагностики рака. При таком дизайне нет ответа на вопрос: повлиял ли на вывод сам рак или же его терапия (обратная причинность)**	[191]

* Последующее исследование показало, что верна все же первая зависимость (см. в [33]).

** В работе [191] исследовали повреждения ДНК методом комет до и после терапии рака. Разница обнаружена не была, что указывает на отсутствие обратной причинности.

источника (2000–2013), в которых кратко рассматривается проблема обратной причинности (частота злокачественных новообразований по-

сле СТ) [131, 132] или конфаундинга показания (рак щитовидной железы после воздействия ¹³¹I) [66, 106]. В BEIR-VII данных нет [31], как и в до-

кументах МКРЗ по канцерогенезу после облучения в малых дозах [112, 192].

Несколько примеров, помимо СТ, были обнаружены в концептуальном обзоре John D. Voise Jr. (США) от 2015 г. [147].

Диагностические воздействия ^{131}I на щитовидную железу

J.D. Voise Jr. в своей критической публикации 2015 г. [147] разобрал шведское исследование Dickman P.W. et al., 2003 [193] (в котором сам являлся соавтором). Никаких упоминаний в оригинале этой работы о возможности “reverse causation”, “protopathic bias” или “confound by indication” нет.

В данном исследовании 35000 взрослых индивидуумов подвергались диагностическому сканированию ^{131}I по подозрению на опухоль и/или другие аномалии щитовидной железы. Имелись клинические данные о причинах обследования. Если в оценку включались все пациенты (в том числе с подозрениями на опухоль), то относительный риск (RR) для рака щитовидной железы был значимо выше (1.8), чем для генеральной популяции. Но когда пациентов подразделили на две группы, “с подозрением на опухоль” и “по другим причинам”, то стало ясно, что значимая ассоциация объясняется исключительно первой группой (RR = 3.5). Для пациентов же, которых обследовали по иным причинам, RR = 0.9. Феномен обратной причинности наблюдался в течение более чем 20 лет после исходной диагностики с ^{131}I [193].

Следует отметить, что J.D. Voise Jr. не совсем точно уподобляет здесь обратную причинность конфаундингу показателя [147] (см. выше).

Терапевтические воздействия ^{131}I на щитовидную железу

Как уже упоминалось, терапевтические воздействия ^{131}I по поводу незлокачественных патологий щитовидной железы (таких как гипертиреоз, болезнь Грейвса, микседема и пр.) приводят к учащению рака этого органа. Фактором, определяющим обратную причинность, являются сами указанные патологии, поскольку их наличие на порядок увеличивает вероятность рака щитовидной железы [149, 158, 159].

Воздействие Торотраста

Этот пример вновь представлен J.D. Voise Jr. [147].

Радиоактивный Торотраст (коллоид диоксида тория) ранее использовался для контрастного усиления при ангиографии черепа индивидуумов с подозрениями на опухоли мозга [110, 194, 195]. У пациентов из США, которым проводили ангио-

графическое обследование вследствие подозрения на опухоль, был значимо повышен риск рака мозга независимо от того, включала ли процедура радиоактивный Торотраст (стандартный индекс смертности — SMR — был равен 33.6; здесь и далее в разделе: данные из обзора [147] сверены с оригиналами), или же нерадиоактивную контрастную среду (SMR = 15.6). RR для группы Торотраста по сравнению с группой нерадиоактивной среды составил 1.3 (95% CI (доверительные интервалы) находились в диапазоне 0.6–3.7) [194].

Сходным образом, в Португалии риск смерти от патологий ЦНС был выше в подгруппе пациентов с ангиографией, включающей Торотраст, проведенной вследствие подозрений на нарушения в ЦНС (RR = 7.65; 95% CI 1.22–317) [195]. Сделан вывод, что предклинические симптомы рака мозга вызвали клиническое требование к диагностическому сканированию, и что в основном именно эти симптомы определяли появление рака мозга, а не доза облучения от Торотраста [147] (хотя факт накопления указанного α -излучателя в органах и тканях с последующей индукцией различных типов рака доказан достаточно давно [110], да и подтвержден в [194, 195]).

Диагностическое облучение в стоматологии

В исследовании “случай–контроль” частоты менингиом после диагностического стоматологического облучения, проводившегося в том числе много десятилетий назад, было обнаружено увеличение риска (отношение шансов было равно 2.0; 95% CI: 1.4–2.9) [196]. В таких опросных исследованиях сильно влияние смещения воспоминания (recall bias)²⁸, которое, порой, полностью определяет регистрируемый канцерогенный эффект [197]. Кроме того, наивысшие реконструированные дозы были ассоциированы с наименьшим риском [196]. Тем не менее, как указывает J.D. Voise Jr. [147] (в самом оригинале [196] это не обсуждается), весьма вероятным здесь представляется конфаундинг показателя (точнее все же — обратная причинность). Поскольку менингиомы способны вызывать боль в орофациальной области, пациенту с подобной болью могли проводить стоматологическую рентгеноскопию в течение курса его терапии. Возможно, что не радиография приводила к менингиомам, но скорее их присутствие триггировало радиографию [147, 198].

Диагностическое облучение при СТ

Нашей целью здесь не является разбор возможных канцерогенных или иных эффектов СТ. Тем не менее вкратце уместно сказать, что опубликованные на данный предмет источники (сотни) можно подразделить на три группы:

1. *Теоретический расчет рисков.* Исходя из постулата о реальности стохастических эффектов

СТ, проведены оценки риска раков и лейкозов после данного обследования в тех или иных дозах (согласно коэффициентам рисков от МКРЗ или НКДАР, рассчитанных по линейной беспороговой модели и исходя из выхода новообразований в японской когорте). Именно таких работ в плане эффектов СТ подавляющее большинство, хотя, согласно PubMed (сочетание “computed tomography induced cancer”), до 2009 г. их было меньше на порядки (отдельные датируются, правда, даже периодом 1990-х годов [199]). Есть и российские расчеты (к примеру [200–203]).

Величина оцененных пожизненных рисков рака после СТ у некоторых авторов достигает высоких значений, вплоть до порядка процента и даже 2–45% [131, 204–206]. Но теоретические оценки рисков в данных случаях все же остаются виртуальными.

2. *Эпидемиологические исследования.* Это единичные (к настоящему времени масштабных насчитывается немногим более десятка) исследования (до сотен тысяч индивидуумов и миллионов томографий [163]; воздействия в детском и юном возрасте) в Англии [164, 207, 208], Австралии [163], на Тайване [209], в Китае [210], США [211], Иране [212], во Франции [213], в Германии [214], Нидерландах [148, 215] и в Финляндии [165] (2012–2019)²⁹. В большинстве работ (кроме [211, 213]) заявлено о доказательствах значимого, нередко зависящего от дозы (=числа томографий) учащения раков и/или лейкозов после СТ. Только данная группа дает прямые свидетельства о возможности эффектов.

3. *Обзорные и экспертные публикации* отдельных авторов, а также национальных и международных ассоциаций, выполненные на основе материала, представленного в двух предыдущих пунктах, с анализом рисков и выводами об опасности облучения при СТ [147, 216–224]. Сюда можно включить также СМИ и инструкции врачам, что говорить пациентам на данную тему (ссылки не приводятся).

Вопросу о вкладе в эффект временных смещений посвящены публикации в рамках двух последних групп.

Проблема возможного канцерогенеза после диагностических воздействий, массовых в последние десятилетия, затрагивает социальные аспекты здравоохранения. Это связано с тем, что для избегания в значительной степени виртуальных рисков раков и лейкозов назначения СТ будут ограничены или заменены на другие методы диагностики, несопоставимые по чувствительности [147, 221]. В упомянутом обзоре J.D. Voise Jr. приводит следующую цитату из “New York Times” (2014) [147]: “...мы должны находить пути для применения СТ без убийства людей при этом процессе”³⁰.

Поэтому вопрос об имитации декларируемых канцерогенных эффектов СТ конфаундерами и смещениями весьма актуален: он связан с выяснением истинной степени причинности и атрибутивности названных эффектов (т.е. облучения в малых дозах [162]).

Начало масштабному эпидемиологическому изучению эффектов СТ было положено в 2012 г., когда M.S. Pearce и соавт. опубликовали результаты когортного исследования выхода лейкозов и рака головного мозга после проведенной в 1985–2002 гг. в Англии СТ лиц, находившихся тогда в детском и молодом (до 22 лет) возрасте. Был обнаружен положительный тренд зависимости от дозы и для лейкозов ($p = 0.0097$), и для рака мозга ($p < 0.0001$), причем имелась четкая линейная зависимость [164]. Работа была раскритикована (в том числе в NCRP-2012 [225], НКДАР-2012 [131] и НКДАР-2013 [132]), помимо прочего, за отсутствие исчерпывающих подходов, способных учесть обратную причинность (не было данных о показаниях к СТ) [147]. Хотя в Pearce M.S. et al., 2012 [164] и были учтены латентные периоды (2 года для лейкозов и 5 лет для рака головного мозга), однако J.D. Voise Jr. указывает [147], что это «не настолько строго решило проблему короткого латентного периода», и что “латентный период или время после воздействия до появления признаков опухолей были значительно короче, чем показанные в других исследованиях”³¹. Вероятность недоучета обратной причинности в [164] отмечалась и другими авторами [223]³². Позже на основе той же базы данных в Англии было проведено скорректированное исследование (Berrington de Gonzalez A. et al., 2016; 2017 [207, 208]).

Почти все последующие эпидемиологические исследования канцерогенных эффектов СТ также не исключают возможности вмешательства обратной причинности (иной раз отождествляемой авторами с конфаундингом показателя [147, 165, 214, 215, 221]). Отмечается, что подобная возможность следует в ряде работ из следующего [222]:

- раннее появление солидных раков после СТ;
- в некоторых работах – отсутствия избытка случаев рака головного мозга (при высокой радиочувствительности этого органа);
- учащения меланом и Неходжкинских лимфом (нерадиационно-обусловленные опухоли).

Следует отметить также, что для японской когорты (LSS) избыточный относительный риск рака головного мозга на 1 Гр, равно как и для когорты облученных по поводу гемангиом, намного ниже, чем соответствующий риск после СТ; это еще раз свидетельствует о возможности обратной причинности в последнем случае [226].

Сводка данных по обратной причинности при СТ представлена в табл. 6 (только известные и крупные исследования).

