

УДК 616+614.2:001.891

ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРАФАКТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ОБЩЕСТВЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.А.Литвин, Т.М.Шаршакова, И.В.Назаренко, Д.В.Ковалевский

Гомельский государственный медицинский университет,
ул. Ланге, 5, 246050, г. Гомель, Республика Беларусь

В статье представлен анализ современных подходов к применению контрфактического моделирования в медицине как инструмента перехода к персонализированной терапии. Рассмотрены фундаментальные концепции потенциальных исходов Д.Рубина и структурных моделей причинности Дж.Перла. Особое внимание уделено интеграции каузального анализа с технологиями генеративного искусственного интеллекта (ИИ), цифровых двойников (Digital Twins) и больших языковых моделей (LLM) для повышения интерпретируемости клинических решений. Описан опыт применения методов в кардиологии, онкологии, неврологии и цифровом здравоохранении (на примере проекта DiabetView).

Ключевые слова: контрфактическое моделирование; причинно-следственный анализ; генеративный ИИ; цифровые двойники; персонализированная медицина.

Введение. В современной медицине принятие клинических решений все чаще требует количественной оценки того, как различные медицинские вмешательства влияют на исходы лечения. Несмотря на высокую значимость рандомизированных контролируемых исследований (далее – РКИ), они не всегда могут полностью отражать реальную клиническую практику. Ограничения РКИ обусловлены их высокой стоимостью, продолжительностью реализации, наличием этических барьеров, а также ограниченной внешней валидностью полученных результатов [1; 2]. Экономическая составляющая является одним из ключевых сдерживающих факторов: согласно данным Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США, совокупные затраты на разработку одного нового лекарственного препарата могут превышать 2,6 миллиарда долларов США, при этом доля препаратов, успешно проходящих все этапы клинической разработки и регуляторного одобрения, составляет около 12% [3].

В последние годы хронические неинфекционные заболевания рассматриваются как приоритетная проблема глобального здравоохранения. Рост их распространенности обусловлен демографическими сдвигами, прежде всего,

старением населения, а также изменениями образа жизни и поведенческих факторов риска. По данным международных эпидемиологических исследований, на долю хронических неинфекционных заболеваний приходится около 71% всех случаев смерти в мире, что эквивалентно примерно 41 миллиону летальных исходов ежегодно. В структуре смертности ведущие позиции занимают сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [4; 5]. Существенным остается и экономическое бремя данной группы патологий: прямые медицинские расходы, связанные только с лечением сердечно-сосудистых заболеваний, в США превышают 200 миллиардов долларов в год [6].

Указанные проблемы стимулируют развитие методов анализа причинно-следственных связей на основе наблюдательных данных. Одним из наиболее перспективных направлений является контрфактическое моделирование, которое основано на теории причинности Дж.Перла и концепции потенциальных исходов Д.Рубина. Эти подходы позволяют оценивать возможные эффекты медицинских вмешательств в условиях отсутствия рандомизации [7; 8]. В практическом плане это позволяет анализировать альтернативные клинические сценарии и получать дополнительные данные об эффективности лечения при

отсутствии рандомизации [9].

Отдельное значение имеют контрфактические методы приобретения с точки зрения оптимизации затрат здравоохранения. Применение персонализированных терапевтических стратегий, по оценкам экспертов, может снижать расходы на неэффективную терапию на 30–40% [10]. Особенно актуальным данный подход является в онкологии, где стоимость современных таргетных препаратов высока, а ответ на лечение существенно зависит от индивидуальных особенностей пациента [11; 12].

Расширение использования данных реальной клинической практики, включая электронные медицинские карты, создает дополнительные возможности для анализа эффективности лечения. Подобные подходы ускоряют получение доказательной базы, что было особенно важно в период пандемии COVID-19 [13; 14]. По данным систематических обзоров, объединение данных реальной практики с методами причинно-следственного анализа может сокращать время формирования доказательств эффективности медицинских вмешательств на несколько лет по сравнению с традиционными клиническими исследованиями [14].

Цель исследования: проанализировать современные подходы к применению контрфактических методов в медицинских исследованиях и клинической практике и выявить существующие методологические ограничения и перспективы дальнейшего развития контрфактического моделирования.

Материалы и методы. Для исследования использовался аналитический подход, основанный на обзоре научной литературы и анализе клинических данных. Источниками информации служили систематические обзоры, оригинальные исследования, а также работы, посвященные применению контрфактического моделирования в медицине.

Поиск литературы проводился в международных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection и российской базе eLibrary (РИНЦ) за период с января 2015 по январь 2025 года. Такой временной диапазон выбран в связи с быстрым ростом исследований в области каузального вывода и персонализированной медицины. Поиск выполнялся по ключевым словам на русском и английском языках, связанным с контрфактическим моделированием, причинно-следственным анализом, потенциальными исходами и персонализированным лечением. В обзор включались оригинальные исследования,

систематические обзоры и методологические работы, посвященные оценке эффективности медицинских вмешательств. Исключались публикации без медицинского применения, тезисы конференций, повторяющиеся работы и исследования с неполным описанием методов.