Таблица 6. Обратная причинность (=“конфаундинг показания”) в масштабных эпидемиологических исследованиях канцерогенных эффектов СТ, назначенной в детском и молодом возрасте**Table 6.** Reverse causation (=“confounding by indication”) in large-scale epidemiological studies of the carcinogenic effects of CT in childhood and young age

Исследование	Страна, дизайн, эффекты	Выводы в публикации о возможности обратной причинности	Мнения иных авторов о возможности обратной причинности
Pearce M.S. et al., 2012 [164]	Англия; лейкозы, раки головного мозга	Обсуждения нет. Учтены латентные периоды (2 года для лейкозов, 5 лет для рака мозга)	Возможна [131, 132, 147, 225]; латентные периоды слишком кратки [147]
Berrington de Gonzalez A. et al., 2016–2017 [207, 208]	Англия (развитие исследования [164]); лейкозы, раки головного мозга, Неходжкинская лимфома	Учтены индивидуальные данные. Латентный период 2 года для лейкозов и лимфомы и 5 лет для раков. Последний увеличен и до 10 лет. Несмотря на учет возможных смещений (по сравнению с [164] риск рака головного мозга снизился на 30%), повышенный риск рака остается [207]. Частота Неходжкинской лимфомы не повышена	При учете смещений и пр. риск рака остается [224]
Mathews et al., 2013 [163]	Австралия; лейкозы, лимфомы, раки	Латентный период в основном составлял 1 год, но исследования повторили для периодов в 5 и 10 лет. Нельзя исключить обратную причинность, но она не может объяснить все избыточные раки [163, 227]	Возможна [132, 147] (так, показано учащение рака головного мозга при СТ не головы, а брюшной полости и конечностей) [147]
Huang W.Y. et al., 2014 [209]	Тайвань; СТ головы; ассоциация с доброкачественными опухолями мозга	Обсуждается “bias caused by a screening effect”. Учтен латентный период в 2 года	Возможна [147, 224], но не объясняет все избыточные раки [224]
Journey N. et al., 2015 [213]	Франция; когортное (follow-up 4 года после СТ); лейкозы, лимфомы, раки	Для устранения обратной причинности – корректировка на факторы предрасположенности к злокачественным новообразованиям. Снизила эффекты до статистически незначительных	При корректировке на факторы предрасположенности эффект не показан [147]
Krille L. et al., 2015 [214]	Германия; когортное; лейкозы, лимфомы, раки	Учтены доступные индивидуальные данные. Латентный период 2 года (для некоторых подгрупп – 5 лет). В целом возможен эффект обратной причинности. Для избытка лейкозов вероятно влияние обратной причинности или конфаундинга показания	При корректировке на факторы предрасположенности эффект не показан [147]
Meulepas J.M. et al., 2016–2019 [148, 215]	Нидерланды; когортное, лейкозы, лимфомы, раки	Учтены доступные индивидуальные данные. Увеличена частота рака головного мозга; для лейкозов нет эффекта. Риск лейкозов менее подвержен влиянию обратной причинности и конфаундинга показания	Не обнаружены
Nikkila A. et al., 2018 [165]	Финляндия; “случай–контроль”; лейкозы	Учтена предрасположенность. Латентный период 2 года	Не обнаружены

Таким образом, хотя полностью исключить канцерогенные и лейкозогенные эффекты СТ все же не удастся, тем не менее в количественном плане важно, что таковые эффекты имеют значительный имитирующий вклад временных смеще-

ний. Время, опять же, и новые исследования покажут, насколько атрибутивна именно радиации оставшаяся компонента и насколько на самом деле опасна СТ. Но важность соблюдения основного причинного критерия здесь неоспорима.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Для неэкспериментальных дисциплин сформирован целый ряд «руководящих принципов», которые позволяют взвесить имеющиеся свидетельства причинности того или иного явления или эффекта. Комплексы этих принципов, или критериев, могут быть неодинаковыми, специфичными не только для различных направлений (эпидемиологических, фармакологических, экологических, экономических, процессуальных), но и для разных авторов внутри, например, эпидемиологии (R.A. Stallones (доклад Минздрава США о вреде курения от 1964 г.), A.B. Hill, M.W. Susser, A.S. Evans и другие, менее известные исследователи; см. в [32]). Однако во всех списках только одно положение может быть названо истинным критерием или даже постулатом — это временная зависимость (“Temporality”), подтверждающая истинное философское правило (Д. Юм, Дж. Милль и др.), согласно которому следствие должно следовать после причины. Временная зависимость и направление (эффект после воздействия) — это критерий, фальсификация по которому сразу же делает ненужным дальнейший анализ причинности.

Данное положение представляется банальным и очевидным, но, тем не менее, оно, как сказано, присутствует во всех списках руководящих принципов, служащих для определения причинности. Это происходит потому, что не только в сложных научных изысканиях, но даже в обыденной жизни человек нередко не задумывается о том, насколько он не всегда следует этому “банальному” правилу.

В представленном обзоре мы попытались собрать по временному критерию весь возможный материал из сотен источников, включая основные работы ведущих исследователей причинности, а также десятки западных пособий по эпидемиологии, по статистике в экономике, социологии, юриспруденции и психологии. Изложенное выше, возможно, — наиболее охватывающий обзор на тему (с медико-биологической позиции, конечно), отразивший все обнаруженные аспекты критерия “Временная зависимость”: концептуальный, философский, эпидемиологический, проблемный, практический, диапазона научных дисциплин, обыденной жизни, и пр.

Как и методология самих правил причинности (наиболее известных как «критерии Хилла»), временной критерий по значимости выходит за рамки только научных дисциплин; его осознание не просто полезно, но порой и необходимо в жизни. Феномен обратной причинности (иногда называемой в эпидемиологии “протопатическим смещением”; термин введен в 1980 г. A.R. Feinstein;

США), когда эффект или его предпосылки имели влияние на причину, а не наоборот, вездесущ. Это подтверждает ряд представленных нами примеров из социологии, политологии и психологии, которые, возможно, оказались для читателя отчасти нетривиальными (как неоднозначность связи между количеством огнестрельного оружия у населения и частотой убийств из него).

В эпидемиологии, в частности в ее приложениях к фармакологии, а также в нерандомизированных исследованиях в медицине, обратная причинность проявляется вкупе с близкими к ней (для некоторых авторов — до синонимичности) конфаундерами: конфаундингами показания и противопоказания, введенными в эпидемиологию в 1980–1983 гг. O.S. Miettinen, а также тяжести/прогноза патологии. Эти искажения результатов описательных исследований (массово — испытаний препаратов в фармакоэпидемиологии) обусловлены тем, что терапевтическое воздействие/препарат назначается по показанию как самой патологии, так и ее тяжести, также имеющих влияние на конечный эффект.

Названные конфаундинги и обратная причинность логично входят в предложенную для эпидемиологии M. Szklo и F.J. Nieto (США) категорию “Temporal bias” — “Временное смещение” (пособие по эпидемиологии изданий 2000–2019 гг.). Это смещение особенно характерно для ретроспективных исследований типа одномоментных кросс-секционных или “случай–контроль”, когда оба события — и искомая причина, и следствие находятся в прошлом.

Чтобы устранить временное смещение используется ряд подходов, среди которых главные — проведение проспективных и рандомизированных исследований (часто невозможны), а также (наиболее используемый) — соблюдение правдоподобия латентного периода (элиминация из выборки тех, у кого смерть наступила вскоре после постановки диагноза заболевания).

Нами была представлена подборка фактов обратной причинности сначала из эпидемиологии и медицины нерадиационного профиля, причем особенный интерес вызывают те патологии, которые ныне значимы именно в радиационном аспекте (сердечно-сосудистые заболевания и раки). Среди прочих приведенных фактов некоторые весьма неожиданны, как, например, “учащение” цирроза печени у переставших пить, а также пневмонии и рака легкого у переставших курить. К этому можно добавить “повышенную” частоту смертности у непьющих или оставивших данную привычку сравнительно с большинством пьющих (так сказать, “эффект очищения сосудов алкоголем”) и “парадокс ожирения”, когда люди с большей массой тела имеют лучшую выживаемость при сердечно-сосудистых заболеваниях. Всюду

здесь во главу угла встает обратная причинность или названные близкие к ней конфаундинги.

Изложенное, как можно надеяться, позволит читателю более взвешенно и осознанно подходить к той парамедицинской информации, которая озвучивается в СМИ порой даже официальными лицами от здравоохранения.

Однако наиболее важной для нас является, понятно, обратная причинность в радиационной эпидемиологии. Такие примеры имеются, и их целый ряд, но все они лежат в рамках диагностических или терапевтических лучевых воздействий. На первый взгляд кажется, что вне этих рамок названный феномен для радиационной эпидемиологии вряд ли возможен просто по логике. Тем не менее представим себе ситуацию, скажем, с ликвидаторами радиационных аварий или работниками атомной промышленности, когда накопленная доза облучения окажется обусловленной в том числе личностными характеристиками индивидуума, которые и окажутся основными факторами риска той или иной патологии, приписываемой эффекту радиации. К примеру, для японских работников атомной промышленности показана значимая связь между уровнем накопленной дозы, с одной стороны, и курением, а также алкоголизмом — с другой. Оказалось к тому же, что для более высоких дозовых групп частота прохождения рентгенодиагностики пищеварительного тракта и пр. была ниже [228]³³.

В настоящем обзоре в качестве примеров обратной причинности названо и диагностическое воздействие ¹³¹I, которое назначается при подозрениях на рак щитовидной железы и, таким образом, как бы “учащает” эту патологию, и терапевтическое воздействие ¹³¹I при злокачественных патологиях указанного органа (которые сами по себе на порядки увеличивают риск рака щитовидной железы). Ведущий радиационный эпидемиолог США John C. Voise находил объяснение обратной причинностью и эффектам α -излучателя Торотраста при ангиографии головы. Аналогичный вывод сделан им и иными авторами также для диагностического облучения в стоматологии, которое якобы учащает менангиомы.

Все эти примеры отходят по значимости на второй план от проблемы обратной причинности после СТ в детском и молодом возрасте. По утверждениям, в ряде масштабных (до сотен тысяч индивидуумов и миллионов процедур) эпидемиологических исследований в порядка 10 странах, СТ увеличивает частоту лейкозов и различных раков. С самого начала, после первого такого большого исследования (Pearce M.S. et al., 2012 [164]) появилась критика, в том числе от авторитетных организаций (NCRP [225] и НКДАР [131, 132]), согласно которой эффект объяснялся недоучетом феномена обратной причинности.

За прошедшее время данных об эффектах СТ прибавилось, но почти во всех случаях как сами авторы работ, так и те, кто анализировал их результаты, не могли полностью сбросить со счетов вклад обратной причинности. Какую бы элиминирующую стратификацию выборки ни пытались делать исследователи, соблюдая правдоподобие латентного периода (обычно 2 года для лейкозов и 5, даже 10 лет для раков), все равно вероятность названного феномена сохранялась (в настоящем обзоре мы привели аналитическую сводку подобного рода для наиболее масштабных эпидемиологических исследований эффектов СТ).

Время и новые исследования покажут, насколько атрибутивна именно радиации оставшаяся компонента канцерогенеза и насколько на самом деле опасна СТ, частота которой во всем мире неуклонно растет. Наверное, помимо общежитейских моментов, именно эта проблема заведомо оправдывает создание представленного обзора.

Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов

Конфликт интересов отсутствует. Настоящее исследование, выполненное попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований, ограничений, или же иных внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

ПРИМЕЧАНИЯ

1. Новорожденный не знает, что такое “предмет”, “трехмерное пространство”, скорость, причинность, число и т.п.; эти понятия формируются у ребенка лишь по мере упорядочения его чувственного опыта. В принципе, научный метод — это просто более разработанная и систематизированная форма того процесса, с помощью которого мы приходим к каким-то представлениям и в повседневной жизни [1]. Рудиментарное понимание причины и следствия приобретает большинство людей самостоятельно 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 [2].

2. Хотя иной раз и отмечается, что “Физика и химия полностью отказались от концепций причины и следствия [с конца 19 в.]” [7]. Такое положение сложилось в связи с введением квантовой теории, что привело к принятию индетерминизма и к отказу от классических понятий причины и следствия [5–7].

3. Наличие статистически значимой ассоциации в эпидемиологии с самого раннего периода [16, 17] рассматривается как необходимая предпосылка перед исследованием причинности эффекта [9, 18–24]. Так, при использовании медико-биологических данных в доказательной судебной практике США руководствуются правилом (2004) [13]: “Если эпидемиологическое исследование не является статистически значимым, оно не может предоставить научно достоверных доказательств связи, не говоря уже о причинно-следственной связи”. (“If an epidemiological study is not statistically significant, it cannot provide scientifically reliable evidence of an association, let alone causation”). Тем не менее в эпидемиологии иной раз даже отсутствие выявляемой ассоциации не отменяет причинность. Теоретический пример этого, приведенный в работе Greenland S., Robins J.M., 1986 [25] (“бивариантный контрафактический” по цитате в [26]), рассматривался нами ранее [27]. Авторы [25] сделали допущение, что половина индивидуумов в популяции чувствительна к некоему воздействию и может умереть от него, а другая половина может умереть именно из-за отсутствия такого воздействия (от себя представим популяцию, где, скажем, половина — тяжелые наркоманы, необходимая доза зелья для которых смертельна для обычного человека). Если экспозиция распределится по популяции случайным образом, то ожидаемый средний причинный эффект будет равен нулю: не обнаружится никакой ассоциации между воздействием и смертностью в бесконечно большой группе. Но наблюдаемый результат для каждого индивидуума окажется причинно обусловлен фактом подвергания или неподвергания воздействию [25, 26]. В других источниках рассуждения на данную тему менее умозрительны. Во-первых, при исследовании эффектов от факторов окружающей среды размер выборки нередко недостаточен для достижения необходимой статистической мощности, поэтому неопределение значимой ассоциации не позволяет делать практический вывод об отсутствии причинности в жизненно важных ситуациях [28, 29]. Во-вторых, нельзя сбрасывать со счетов наличия компонентных причин, так называемого “пирога” (“pie” [2]) причинности Ротмана (K. Rothman; подробнее см. в [27]); хотя точнее будет сказать “нарезанного круглого торта”, как по смыслу модели, так и по американскому сленгу. Это построение включает ряд факторов, влияющих на эффекты друг друга. В обзоре [29] приведен пример синдрома ранней смертности у лососевых рыб в Великих американских озерах и в Прибалтике, когда имелась, как правило, плохая корреляция с загрязняющими агентами. Последние, однако, рассматривались экспертами именно как причина эффекта. В результате предположили мультипричинность воздействия, связанную, в том чис-

ле, с питанием самок и содержанием тиамина в икре, что могло взаимодействовать с влиянием загрязнителей. Сходные закономерности могут иметь место и в радиационной эпидемиологии, когда эффекты лучевого воздействия от окружающей среды модифицируются нелучевыми факторами [30].

4. Согласно переводу оксфордского словаря по эпидемиологии (под редакцией J.M. Last) от 2009 г. [37], термин “bias” транслитерируется то как “смещение”, то как “ошибка” (систематическая). Иногда (редко) в медико-биологической литературе встречается перевод “уклон”.

5. Еще в 1950-е годы основоположником статистики в естественных науках Робертом Фишером (R. Fisher) приводился пример ассоциации между величиной импорта яблок и числом разводов в Великобритании [38]. В Интернете широко представлена корреляция ($r = 0.67$) между числом американцев, утонувших в бассейнах по годам, и числом фильмов, в которых в эти годы сыграл актер Николас Кейдж (N. Cage). Данный курьез приведен и в весомых источниках [39, 40]. Странно выглядит также почти абсолютная обратная ассоциация ($r = -0.985$) между импортом лимонов из Мексики в США и числом в последних автомобильных аварий (четырёхлетний период) [41]. Не менее впечатляет американская же прямая зависимость ($r = 0.997$) между уровнем потребления экологически чистых продуктов и ростом частоты аутизма у детей (1997–2009 гг.) [42]. Можно привести и другие примеры [40].

6. Например, воздействие на беременных диэтилstilбестрола (для предупреждения угрожающего аборта) приводило к увеличению частоты аденокарциномы влагалища у их дочерей. В единственном и маломасштабном исследовании “случай–контроль” от 1971 г. отношение шансов составило бесконечность, поскольку с препаратом эффект достиг 88%, а при его отсутствии ничего обнаружено не было [46]. Понятно, что с этих пор диэтилstilбестрол никто из беременных не принимал, и потому быть твердо уверенным в отсутствии здесь случайности (например, влияния примесей в какой-то партии препарата) с формальных позиций нельзя.

7. Некоторые авторы указывают, что данные положения “названы в честь сэра Остина Бредфорда Хилла” [12], хотя такой вывод ниоткуда не следует (см. в [27, 32, 50, 52]).

8. При подготовке цикла сообщений по критериям причинности [27, 32] (а также третье и четвертое, намеченные в будущем, равно как и два сообщения по критерию “Сила связи” в журнале “Медицинская радиология и радиационная безопасность”: 2019 г., № 4 и № 6) нами были проанализированы сотни источников на тему, с начала 1950-х годов и до настоящего времени, почти

все — в оригиналах, как статьи, так и монографии, пособия и иные документы. Одних западных пособий по эпидемиологии, статистике в медико-биологических дисциплинах, а также по канцерогенезу, на многие сотни и даже тысячи страниц (рекорд — 2498 страниц [36]), изданий “Oxford”, “Cambridge”, “Springer”, “Elsevier”, “CRC Press”, “Jones&Bartlett Learning”, “Taylor& Francis” и т.п. последних лет (многие — 2018 и 2019 гг.) насчитывается более 40 наименований (зачем, к примеру, в США издается столь много однотипных пособий почти одновременно — сказать трудно). Таких же англоязычных пособий по статистике и эпидемиологии [так] в экономике, социологии, юриспруденции и психологии — около 30 изданий (последних могло быть и больше, если бы это имело смысл). 12 пособий по эпидемиологии и доказательной медицине являлись русскоязычными или переводными. Помимо прочего, через PubMed были собраны работы с использованием сочетания “Hill’s criteria” за последние годы (2013–2019). Таким образом, предпринятый нами охват материала на тему весьма масштабный.

9. Несмотря на кажущуюся очевидность необратимости времени, в западных пособиях по эпидемиологии встречается следующая оговорка (2014) [23]: “Хотя некоторые философские традиции считают время циркулярным, западная наука предполагает, что время течет только в одном направлении” (“Although some philosophical traditions consider time as circular, Western science assumes that time runs only one way”). Здесь и далее перевод наш, — *авт.*). В Сообщении 2, посвященном истории критериев причинности [32], нами были приведены примеры того, что некоторые зарубежные авторы, так сказать, все же смогли пустить время вспять. А именно: исследователям конца 1950-х годов и вплоть до 1964 г. ими было приписано взятие критериев причинности из работы, которую А.В. Hill опубликовал только в 1965 г. [18], причем ранее он ничего на данную тему не писал и, судя по всем источникам, не говорил. В свете этого специальная оговорка в монографии по эпидемиологии [23], что время течет только в одном направлении, выглядит даже уместной.

10. Направленность показывает, однако, что если X предшествовал Y , то только в *данном конкретном случае* Y не может быть причиной X . Возможно, в другой ситуации именно Y окажется причиной X . Эта оговорка делается, по крайней мере, с 2005 г. в статьях и пособиях по эпидемиологии ведущих специалистов К. Rothman и S. Greenland (иногда с соавт.) [57–59]. Названные исследователи порой стремятся к абсолютизму, пытаются объять все мыслимые и даже фантастические ситуации (пример этого был приведен выше (см. прим. 3); соответствующие моменты будут рассмотрены и далее). Вслед за К. Rothman и

S. Greenland и другие авторы повторяют названное построение [78]. Цикличность и взаимозаменяемость причины и следствия оказываются актуальными для рассмотренного далее феномена обратной причинности, в том числе при радиационных воздействиях. Но и вне этого феномена простой обмен местами “причины” и “следствия” в медицине вполне реален. Например, тревога может вызывать депрессию, а депрессия — тревогу (либо оба состояния окажутся связанными с некоей “общей чувствительностью, уязвимостью”) [78, 84]. Равным образом, хотя возможна обратная причинность в цепочке “переживание — падение настроения” (стресс) [2, 85], но и здесь оба звена могут являться друг для друга как причиной, так и следствием.

11. Все другие доказательства, кроме временной зависимости, могут только уменьшить вес свидетельств в пользу причинно-следственной связи, но не могут подтвердить, что причинно-следственной связи нет [7]. С другой стороны, только установление временной зависимости, как сказано, не служит доказательством в пользу причинной связи [10, 69, 87].

12. “Поскольку время начала заболевания обычно невозможно определить, индукционный и латентный периоды нередко объединяются в *эмпирический* латентный период”. (“Because the time of disease onset is usually not possible to determine, the induction and latent periods are typically merged into the empirical latent period.”) [86].

13. Особенность понятий К. J. Rothman и соавт. об индукционном и латентном периодах, выделяющая их среди прочих исследователей, отмечена и в фундаментальном пособии по эпидемиологии от 2014 г. [36].

14. В [2, 59] представлен сложный пример компонентного причинного “пирога”/“торта”. Рассмотрен индивидуум, который ранее получил травму головы, что привело к нарушению его координации, каковое годы спустя вызвало падение на обледеневшей дороге (или лестнице) и перелом бедра. Полученная когда-то травма головы послужила причинной компонентой в этой ситуации, равно как и погодные условия в тот день. Если оба эти фактора сыграли каузальную роль в переломе, то они, очевидно, взаимодействовали друг с другом, чтобы вызвать эффект, хотя их действие и было разделено большим временным промежутком. Травма головы взаимодействовала и с погодными условиями, и с другими компонентными причинами (возможно, с типом обуви, отсутствием поручней и любыми иными моментами, которые были необходимы для причинного механизма падения и перелома бедра). Поскольку компонент в данном причинном механизме действует не одномоментно, существует период времени между эффектом *составляющей* причи-

ны и завершением *достаточной* причины. Единственное исключение — последний компонент, который завершает причинный механизм, и болезнь начинается одновременно с его действием. Для причин, вызванных более ранним воздействием, мы можем определить период индукции как временной интервал, который начинается одновременно с воздействием компонента и заканчивается, когда конечный компонент вызывает эффект и начинается заболевание. Например, для сломанного бедра время индукции между травмой головы, которая привела к нарушению равновесия и позднему перелому, составило много лет. Напротив, для последнего компонента время индукции, как сказано, равно нулю (например, для порыва ветра, окончательно приведшего к падению и перелому бедра). Тем не менее повторим, что построения К. Rothman и соавт. [2, 59] о латентном и индукционном периодах, по всей видимости, индивидуальны.

15. Раннее, в 1990–1991 гг., диагностирование в Белоруссии первых детских раков щитовидной железы после аварии на ЧАЭС [95] привело сначала как к утверждениям об инициации эпидемии таких опухолей (“it was postulated that these thyroid cancers might represent the beginning of an epidemic” [94]), так и к абсолютизации эффекта скрининга и отрицанию лучевой атрибутивности указанных раков вообще (см. в [96]). До этого времени величина латентного периода, показанная в основных исследованиях, имела более высокие значения. Так, опубликованный в 1995 г. pooled-анализ данных семи исследований (суммарный период “отслеживания” (перевод “follow-up” согласно словарю [37]) — 1926–1990 гг. продемонстрировал, что максимум частоты злокачественных новообразований щитовидной железы составлял 15–19 лет после облучения [97].