Для оценки практического применения анализировались данные в области кардиологии, онкологии, интенсивной терапии, психиатрии и эпидемиологии, включая использование цифровых инструментов, таких как проект DiabetView, направленных на повышение приверженности лечению и информированности пациентов с сахарным диабетом. Основное внимание уделялось оценке индивидуального эффекта лечения, анализу альтернативных клинических исходов и снижению систематических ошибок при соблюдении принципов согласованности, взаимозаменяемости и положительной вероятности назначения лечения.

Результаты и обсуждение. Современная методология контрфактического моделирования в медицине основана на анализе альтернативных сценариев лечения. Подход предполагает оценку того, как мог бы измениться клинический исход у конкретного пациента при применении другой стратегии вмешательства. В основе этого подхода лежат две фундаментальные концепции.

1. *Логика «альтернативных сценариев» (модель Д.Рубина).* Логика альтернативных сценариев исходит из того, что в реальной клинической практике исследователь имеет дело с ограничением наблюдаемости, поскольку в каждый момент времени пациент может находиться только в одном состоянии – либо получать терапевтическое воздействие, либо оставаться без него, вследствие чего фиксируется лишь один фактический клинический результат. Концепция потенциальных исходов предлагает теоретически рассматривать процесс принятия медицинского решения как существование двух параллельных возможных траекторий развития состояния пациента. В рамках данной парадигмы индивидуальный лечебный эффект определяется как разность, оцениваемая в один и тот же временной период, между гипотетическим состоянием пациента при условии применения терапии и его состоянием при отсутствии медицинского вмешательства. Поскольку эмпирическое наблюдение обоих альтернативных сценариев одновременно невозможно, статистические методы используются для восстановления ненаблюдаемого контрфактического результата на основе анализа данных пациентов с сопоставимыми клиниче-

скими и демографическими характеристиками [15; 16].

Для обеспечения методологической корректности подобных оценок необходимо соблюдение ряда базовых условий [17–19].

Во-первых, выбор терапевтической стратегии должен быть независим от скрытых факторов, которые могут одновременно влиять как на назначение лечения, так и на конечный клинический исход, что позволяет минимизировать систематические искажения оценки эффекта.

Во-вторых, предполагается стабильность индивидуального результата, при которой исход конкретного пациента определяется исключительно полученным лечением и не зависит от терапии, назначенной другим пациентам в выборке.

В-третьих, должно обеспечиваться наличие реальной клинической возможности назначения любого из сравниваемых вариантов лечения каждому участнику исследования, то есть, отсутствие строгих противопоказаний или иных ограничений, делающих сопоставление альтернативных терапевтических стратегий некорректным.

2. *Визуальная карта причин (модель Дж.Перла)*. Данная модель помогает исследователям не столько рассчитывать эффект лечения, сколько понимать, как вообще связаны между собой различные факторы заболевания. В отличие от подхода потенциальных исходов, который больше ориентирован на вычисление числового эффекта, здесь сначала строится своеобразная схема болезни. Для этого используются направленные ациклические графы – наглядные схемы, где переменные изображаются в виде точек, а стрелки показывают, что именно влияет на что [20; 21]. Такой подход полезен в медицине, поскольку позволяет заранее определить, какие факторы могут исказить результаты исследования, какие показатели нужно обязательно учитывать, а какие, наоборот, лучше не включать в анализ, чтобы не нарушить логику причинных связей. В современной научной практике оба подхода используются вместе: сначала создается карта причинных связей для понимания структуры заболевания, а затем проводится расчет точного эффекта лечения [22; 23].

На практике для проведения контрфактического анализа часто применяются методы, основанные на искусственном интеллекте (далее – ИИ) и работе с большими медицинскими базами данных. Например, используется псевдорандомизация, при которой компьютер подбирает для каждого пациента, получившего лечение, максималь-

но похожего пациента без лечения по основным характеристикам, таким как возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний, что помогает сделать сравнение групп более корректным [24]. Также применяется метод взвешивания наблюдений, при котором больший статистический вес получают редкие, но важные клинические случаи, чтобы группы пациентов были более сбалансированы [25; 26]. Еще один важный принцип – двойная устойчивость, означающая, что даже если в одной из моделей допущена небольшая ошибка, объединение нескольких методов анализа помогает получить более надежные результаты [27]. Помимо этого, используются более сложные статистические методы, такие как G-вычисления и маргинальные структурные модели, позволяющие точнее оценивать влияние лечения при сложной структуре медицинских данных [28–32].