16. В документе МАГАТЭ от 1996 г. по эффектам профессионального облучения имеется спорное утверждение, которое нам более нигде не встречалось [108]: “Для [конкретного] индивидуума латентный период не должен рассматриваться как четко определенный интервал. Если оценивать [показатель] для достаточно большой группы лиц, которые подвергаются достаточно большой дозе облучения, то можно обнаружить сколь угодно малый латентный период” (“In an individual the latent period should not be regarded as a well-defined interval, in as much as given a sufficiently large group of persons who are exposed to a sufficiently large dose of radiation, an arbitrarily small latent period might be detected”). Это положение, да еще в авторитетном источнике, служит в пользу спекуляций относительно радиационной причинности и атрибутивности. В частности, применительно к Белоруссии можно встретить утверждения об отсутствии латентного периода для раков щитовидной железы после аварии на ЧАЭС

[109], хотя автор ни на какое МАГАТЭ или еще что-нибудь серьезное не ссылается, а только — на J. Gofman (аналог российского А.В. Яблокова).

17. Иногда сначала ставят по рангу поперечные исследования, и только потом “случай—контроль” [24], но это, вероятно, исключение.

18. В пособии [115] приведен пример гипотетического одномоментного кросс-секционного исследования, которое покажет, что в среднем у мужчин частота повышенного артериального давления увеличена сравнительно с женщинами. Таким образом, можно сделать предварительный вывод, что пол влияет на артериальное давление, поскольку обратное предположение (что артериальное давление определяет пол) — неправдоподобно.

19. Представлены почти только пособия, где есть определения феномена. Работ же медико-биологического и эпидемиологического плана, имеющих дело с обратной причинностью и где она названа, сотни (ниже).

20. Поиск в PubMed на точное сочетание “protopathic bias” дал всего 47 ссылок (1980–2019).

21. “Это так называемое “протопатическое смещение”, которое есть особый случай более широкой концепции “конфаундинг показания” (“This has been called “protopathic bias” and is a special case of the broader concept of ‘confounding by indication’”) [143].

22. “...confounding by indication (also called “reverse causation”)” [147, 148].

23. В PubMed на точное сочетание “confound by indication” обнаруживается работа 1980 г. (Greenland S., Neutra R., 1980) [155], в которой уже есть этот термин. Но авторы ссылаются в тексте на персональное сообщение O.S. Miettinen.

24. В статье O.S. Miettinen от 1981 г. [153] термина нет, в статье 1983 г. [154], когда рассматривается понятие, нет ссылки на раннюю публикацию 1980 г. [152] (как это было в [154] для “confounding by indication”).

25. Методологии оценки каузальности в неэкспериментальных исследованиях, которые мы пытаемся донести в цикле сообщений [27, 32] (см. также прим. 8), далеко выходят за рамки науки, позволяя лучше ориентироваться и в обыденной жизни. Помимо понимания степени доказанности медико-биологических зависимостей в быту (в области медицинской рекламы, шоу в СМИ, да и в рутине поликлинической медицины), знание таких методов развивает правильный подход и к жизненным вопросам, касающимся экономики, социологии, юриспруденции, истории, психологии и т.п. Что на самом деле доказано, а что остается гипотезой, несмотря на то, что это “ученые говорят”? Что научно, а что априори паранаучно, ибо даже исходя из здравого смысла ясно, что нет

возможности придумать реальные доказательные/фальсифицирующие подходы (касается даже отдельных дисциплин)? Рассмотрим пример так называемого “научно-обоснованного” количества воды, которое требуется человеку на день. Можно слышать и читать уверенные утверждения о конкретном числе литров (или миллилитров на килограмм массы тела) и видеть во все времена года на улице и в транспорте молодежь, которая носит с собой бутылочки с водой (явно чтобы “добрать”). Но возможна ли здесь в принципе доказательная методология, если не считать простейших физиологических подходов еще 19-го века, которые почему-то пересматриваются? Кто все это проверил и как? Множество подобных ситуаций бросается в глаза. Сходные мысли, систематически изложенные, есть в упомянутой американской монографии Д. Левитина (перевод 2018 г.) [40].

26. Применительно к пьющим/непьющим можно вспомнить широко известную иную гипотезу — о пользе чистого алкоголя в малых дозах для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, причем здесь находят и биологические механизмы (“очищение сосудов от холестерина” и устранение стресса; ссылки читатель наверняка знает сам или обильно найдет в Интернете). Оказалось, однако, что при корректировке эффекта на обратную причинность (учет в группе непьющих тех, кто ранее пил, но перестал) и др. конфаундеры, “защитный эффект” для мало- и умеренно пьющих исчезает [174].

27. К примеру, в СМИ: “Домашние животные против аллергии: чем больше кошек и собак было в доме при рождении ребенка, тем меньше вероятность, что в будущем у него появится аллергия” (“Наука и жизнь”. “Новости науки и техники” [178]). В статье есть ссылка на последнюю работу в PlosOne от 2018 г., в которой уже отрицается влияние смещения отбора и обратной причинности, поскольку были проведены и когортное исследование, и опрос родителей об их аллергическом статусе (для устранения влияния наследственного фактора) [179]. Тем не менее ясно, что вопрос все равно остается, поскольку налицо многокомпонентная причинность.

28. Русскоязычные аналоги термина “recall bias” — самые разные. В переводе оксфордского эпидемиологического словаря — “ошибка памяти” [37] (что воспроизведено в переводе руководства по доказательной медицине [71]). В пособии по эпидемиологии В.В. Власова (2006) [53] — “смещение воспоминания”. Можно видеть также “ошибку воспоминания” и “систематическую ошибку воспоминания” (источники не приводятся). Впечатление, что почти каждый автор перевел конструкцию в чем-то по-своему. Однако в англоязычной литературе термин единственный

и специфичный — “recall bias”. Вероятно, и для русскоязычной литературы термин должен быть один. Если использовать перевод из оксфордского словаря [37], то всегда “bias” придется переводить как “ошибка”, что не представляется верным (это скорее “смещение” (тоже есть в словаре), “уклон”). Поэтому мы использовали термин из пособия В.В. Власова [53], представляющийся наиболее точным.

29. Нами и другими авторами в обзорах обычно представляются масштабные исследования. Но было много и более мелких. Сводку данных можно найти в обзоре Oh J.S., Koea J.B., 2014 [216].

30. “...we need to find ways to use them [CT examinations] without killing people in the process” [147].

31. “...but this does not strictly address the issue of a short latency”, “...latency or time from exposure to occurrence was much shorter than observed in other studies” [147].

32. Расчеты в Socol Y., Welsh J.S., 2016 [223] показали, что вероятность получения столь строгих прямых зависимостей “доза—эффект”, которые были опубликованы в Pearce M.S. et al., 2012 [164], при описанных условиях составляет всего 2% (“результаты слишком хороши, чтобы быть правдой”; “the results... appear “too good to be true”). Но это уже иная тема.

33. В монографии Г.М. Румянцевой и соавт. от 2009 г. (“Радиационные инциденты и психическое здоровье населения”) [229] изложены результаты исследования (профессионалы атомной энергетики и население), которое показало, что люди по-разному оценивают радиационную опасность в зависимости от личностных характеристик. Мы можем предположить, вслед за японским исследованием [228], что менее склонные переоценивать радиационные риски (и, потому, чаще соглашавшиеся на более опасные и длительные радиационные работы) имеют такую же философию и в жизни, относительно и других факторов риска. В том числе — факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных патологий, а также злокачественных новообразований (скажем, особенностей диеты и образа жизни).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ичас М. О природе живого: механизмы и смысл: Пер. с англ. М.: Мир, 1994. 496 с. [Ycas M. Meaning and mechanisms. 1994.]
2. Rothman K.J. *Epidemiology. An Introduction*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press Inc., 2012. 268 p.
3. Hume D. *A Treatise of Human Nature*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1978. [Юм Д. Сочинения в 2-х томах. Т. 1: Пер. с англ. С.И. Церетели и др. 2-е изд., дополн. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с.]
4. Mill J.S. *A System of Logic, Ratiocinative and Inductive*. 1843. [Милль Д.С. Система логики силлогистической.

- ческой и индуктивной: Изложение принципов доказательства в связи с методами научного исследования: Пер. с англ. Изд. 5-е, испр. и доп. М.: ЛЕНАНД, 2011. 832 с.]
5. *Causality in the Sciences* / Eds P.M. Illari, F. Russo, J. Williamson. New York: Oxford University Press, 2011. 882 p.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.001.0001>
 6. *Hendry R.F.* Is there downward causation in Chemistry? // *Philosophy of Chemistry* / Eds D. Baird, E. Scerri, L. McIntyre. Dordrecht: Springer, 2006. V. 242. P. 173–189.
https://doi.org/10.1007/1-4020-3261-7_9.
 7. *Kundi M.* Causality and the interpretation of epidemiologic evidence // *Environ. Health Perspect.* 2006. V. 114. № 7. P. 969–974.
<https://doi.org/10.1289/ehp.8297>
 8. *Fox G.A.* Practical causal inference for ecoepidemiologists // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1991. V. 33. № 4. P. 359–273.
<https://doi.org/10.1080/15287399109531535>
 9. *Ecological Causal Assessment* / Eds S.B. Norton, S.M. Cormier, G.W. Suter II. U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, OH, USA: CRC Press, 2015. 497 p.
 10. *Bhopal R.S.* Concepts of Epidemiology: Integrated the Ideas, Theories, Principles and Methods of Epidemiology. 3rd ed. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
 11. *Brady H.E.* Causation and Explanation in Social Science. The Oxford Handbook of Political Science / Ed. R.E. Goodin. New York: Oxford University Press, 2011. 64 p.
<https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199604456.013.0049>.
 12. *Egilman 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. V. 58. № 2. P. 223–250.
 13. *Hollingsworth J.G., Lasker E.G.* The Case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method // *J. Health Law.* 2004. V. 37. № 1. P. 85–111.
 14. *Cohen M.F.* Causation in History // *Philosophy.* 1987. V. 62. № 241. P. 341–360.
 15. *Gayon J.* Chance, explanation, and causation in evolutionary theory // *Hist. Philos. Life Sci.* 2005. V. 27. № 3–4. P. 395–405.
 16. *Dorn H.F.* Philosophy of inferences from retrospective studies // *Am. J. Public Health Nat. Health.* 1953. V. 43. № 6. Pt. 1. P. 77–83.
 17. *Hammond E.C., Horn D.* The relationship between human smoking habits and death rates: a follow-up study of 187,766 men // *J. Am. Med. Assoc.* 1954. V. 155. № 15. P. 1316–1328.
<https://doi.org/10.1001/jama.1954.03690330020006>
 18. *Hill B.A.* The environment and disease: association or causation? // *Proc. R. Soc. Med.* 1965. V. 58. № 5. P. 295–300.
<https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
 19. *Susser M.* Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. New York: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
 20. *Evans A.S.* Causation and disease: The Henle-Koch postulates revisited // *Yale J. Biol. Med.* 1976. V. 49. № 2. P. 175–195.
 21. *Susser M.* What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 1991. V. 133. № 7. P. 635–648.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115939>
 22. *Doll R.* Weak associations in epidemiology: importance, detection, and interpretation // *J. Epidemiol.* 1996. V. 6. № 4. Suppl. P. S11–S20.
https://doi.org/10.2188/jea.6.4sup_11
 23. *Katz D.L., Elmore J.G., Wild D.M.G., Lucan S.C.* *Jekel’s Epidemiology, Biostatistics, Preventive Medicine, and Public Health.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2014. 453 p.
 24. *Merrill R.M.* *Introduction to Epidemiology.* 7th ed. Burlington: Jones&Bartlett Learning, 2017. 339 p.
 25. *Greenland S., Robins J.M.* Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding // *Int. J. Epidemiol. Perspect. Innov.* 2009. V. 6. № 4.
<https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-4>
 26. *Kaufman J.S., Poole C.* Looking back on “causal thinking in the health sciences” // *Annu. Rev. Public Health.* 2000. V. 21. P. 101–119.
<https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.101>
 27. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2019. Т. 59. № 1. С. 1–32. [Kotero A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations // *Radiats. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology, Moscow).* 2019. V. 59. № 1. P. 1–32. (In Russian. Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>
 28. *Bae S., Kim H.C., Ye B. et al.* Causal inference in environmental epidemiology // *Environ. Health Toxicol.* 2017. V. 32. Art. e2017015.
<https://doi.org/10.5620/ehp.e2017015>
 29. *Gilbertson M.* Advances in forensic toxicology for establishing causality between Great Lakes epizootics and specific persistent toxic chemicals // *Environ. Toxicol. Chem.* 1997. V. 16. № 9. P. 1771–1778.
<https://doi.org/10.1002/etc.5620160902>
 30. *UNSCEAR 2000.* Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Combined effects of radiation and other agents. New York, 2000. P. 177–295.
 31. *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 19.05.2019).
 32. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле–Коха и критерии причинности неинфекци-

- онных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 4. С. 341–375. [Kotero A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 2. Henle–Koch postulates and criteria for causality of non-communicable pathologies before Hill // Radiats. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2019. V. 59. № 4. P. 341–375. (In Russian. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119040052>
33. Glynn J.R. A question of attribution // *Lancet*. 1993. V. 342. № 8870. P. 530–532.
 34. Schlesselman J.J. “Proof” of cause and effect in epidemiologic studies: criteria for judgment // *Prev. Med.* 1987. V. 16. № 2. P. 195–210. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(87\)90083-1](https://doi.org/10.1016/0091-7435(87)90083-1)
 35. Lagiou P., Adami H.O., Trichopoulos D. Causality in cancer epidemiology // *Eur. J. Epidemiol.* 2005. V. 20. № 7. P. 565–574.
 36. Handbook of Epidemiology. 2nd ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
 37. A Dictionary of Epidemiology / Ed. J.M. Last. Oxford: Oxford University Press, 2001. [Эпидемиологический словарь под редакцией Дж. М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации: Пер. с англ. / Под ред. В.В. Власова (отв. ред.) и др. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта “Глобус”, 2009. 316 с.]
 38. Fisher R. Cigarettes, cancer, and statistics // *Centennial Rev.* 1958. V. 2. P. 151–166.
 39. Albers M.J. Introduction to Quantitative Data Analysis in the Behavioral and Social Sciences. Hoboken: John Wiley & Sons, 2017. 219 p. Referenced to site <http://www.tylervigen.com/spurious-correlations>, where the source is named: “Centers for Disease Control & Prevention and Internet Movie Database”.
 40. Levitin D.J. Weaponized Lies: How to Think Critically in the Post-Truth Era. Dutton Books, 2017. 320 p. Also with reference to site <http://www.tylervigen.com/spurious-correlations>. [Левитин Д. Путеводитель по лжи. Критическое мышление в эпоху постправды: Пер. с англ. О. Терентьевой / Науч. ред. Н. Шихова. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2018. 272 с.]
 41. Johnson S.R. The trouble with QSAR (or how I learned to stop worrying and embrace fallacy) // *J. Chem. Inf. Model.* 2008. V. 48. P. 25–26. Graph <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci700332k> (address data 19.05.2019).
 42. Is this association causal? Lecture // Boston University School of Public Health. (According to used sources – not early 2014.) http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/Quant-Core/PH717_Causality/PH717_Causality_print.html (address data 19.05.2019).
 43. Wasserstein R., Lazar N.A. The ASA’s statement on *p*-values: context, process, and purpose // *Am. Stat.* 2016. V. 70. № 2. P. 129–133. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>
 44. Рубанович А.В. Пересмотр критического уровня значимости (0.005 вместо 0.05): Байесовский след // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 5. С. 453–462. [Rubanovich A.V. Redefining the critical value of significance level (0.005 instead of 0.05): the Bayes trace // Radiats. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2018. V. 58. № 5. P. 453–462. (In Russian. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803118050156>
 45. Miettinen O.S. Theoretical Epidemiology: Principles of Occurrence Research in Medicine. New York: John Wiley & Sons, 1985. 359 p.
 46. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women // *N. Engl. J. Med.* 1971. V. 284. № 15. P. 878–881. <https://doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>
 47. Sartwell P.E. “On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases”. Further Comments // *J. Chronic Dis.* 1960. V. 11. № 1. P. 61–63. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(60\)90140-5](https://doi.org/10.1016/0021-9681(60)90140-5)
 48. Susser M. Rules of inference in epidemiology // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1986. V. 6. № 2. P. 116–128. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(86\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0273-2300(86)90029-2)
 49. Stallones R.A. 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. // *Int. J. Epidemiol.* 2015. V. 44. № 3. P. 735–743. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv124>
 50. Blackburn H., Labarthe D. Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953–1965 // *Am. J. Epidemiol.* 2012. V. 176. № 12. P. 1071–1077. <https://doi.org/10.1093/aje/kws374>
 51. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // Research methodology in the medical and biological sciences / Eds. P. Laake, H.B. Benestad, B.R. Olsen. Amsternam etc.: Academic Press, Elsevier, 2007. P. 1–32.
 52. Guzelian P.S., Victoroff M.S., Halmes N.C. et al. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation // *Hum. Exp. Toxicol.* 2005. V. 24. № 4. P. 161–201. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht5170a>
 53. Власов В.В. Эпидемиология: Учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с. [Vlasov V.V. Epidemiology. 2nd ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russian.)]
 54. Lipton R., Odegaard T. Causal thinking and causal language in epidemiology: it’s in the details // *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2005. V. 29. № 2. Art.8. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-2-8>
 55. Yerushalmy J., Palmer C.E. On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases // *J. Chronic Dis.* 1959. V. 10. № 1. P. 27–40.
 56. United States 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 № 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 19.15.2019).

57. Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology // *Am. J. Public Health*. 2005. V. 95. Suppl. 1. P. S144–S150.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>
58. Rothman K., Greenland S. Hill's Criteria for Causality // *Encyclopedia of Biostatistics*, Online. John Wiley & Sons, Ltd., 2005. 4 p.
<https://www.rtihs.org/sites/default/files/26902%20Rothman%201998%20The%20encyclopedia%20of%20biostatistics.pdf> (address data 19.05.2019).
59. Rothman K.J., Greenland S., Poole C., Lash T.L. Causation and Causal Inference // *Modern Epidemiology* / Eds. K.J. Rothman, S. Greenland, T.L. Lash. 3rd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer, 2008. P. 5–31.
60. Weed D.L., Gorelic L.S. The practice of causal inference in cancer epidemiology // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996. V. 5. № 4. P. 303–311.
61. Weed D.L. On the use of causal criteria // *Int. J. Epidemiol.* 1997. V. 26. № 6. P. 1137–1141.
<https://doi.org/10.1093/ije/26.6.1137>
62. Weed D.L. Weight of evidence: a review of concept and methods // *Risk Anal.* 2005 Dec. V. 25. № 6. P. 1545–57.
<https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x>
63. Evans A.S. Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture // *Am. J. Epidemiol.* 1978. V. 108. № 4. P. 249–258.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112617>
64. Susser M. The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 124. № 5. P. 711–718.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114446>
65. Phillips C.V., Goodman K.J. Causal criteria and counterfactuals; nothing more (or less) than scientific common sense // *Emerging Themes in Epidemiology*. 2006. V. 3. Art. 5. 7 p.
<https://doi.org/10.1186/1742-7622-3-5>
66. 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.
67. USEPA 1998. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/R-95/002F. Washington, DC: Risk Assessment Forum, 1998. 188 p.
68. “Врачи-Без-Грани”. Памятная записка оценки достоверности причинно-следственной связи. Версия 1.0, 03-июн-2015.
<http://www.endtb.org/sites/default/files/2016-06/RUS-SIAN%20-%20PV-TB-D03%20-%20Causality%20assessment%20Aide%20Memoire.pdf> (дата обращения 19.05.2019). [Doctors Without Borders. Memorandum of an estimation for verification of a causal relationship. Version 1.0, 03 June 2015. (In Russian)]
<http://www.endtb.org/sites/default/files/2016-06/RUS-SIAN%20-%20PV-TB-D03%20-%20Causality%20assessment%20Aide%20Memoire.pdf> (address data 19.05.2019).
69. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical Epidemiology: The Essentials. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
70. Хасанова Г.Р., Назарова О.А., Зорина Л.М., Хакимов Н.М. Эпидемиология: учебно-методическое пособие для студентов, обучающихся по направлению деятельности 34.03.01 “Сестринское дело”. Казань: КГМУ, 2017. 73 с. [Khasanova G.R., Nazarova O.A., Zorina L.M., Khakimov N.M. Epidemiology: a teaching study guide for students enrolled in the direction of activity 34.03.01 “Nursing”. Kazan: KSMU, 2017. 73 p. (In Russian)]
71. Greenhalgh T. The Basics of Evidence Based Medicine. 2nd ed. London, UK. BMJ Books, 2001. [Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с.]
72. Брико Н.И. Эпидемиологический подход к изучению болезней человека и основы доказательной медицины: Лекция. Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, 2007.
<https://studfiles.net/preview/1350459/page:5/> (дата обращения 19.05.2019). [Briko N.I. Epidemiological approach to the study of human diseases and the basis of Evidence-Based Medicine: Lecture. I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, 2007. (In Russian)]
<https://studfiles.net/preview/1350459/page:5/> (Address data 19.05.2019).
73. Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
74. Семеновых Г.К., Новиков С.М., Семеновых Л.Н. Анализ случаев заболеваний, обусловленных действием факторов среды обитания. Характеристика опасности для здоровья: Учеб. пособие. Вып. 4. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2011. 88 с. [Semenovykh G.K., Novikov S.M., Semenovych L.N. Analysis of cases caused by the action of environmental factors. Characteristics of health hazards: Textbook. Allowance. Issue 4. M.: Publishing House Sechenov First Moscow State Medical University, 2011. 88 p. (In Russian)]
75. Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. 576 с. [Carcinogenesis / Ed. D.G. Zaridze. M.: Meditsine, 2004. 576 p. (In Russian)]
76. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с. [Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infectious Diseases and Epidemiology: Textbook for High Schools. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian)]
77. Coughlin S.S. Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. Bentham E-book. 2010.
<https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>.
<https://ebooks.benthamsience.com/book/9781608051816/> (Address data 19.05.2019).
78. Hofler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective // *Emerging Themes in Epidemiology*. 2005. V. 2. №. 11. 9 p.
<https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-11>
79. Thygesen L.C., Andersen G.S., Andersen H. A philosophical analysis of the Hill criteria // *J. Epidemiol. Commun. Health.* 2005. V. 59. № 6. P. 512–516.
<https://doi.org/10.1136/jech.2004.027524>

80. *Gori G.B.* Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? Critical Legal Issues. Washington: Washington Legal Foundation, Working Paper Series № 124, 2004. 33 p.
81. *Salmon W.* Scientific Explanation and the Causal Structure of the World. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1984. 321 p.
82. *Dowe P.* Process causality and asymmetry // *Erkenntnis*. 1992. V. 37. № 2. P. 179–196. <https://doi.org/10.1007/BF00209321>
83. *Eddington A.S.* The Nature of the Physical World. New York: Macmillan, 1928. 361 p.
84. *Mineka S., Watson D., Clark L.A.* Comorbidity of anxiety and bipolar mood disorders // *Annu. Rev. Psychol.* 1998. V. 49. P. 377–412. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.49.1.377>
85. *Privitera G.J.* Statistics for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Los Angeles, London, New Delhi, Singapore, Washington: DC SAGE Publications, 2015. 724 p.
86. *Aschengrau A., Seage G.R., III.* Epidemiology in Public Health. 3rd ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.
87. *Goodman S.N., Samet J.M.* Cause and Cancer Epidemiology // In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. 4th ed. / Eds M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 97–104.
88. *Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.* Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization, 2006. 212 p.
89. *Jorgensen T.J.* Strange Glow. The Story of Radiation. Princeton and Oxford: Princeton University Press, 2016. 490 p.
90. *Swaen G., van Amelsvoort L.* A weight of evidence approach to causal inference // *J. Clin. Epidemiol.* 2009. V. 62. № 3. P. 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.013>
91. European Environment Agency 2003. A framework for evaluating complex scientific evidence on environmental factors in disease causation: a background paper from the European Environment Agency for the EU Environment and Health Strategy, 2003. http://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/18902/Frameworks_for_environmental_assessment_and_in.pdf?sequence=1&isAllowed=y (address data 19.05.2019).
92. *Rothman K.J.* Induction and latent periods // *Am. J. Epidemiol.* 1981. V. 114. № 2. P. 253–259. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113189>
93. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Biological effects at low radiation doses. New York, 2000. P. 73–175.
94. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and effects of the Chernobyl accident. New York, 2000. P. 451–566.
95. *Prisyazhiuk A., Pjatak O.A., Buzanov V.A. et al.* Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl // *Lancet*. 1991. V. 338. № 8778. P. 1334–1335. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:014067369192632C>
96. *Париков Е.М.* Анализ заболеваемости населения раком щитовидной железы // *Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С.* Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. М.: ОАО "Изд-во Медицина", 2006. С. 36–59. [*Parshkov E.M.* Analysis of thyroid cancer morbidity // *Lushnikov E.F., Tsyb A.F., Yamashita S.* Thyroid cancer in Russia after Chernobyl. M.: Meditsina, 2006. P. 36–59. (in Russian with English summary.)]
97. *Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al.* Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // *Radiat. Res.* 1995. V. 141. № 3. P. 259–277. <https://doi.org/10.2307/3579003>
98. *Friis R.H., Sellers T.A.* Epidemiology for Public Health Practice. 5th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014. 804 p.
99. USEPA 2002. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. EPA/630/P-02/002F. Final Report. Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2002. 192 p.
100. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Radiation carcinogenesis in man. New York, 1977. P. 361–423.
101. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Experimental radiation carcinogenesis. New York, 1977. P. 565–654.
102. *Laskin W.B., Silverman T.A., Enzinger F.M.* Postradiation soft tissue sarcomas: an analysis of 53 cases // *Cancer*. 1988. V. 62. P. 2330–2340. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19881201\)62:11<2330::AID-CNCR2820621113>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19881201)62:11<2330::AID-CNCR2820621113>3.0.CO;2-2)
103. *Raabe O.G., Culbertson M.R., White R.G. et al.* Lifetime radiation effects in beagles injected with ²²⁶Ra as young adults // *Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium* / Eds G. Van Kaick, A. Karaoglou, A.M. Kellerer. Singapore: World Scientific, 1995. P. 313–318.
104. *Mettler F.A., Upton A.C.* Medical Effects of Ionizing Radiations. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. 430 p.
105. Радиационная медицина / Под общ. ред. акад. РАМН Л.А. Ильина. В четырех томах. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. М.: Изд. АТ. 2004. 992 с. [Radiation Medicine / Ed. L.A. Il'yin. In four volumes. V. 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. M.: Izd. AT., 2004. 992 p. (In Russian)]
106. 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.
107. *Paulino A.C., Ahmed I.M., Mai W.Y., Teh B.S.* The influence of pretreatment characteristics and radiotherapy parameters on time interval to development of radiation-associated meningioma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. V. 75. P. 1408–1414. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.052>
108. IAEA 1996. Methods for estimating the probability of cancer from occupational radiation exposure. IAEA-TECDOC-870. Vienna, International Atomic Energy Agency, 1996. 55 p.
109. *Malko M.M.* Chernobyl radiation-induced thyroid cancers in Belarus. Recent Research Activities about

- the Chernobyl NPP Accident in Belarus, Ukraine and Russia. Research Reactor Institute, Kyoto University, 2002. P. 240–255.
<https://pdfs.semanticscholar.org/d4f9/120330add3ad1dcb31e55a260ba157a4-da6e.pdf> (address data 19.05.2019).
110. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с. [Moskalev Yu. I. The Remote Sequelae of Radiation Effect. M.: Meditsina, 1991. 464 p. (In Russian)]
 111. Medical Management of Radiation Accidents. 2nd ed. / Eds I.A. Gusev, A.K. Guskova, F.A. Mettler, Jr. London, New York, Washington, D.C. Boca Raton: CRC Press, 2001. 611 p.
 112. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP / Ed. J. Valentin. Amsterdam–New York: Elsevier, 2007. 329 p.
 113. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Annals of the ICRP / Ed. C.H. Clement. Amsterdam–New York: Elsevier, 2012. 325 p.
 114. Merrill R.M., Frankenfeld C.L., Freeborne N., Mink M. Behavioral Epidemiology. Principles and Applications. Burlington: Jones&Bartlett Learning, LLC, 2016. 298 p.
 115. Kestenbaum B. Epidemiology and Biostatistics. An Introduction to Clinical Research. 2nd ed. / Eds N.S. Weiss, A. Shoben. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019. 277 p.
 116. Doll R., Hill A.B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report // Br. Med. J. 1954. V. 1. № 4877. P. 1451–1455.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.4877.1451>
 117. Weed D.L. Causation: an epidemiologic perspective (in five parts) // J. Law&Policy. 2003. V. 12. № 1. P. 43–53.
<http://brooklynworks.brooklaw.edu/jlp/vol12/iss1/3> (address data 19.05.2019).
 118. Bromham L. Testing hypotheses in macroevolution // Stud. Hist. Philos. Sci. 2016. V. 55. P. 47–59.
<https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2015.08.013>
 119. Ioannidis J.P., Boffetta P., Little J. et al. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines // Int. J. Epidemiol. 2008. V. 37. P. 120–132.
<https://doi.org/10.1093/ije/dym159>
 120. Szklo M., Nieto F.J. Epidemiology. Beyond the Basics. 4th ed. Burlington: Jones&Bartlett Learning, 2019. 577 p.
 121. Aragon P., Sanchez-Fernandez D., Abellan P., Varela S. Effects of temporal bias on the assessment of an ecological perturbation: a case study of the Prestige oil spill // Environ. Res. Lett. 2015. V. 10. Article 094006.
 122. Grabot L., Van Wassenhove V. Time order as psychological bias // Psychol. Sci. 2017. V. 28. № 5. P. 670–678. Epub. 2017 Mar 24.
<https://doi.org/10.1177/0956797616689369>
 123. Hiwatashi N., Yao T., Watanabe H. et al. Long-term follow-up study of ulcerative colitis in Japan // J. Gastroenterol. 1995. V. 30. Suppl. 8. P. 13–16.
 124. Van den Bosch C., Lloyd G. Chikungunya fever as a risk factor for endemic Burkitt's lymphoma in Malawi // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2000. V. 94. № 6. P. 704–705.
[https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(00\)90240-2](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(00)90240-2)
 125. Turaga K.K., Sugimoto J.T., Forse R.A. A meta-analysis of randomized controlled trials in critically ill patients to evaluate the dose-response effect of erythropoietin // J. Intensive Care Med. 2007. V. 22. № 5. P. 270–282.
<https://doi.org/10.1177/0885066607304437>
 126. Nomura S., Hosoya N., Brumme Z.L. et al. Significant reductions in Gag-protease-mediated HIV-1 replication capacity during the course of the epidemic in Japan // J. Virol. 2013. V. 87. № 3. P. 1465–1476.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02122-12>
 127. McKillop M., Polubriaginof F., Weng C. Exploration of Temporal ICD Coding Bias Related to Acute Diabetic Conditions // AMIA Annu. Symp. Proc. 2015. V. 2005-14. eCollection 2015.
 128. Epidemiology Glossary. Columbia University Digital Government Research Center. <http://www.cs.columbia.edu/digigov/LEXING/CDCEPI/gloss.html> (address data 19.05.2019).
 129. Blossfeld H.-P. Causal inference based on observational studies. An application example of the opportunities and limitations of event history data // Workshop on Longitudinal Research in Social Science. A Canadian Focus, Windermere Manor, London Ontario, Canada, October 25–27, 1999. 21 p.
 130. Webb P., Bain C. Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals. 2nd ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. 445 p.
 131. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. New York, 2015. 86 p.
 132. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. New York, 2013. P. 1–268.
 133. Gage S.H., Munafò M.R., Davey Smith G. Causal inference in developmental origins of health and disease (DOHaD) research // Annu. Rev. Psychol. 2016. V. 67. P. 567–585.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033352>
 134. Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. 4th ed. / Eds M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan et al. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. 1308 p.
 135. Kennedy J. Studies in nutrition, lifestyle, and health often refer to reverse causation. What is reverse causation? // Pritikin Longevity Center + Spa. Disease Prevention. 2018. <https://www.pritikin.com/what-is-reverse-causation> (only from West countries; address data 19.05.2019).
 136. Epidemiology: Principles and Practical Guidelines / Eds J. Van den Broeck, J.R. Brestoff. Dordrecht: Springer, 2013. 621 p.
 137. LaMorte W.W. Residual Confounding, Confounding by Indication, & Reverse Causality // Boston University School of Public Health. 2016.

- http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/BS/BS704-EP713_Confounding-EM/BS704-EP713_Confounding-EM4.html (address data 19.05.2019).
138. Coope J. Hypertension: the cause of the J-curve // J. Hum. Hypertens. 1990. V. 4. № 1. P. 1–4.
 139. Ernhart C.B., Morrow-Tlucak M., Marler M.R., Wolf A.W. Low level lead exposure in the prenatal and early pre-school periods: early preschool development // Neurotoxicol. Teratol. 1987. V. 9. № 3. P. 259–270. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(89\)90055-X](https://doi.org/10.1016/0892-0362(89)90055-X)
 140. Joseph K.S., Mehrabadi A., Lisonkova S. Confounding by Indication and related concepts // Curr. Epidemiol. Rep. 2014. V. 1. № 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40471-013-0004-y>
 141. Faillie J.L. Indication bias or protopathic bias? // Br. J. Clin. Pharmacol. 2015. V. 80. № 4. P. 779–780. <https://doi.org/10.1111/bcp.12705>
 142. Friis S. Epidemiology. Bias and confounding. Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse 2011. <http://publicifsv.sund.ku.dk/~pka/epiE11/Bias-conf-SF.pdf> (address data 19.05.2019).
 143. Pharmacoepidemiology. 3rd ed. / Ed. B.L. Strom. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. 858 p.
 144. Feinstein A.R. Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. Philadelphia etc., W.B. Saunders Company, 1985. 812 p.
 145. Horwitz R.I., Feinstein A.R. The problem of ‘protopathic bias’ in case-control studies // Am. J. Med. 1980. V. 68. № 2. P. 255–258.
 146. Walker A.M. Confounding by indication // Epidemiology. 1996. V. 7. № 4. P. 335–336.
 147. Boice J.D. Jr. Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies // Ann. ICRP. 2015. V. 44. № 1. Suppl. P. 236–248. <https://doi.org/10.1177/0146645315575877>
 148. Meulepas J.M., Ronckers C.M., Merks J. et al. Confounding of the association between radiation exposure from CT scans and risk of leukemia and brain tumors by cancer susceptibility syndromes // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2016. V. 25. № 1. P. 114–126. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0636>
 149. Salas M., Hofman A., Stricker B.H. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology // Am. J. Epidemiol. 1999. V. 149. № 11. P. 981–983. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009758>
 150. Kummeling I., Thijs C. Reverse causation and confounding-by-indication: do they or do they not explain the association between childhood antibiotic treatment and subsequent development of respiratory illness? // Clin. Exp. Allergy. 2008. V. 38. № 8. P. 1249–1251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03047.x>
 151. Clinical Epidemiology. Practice and Methods. 2nd ed. / Eds P.S. Parfrey, B.J. Barrett. New York: Humana Press (brand of Springer), 2015. 533 p.
 152. Miettinen O.S. Efficacy of therapeutic practice: will epidemiology provide the answers? // Drug Therapeutics: Concepts for Physicians / Ed. K.L. Melmon. New York, Elsevier, North Holland, 1980. P. 201–208.
 153. Miettinen O.S., Cook E.F. Confounding: essence and detection // Am. J. Epidemiol. 1981. V. 114. № 4. P. 593–603. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113225>
 154. Miettinen O.S. The need for randomization in the study of intended effects // Stat. Med. 1983. V. 2. № 2. P. 267–271. <https://doi.org/10.1002/sim.4780020222>
 155. Greenland S., Neutra R. Control of confounding in the assessment of medical technology // Int. J. Epidemiol. 1980. V. 9. № 4. P. 361–367. <https://doi.org/10.1093/ije/9.4.361>
 156. Shapiro S. The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique // Clin. Pharmacol. Ther. 1989. V. 46. № 4. P. 371–386. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.154>
 157. Teaching Epidemiology. A Guide for Teachers in Epidemiology, Public Health, and Clinical Medicine. 4th ed. / Eds J. Olsen, N. Greene, R. Saracci, D. Trichopoulos. New York: Oxford University Press, 2015. 555 p.
 158. Pazaitou-Panayiotou K., Michalakis K., Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism // Horm. Metab. Res. 2012. V. 44. № 4. P. 255–262. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299741>
 159. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Внутренняя противоречивость данных об индукции раков щитовидной железы после радиойодной терапии не отменяет предположения об отсутствии радиационной обусловленности // Тез. докл. междунар. конф. “Радиобиологические основы лучевой терапии”. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2017. С. 29–30. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. The internal inconsistency of data on thyroid cancer induction after radioiodine therapy does not cancel the assumption that there is no radiation causality // Abstr. of Int. conf. “Radiobiological basis of radiation therapy”. Obninsk: A. Tsyb Medical Radiological Research Center, 2017. P. 29–30. (In Russian)]
 160. Pijpe A., Andrieu N., Easton D.F. et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK) // Br. Med. J. 2012. V. 345. Art. e5660. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5660>
 161. O'Donnell T.V., Sears M.R., Rea H.H. Fenoterol and fatal asthma // Lancet. 1989. V. 2. № 8653. P. 45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1994.tb00970.x>
 162. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Вопрос о наступлении “Новой эры” в эпидемиологии малых доз радиации (обзор) // Саратовский науч.-мед. журн. 2016. Т. 12. № 4. С. 654–662. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S. The question of a ‘New Era in the Low Dose Radiation Epidemiology’ approach (Review) // Saratov J. Med. Sci. Res. 2016. V. 12. № 4. P. 654–662. (In Russian. Engl. abstr.)]
 163. Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z. et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians // Br. Med. J. 2013. V. 346.

- Art. f2360.
<https://doi.org/10.1136/bmj.f2360>
164. *Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2012. V. 380. № 9840. P. 499–505.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0)
 165. *Nikkila A., Raitanen J., Lohi O., Auvinen A.* Radiation exposure from computerized tomography and risk of childhood leukemia: Finnish register-based case-control study of childhood leukemia (FRECCLE) // *Haematologica*. 2018. V. 103. № 11. P. 1873–1880.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.187716>
 166. *Siegel M., Negussie Y., Vanture S. et al.* The relationship between gun ownership and stranger and nonstranger firearm homicide rates in the United States, 1981–2010 // *Am. J. Public Health*. 2014. V. 104. P. 1912–1919.).
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302042>
 167. *Hemenway D.* Private Guns. Public Health. University of Michigan Press, 2017. 366 p.
 168. *Bharadwaj P.* Causal inference and selection bias // Presentation on “TAF-CEGA Impact evaluation workshop”. University of California, San Diego, March 23rd, 2010.
http://cega.berkeley.edu/assets/cega_learning_materials/71/CausalInference_CausalInference_and_Selection_Bias_Bharadwaj_100323.pdf (address data 19.05.2019).
 169. *Koutmeridis T.* Identifying causal effects // Presentation on Interdisciplinary PhD Workshop “Behaviour, Structure & Interventions research network”. University of Glasgow&CREAtE RCUK Centre for Copyright&New Business Models in the Creative Economy21, 2016.
https://www.gla.ac.uk/media/media_453017_en.pdf (address data 19.05.2019).
 170. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. V. 1 / Eds B.S. Everit, D.C. Howell. Chichester: John Wiley&Sons, Ltd, 2005. 2990 p.
 171. *Werner S., Malaspina D., Rabinowitz J.* Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: population-based multilevel study // *Schizophrenia Bulletin*. 2007. V. 33. № 6. P. 1373–1378.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm032>
 172. *Booth H., Rioseco P., Crawford H.* What can reverse causation tell us about demographic differences in the social network and social support determinants of self-rated health in later life? // *Vienna Yearbook of Population Research*. 2014. V. 12. P. 23–51.
<https://doi.org/10.1553/populationyearbook2014s23>
 173. *Taylor M., Rode L., Bjorngaard J. et al.* Is smoking heaviness causally associated with alcohol use? A Mendelian randomization study in four European cohorts // *Int. J. Epidemiol.* 2018. V. 47. № 4. P. 1098–1105.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyy027>
 174. *Liang W., Chikritzhs T.* Observational research on alcohol use and chronic disease outcome: new approaches to counter biases // *Sci. World J.* 2013. Art. ID 860915. 14 p.
<https://doi.org/10.1155/2013/860915>
 175. *Stokes A., Preston S.H.* Smoking and reverse causation create an obesity paradox in cardiovascular disease // *Obesity*. 2015. V. 23. P. 2485–2490.
<https://doi.org/10.1002/oby.21239>
 176. *Roser K., Schoeni A., Roosli M.* Mobile phone use, behavioural problems and concentration capacity in adolescents: A prospective study // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2016. V. 219. № 8. P. 759–769.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.007>
 177. *Brunekreef B., Groot B., Hoek G.* Pets, allergy and respiratory symptoms in children // *Int. J. Epidemiol.* 1992. V. 21. № 2. P. 338–342.
<https://doi.org/10.1093/ije/21.2.338>
 178. *Стасевич К.* Домашние животные против аллергии // Наука и жизнь. Новости науки и техники. 28.12.2018. <https://www.nkj.ru/news/35231/> (дата обращения 22.05.2019). [*Stasevich K.* Pets against allergies // *Science and Life. News of science and technology*. 28.12.2018. (In Russian)] <https://www.nkj.ru/news/35231/> (address data 22.05.2019).
 179. *Hesselmar B., Hicke-Roberts A., Lundell A.C. et al.* Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 12. Article e0208472. DOI: . eCollection 2018.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208472>
 180. *Psaty B.M., Koepsell T.D., Lin D. et al.* Assessment and control for confounding by indication in observational studies // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999. V. 47. № 6. P. 749–754.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01603.x>
 181. *Ward H., Toledano M.B., Shaddick G., Davies B. Elliott P.* Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians. Oxford: Oxford University Press, 2012. 388.
 182. *Mandil A.* Causal Inference in Epidemiology. Lecture Presentation // High Institute of Public Health. University of Alexandria (as sources list – not earlier than 2008). <https://ru.scribd.com/doc/306778054/Causal-Inference-in-Epidemiology>; presentation: www.pitt.edu/~super4/33011-34001/33971.ppt (address data 21.05.2019).
 183. *Alexander L.K., Lopes B., Ricchetti-Masterson K., Yeatts K.B.* Causality // Epidemiologic Research and Information Center (ERIC) Notebook. 2nd ed. UNC Gillings School of Global Public Health, 2015. 5 p. https://sph.unc.edu/files/2015/07/nciph_ERIC15.pdf (address data 21.05.2019).
 184. *Kruij I.M., Opstal-van Winden A.W.J., Zijlstra J.M. et al.* Rationale and design of a cohort study on primary ovarian insufficiency in female survivors of Hodgkin’s lymphoma: influence on long-term adverse effects (SOPHIA) // *Br. Med. J. Open*. 2018. V. 8. № 9. Article e018120. 14 p.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018120>
 185. *Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Cooper R.S.* Reverse causation and illness-related weight loss in observational studies of body weight and mortality // *Am. J. Epidemiol.* 2011. V. 173. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwq341>
 186. *Hammond E.C., Horn D.* Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. 2. Death rates by cause // *J. Am. Med. Assoc.*

1958. V. 166. № 10. P. 1294–1308.
<https://doi.org/10.1001/jama.1958.02990110030007>
187. Mahale P., Yanik E.L., Engels E.A. Herpes zoster and risk of cancer in the elderly US population // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016. V. 25. № 1. P. 28–35.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1033>
188. Schwartzbaum J., Edlinger M., Zigmont V. et al. Associations between prediagnostic blood glucose levels, diabetes, and glioma // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. Article 1436.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-01553-2>
189. Howell A.E., Zheng J., Haycock P.C. et al. Use of mendelian randomization for identifying risk factors for brain tumors // *Front Genet.* 2018. V. 9. Article 525. eCollection.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00525>
190. Chlebowski R.T. Vitamin D and breast cancer incidence and outcome // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013. V. 13. № 1. P. 98–106.
<https://doi.org/10.2174/1871520611307010098>
191. Bhatti P., Sigurdson A.J., Thomas C.B. et al. No evidence for differences in DNA damage assessed before and after a cancer diagnosis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. V. 17. № 4. P. 990–994.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2871>
192. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. *Annals of the ICRP* / Ed. J. Valentin. Amsterdam–New-York: Elsevier, 2006. 147 p.
193. Dickman P.W., Holm L.E., Lundell G. et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population-based cohort study in Sweden // *Int. J. Cancer.* 2003. V. 106. № 4. P. 580–587.
<https://doi.org/10.1002/ijc.11258>
194. Travis L.B., Hauptmann M., Gaul L.K. et al. Site-specific cancer incidence and mortality after cerebral angiography with radioactive Thorotrast // *Radiat. Res.* 2003. V. 160. № 6. P. 691–706.
<https://doi.org/10.1667/RR3095>
195. Dos Santos Silva I., Malveiro F., Jones M.E. et al. Mortality after radiological investigation with radioactive Thorotrast: a follow-up study of up to fifty years in Portugal // *Radiat. Res.* 2003. V. 159. № 4. P. 521–534.
[https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0521:MARI-WR\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0521:MARI-WR]2.0.CO;2)
196. Claus E.B., Calvocoressi L., Bondy M.L. et al. Dental x-rays and risk of meningioma // *Cancer* 2012. V. 118. № 18. 4530–4537.
<https://doi.org/10.1002/cncr.26625>
197. Hallquist A., Jansson P. Self-reported diagnostic X-ray investigation and data from medical records in case-control studies on thyroid cancer: evidence of recall bias? // *Eur. J. Cancer Prev.* 2005. V. 14. № 3. P. 271–276.
<https://doi.org/10.1097/00008469-200506000-00012>
198. White S.C., Hildebolt C.F., Lurie A.G. Dental X-rays and risk of meningioma // *Cancer.* 2013. V. 119. № 2. P. 464.
<https://doi.org/10.1002/cncr.27709>
199. Seifert H., Blass G., Leetz H.K., Voges M. The radiation exposure of the patient from stable-xenon computed tomography // *Br. J. Radiol.* 1995. V. 68. № 807. P. 301–305.
<https://doi.org/10.1259/0007-1285-68-807-301>
200. Balonov M.I., Shrimpton P.C. Effective dose and risks from medical X-ray procedures // *Ann ICRP.* 2012. V. 41. № 3–4. P. 129–141.
<https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.06.002>
201. Хоружик С.А., Леусик Е.А. Повторные компьютернотомографические исследования: Дозы облучения и радиационный риск при злокачественных лимфомах // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т. 54. № 5. С. 466–473. [Kharuzhyk S.A., Leusik E.A. Repeated computed tomography examinations: Radiation dose and radiation risk in malignant lymphomas // *Radiats. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology, Moscow).* 2018. V. 58. № 5. P. 453–462. (In Russian. Engl. abstr. PubMed.)]
<https://doi.org/10.7868/S0869803114050075>
202. Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y. et al. Estimation of risk from medical radiation exposure based on effective and organ dose: how much difference is there? // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2013. V. 155. № 3. P. 317–328.
<https://doi.org/10.1093/rpd/nct008>
203. Kashcheev V.V., Pryakhin E.A., Menyaylo A.N. Comparing risk estimates following diagnostic CT radiation exposures employing different methodological approaches // *Health Phys.* 2014. V. 106. № 6. P. 806–811.
<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000096>
204. Brenner D.J., Elliston C.D. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening // *Radiology.* 2004. V. 232. P. 735–738.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2323031095>
205. Zondervan R.L.I., Hahn P.F., Sadow C.A. Body CT scanning in young adults: examination indications, patient outcomes, and risk of radiation-induced cancer // *Radiology.* 2013. V. 267. № 2. P. 460–469.
<https://doi.org/10.1148/radiol.12121324>
206. Hikino K., Yamamoto L.G. The benefit of neck computed tomography compared with its harm (risk of cancer) // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015. V. 78. № 1. P. 126–131.
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000465>
207. Berrington de Gonzalez A., Salotti J.A., McHugh K. et al. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions // *Br. J. Cancer.* 2016. V. 114. № 4. P. 388–394.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.415>
208. Berrington de Gonzalez A., Journy N., Lee C. et al. No association between radiation dose from pediatric CT scans and risk of subsequent Hodgkin lymphoma // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017. V. 26. № 5. P. 804–806.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-1011>
209. Huang W.Y., Muo C.H., Lin C.Y. et al. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study // *Br. J. Cancer.* 2014. V. 110. № 9. P. 2354–2360.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.103>
210. Su Y.P., Niu H.W., Chen J.B. et al. Radiation dose in the thyroid and the thyroid cancer risk attributable to CT scans for pediatric patients in one general hospital of China // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014. V. 11. № 3. P. 2793–2803.
<https://doi.org/10.3390/ijerph110302793>

211. *White I.K., Shaikh K.A., Moore R.J. et al.* Risk of radiation-induced malignancies from CT scanning in children who underwent shunt treatment before 6 years of age: a retrospective cohort study with a minimum 10-year follow-up // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2014. V. 13. № 5. P. 514–519.
<https://doi.org/10.3171/2014.2.PEDS12508>
212. *Behnampour N., Hajizadeh E., Zayeri F., Semnani S.* Modeling of influential predictors of gastric cancer incidence // *Asian Pacific J. Cancer Prevention.* 2014. V. 15. P. 1111–1117.
213. *Journy N., Rehel J.L., Ducou Le Pointe H. et al.* Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France // *Br. J. Cancer.* 2015. V. 112. № 1. P. 185–193.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.526>
214. *Krille L., Dreger S., Schindel R. et al.* Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study // *Radiat. Environ. Biophys.* 2015. V. 54. № 1. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1007/s00411-014-0580-3>
215. *Meulepas J.M., Ronckers C.M., Smets A.M.J.B. et al.* Radiation Exposure From Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands // *J. Natl. Cancer Inst.* 2019. V. 111. № 3. P. 256–263.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djy104>
216. *Oh J.S., Koea J.B.* Radiation risks associated with serial imaging in colorectal cancer patients: Should we worry? // *World J. Gastroenterol.* 2014. V. 20. № 1. P. 100–109.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.100>
217. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Radiation Emissions from Computed Tomography: A Review of the Risk of Cancer and Guidelines. Rapid response report. 04 June 2014. 25 p.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jul-2014/RC0558%20CT%20Radiation%20Emission%20Final.pdf> (address data 27.05.2019).
218. *Storrs C.* Do CT scans cause cancer? // *Sci. Am.* 2013. V. 309. № 1. P. 30–32.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0713-30>
219. *Albert J.M.* Radiation risk from CT: implications for cancer screening // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013. V. 201. № 1. P. W81–W87.
<https://doi.org/10.2214/AJR.12.9226>
220. *Chen J.X., Kachniarz B., Gilani S., Shin J.J.* Risk of malignancy associated with head and neck CT in children: a systematic review // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014. V. 151. № 4. P. 554–566.
<https://doi.org/10.1177/0194599814542588>
221. *Walsh L., Shore R., Auvinen A. et al.* Risks from CT scans – what do recent studies tell us? // *J. Radiol. Prot.* 2014. V. 34. № 1. P. E1–E5.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/1/E1>
222. *Doss M.* Radiation doses from radiological imaging do not increase the risk of cancer // *Br. J. Radiol.* 2014. V. 87. № 1036. Art. 20140085.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20140085>
223. *Socol Y., Welsh J.S.* Regarding the Credibility of Data Showing an Alleged Association of Cancer with Radiation from CT Scans // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2016. V. 15. № 1. P. 159–162.
<https://doi.org/10.1177/1533034614566923>
224. *Sheppard J.P., Nguyen T., Alkhalid Y. et al.* Risk of brain tumor induction from pediatric head CT procedures: a systematic literature review // *Brain Tumor Res. Treat.* 2018. V. 6. № 1. P. 1–7.
<https://doi.org/10.14791/btrt.2018.6.e4>
225. NCRP 2012. Uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation. NCRP Report 171. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD. 2012.
<https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-171-uncertainties-in-the-estimation-of-radiation-risks-and-probability-of-disease-causation/> (address data 27.05.2019).
226. *Smoll N.R., Brady Z., Scurrah K., Mathews J.D.* Exposure to ionizing radiation and brain cancer incidence: The Life Span Study cohort // *Cancer Epidemiol.* 2016. V. 42. P. 60–65.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.006>
227. *Mathews J.* Cancer risks following diagnostic CT scans are not explained by reverse causation artifact. Presentation // Victorian Centre for Biostatistics. Seminar. 26th March 2015.
<http://www.vicbiostat.org.au/cancer-risks-following-diagnostic-ct-scans-are-not-explained-reverse-causation-artefact> (address data 27.05.2019).
228. *Murata M., Miyake T., Inoue Y. et al.* Life-style and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey // *J. Epidemiol.* 2002. V. 12. № 4. P. 310–319.
229. *Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Бежина Л.Н.* Радиационные инциденты и психическое здоровье населения. М.: ФГУ “ГНЦССП”, 2009. 288 с. [*Rumyantseva G.M., Chinkina O.V., Bezhina L.N.* Radiation Incidents and Population Mental Health. M.: FGU ‘GNTSSSP’, 2009. 288 p. (In Russian)]

Hill’s Criteria “Temporality”. Reverse Causation and Its Radiation Aspect

A. N. Koterov^{a, #}, L. N. Ushenkova^a, and A. P. Biryukov^a

^aA.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

[#]E-mail: govorilga@inbox.ru

The review considers various aspects of the causality criterion “Temporality” and the corresponding confounders within the framework of temporal bias, including facts for radiation epidemiology. It is noted that this guideline is the only criterion in all sets of rules for assessing causation for non-experimental (descriptive) disciplines, since falsification of it immediately eliminates the likelihood of causality. The exact terminology

of the criterion, its philosophical essence, going back to the works of D. Hume and J. Mill (the cause must be before the effect), the epidemiological meaning (the need to observe a plausible latent period for the pathology under study), as well as the difficulties of establishing time dependence in retrospective studies and its non-absoluteness for individual disciplines and situations in the biomedical field are analyzed. The definitions of the concept “reverse causation” (protopathic bias) from fundamental sources, as well as confounders close to it within the framework of temporal biases (indications, contraindications and severity of pathology/prognosis) are presented. Listed approaches to eliminate these temporal biases. There are numerous examples of reverse causation from both everyday life (sociology, political science and psychology), and from the field of epidemiology and medicine. The facts of reverse causation for carcinogenesis in radiation epidemiology are considered in detail, all of which are within the framework of diagnostic or therapeutic irradiation, often prescribed to patients with pre-existing conditions for malignant neoplasms. The most important example is irradiation of children and young people during computed tomography; the paper briefly reviewed all large-scale epidemiological studies on this theme (2012–2019) in relation to the problem of reverse causation. It is concluded that the review can serve for better orientation in the facts of reverse causation not only in epidemiology and medicine, but also in everyday life.

Keywords: temporal biases, criterion of causality “Temporality”, reverse causation, protopathic bias, confounding by indication, confounding by severity/prognosis, diagnostic exposure, CT scan