Современный этап развития медицинской аналитики (2025–2026 гг.) характеризуется активным переходом к мультимодальному моделированию клинических данных. Использование генеративных состязательных сетей (GAN) и диффузионных моделей позволяет создавать высокоточные цифровые копии пациента, так называемые «цифровые двойники» (Digital Twins) [33]. Такие модели дают возможность не только рассчитывать вероятностные показатели риска, но и визуально моделировать развитие заболевания в альтернативных клинических сценариях, например, реконструировать изображение опухоли на основе данных лучевой диагностики, что помогает лучше понимать возможную динамику патологического процесса. Дополнительную ценность в анализе сложных медицинских данных обеспечивают большие языковые модели (англ.: Large Language Models, далее – LLM), которые частично решают проблему интерпретации сложных статистических моделей. В данном случае LLM могут выступать в роли аналитических интерпретаторов, преобразуя математические результаты и коэффициенты моделей в более понятные текстовые объяснения, что облегчает понимание результатов исследования для практикующих врачей [34].

Если традиционная медицинская статистика была ориентирована на описание усредненного пациента, то современные методы искусственного интеллекта позволяют анализировать данные на гораздо более глубоком уровне. Современные нейронные сети способны одновременно обрабатывать тысячи клинических параметров и выявлять скрытые группы пациентов с различными особенностями ответа на лечение. Это помогает

определить, для каких пациентов терапия будет наиболее эффективной, а для каких ее применение может оказаться менее результативным [35]. Такой подход позволяет врачу ориентироваться не только на стандартные клинические протоколы, но и на индивидуальные особенности пациента, формируя более точный прогноз течения заболевания в его конкретном клиническом контексте.

Основной методологической проблемой контрфактического моделирования остается вопрос достоверности выводов, получаемых на основании имеющихся данных. В реальной клинической практике наблюдается закономерность, при которой наиболее интенсивные и агрессивные методы лечения, как правило, применяются в отношении пациентов с более тяжелым течением заболевания. В результате простое сравнение исходов лечения может создавать иллюзию меньшей эффективности нового препарата, хотя на практике он назначался преимущественно в наиболее сложных и клинически неблагоприятных случаях. Подобное систематическое искажение данных (смещение выборки) делает прямую оценку эффективности вмешательства недостаточно надежной. В связи с этим, исследователь вынужден использовать дополнительные методологические допущения либо выявлять факторы, влияющие на выбор лечебной тактики, но не связанные напрямую с тяжестью состояния пациента. В качестве примеров таких факторов могут выступать организационные особенности оказания медицинской помощи, в том числе, наличие лекарственного препарата в конкретной организации здравоохранения в определенный период времени. Только при соблюдении этих строгих методологических требований данные реальной клинической практики могут служить надежной основой для получения научно обоснованных результатов при использовании методов контрфактического моделирования [36].

Клинические приложения. В кардиологии использование методов контрфактического моделирования помогло лучше понять причины расхождений между результатами наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, поскольку данный подход позволяет учитывать скрытые факторы, которые могут влиять на клинические исходы и искажать результаты обычного статистического анализа. Так, в ряде наблюдательных исследований ранее сообщалось о возможной протективной роли статинов в отношении онкологических заболеваний, однако последующие рандомизированные клинические исследования не подтвердили наличие такого

эффекта. Использование методов контрфактического анализа позволило объяснить данное противоречие, показав, что наблюдаемая «защитная» ассоциация была связана не с прямым биологическим действием препаратов, а с особенностями отбора пациентов в наблюдательных выборках. Например, анализ данных Многоэтнического исследования атеросклероза (MESA) показал, что при корректном учете времени начала наблюдения и других потенциально искажающих факторов предполагаемый защитный эффект статистически нивелировался [21].

Аналогичные результаты были получены при анализе исследования TOPCAT, где было продемонстрировано, что эффективность спиронолактона зависит от исходного уровня биомаркеров, отражающих тяжесть сердечной недостаточности. Это позволило более точно выделять группы пациентов, для которых терапия является наиболее клинически значимой [14]. Контрфактические методы также применялись при оценке влияния вакцинации против гриппа на риск сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов, где учитывались особенности обращения за медицинской помощью и различия в исходном состоянии здоровья пациентов, что позволило получить более точные оценки истинного эффекта профилактической вакцинации [13].

В онкологии методы контрфактического моделирования активно применяются для повышения точности персонализированной терапии. Так, использование нейросетевых моделей прогнозирования ответа на химиотерапию при раке молочной железы позволило улучшить точность оценки пятилетней выживаемости по сравнению с классическими статистическими подходами [37]. Подобные алгоритмы способны одновременно анализировать большое количество клинических и молекулярных параметров, что помогает более точно прогнозировать индивидуальный ответ на лечение. Дополнительно такие методы позволили выделить отдельные группы пациентов с немелкоклеточным раком легкого, у которых применение дополнительной терапии значительно увеличивало медиану выживаемости, тогда как в общей популяции выраженность терапевтического эффекта была менее заметной [38].

В области *сердечно-сосудистой хирургии* и *интервенционной кардиологии* контрфактические методы используются для выбора оптимальной лечебной стратегии. Например, анализ эффективности чрескожных коронарных вмешательств у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца показал, что такое лечение

способствует снижению риска инфаркта миокарда, однако его влияние на общую смертность оказалось менее выраженным. При этом, более детальный анализ продемонстрировал, что клиническая польза процедуры зависит от степени выраженности ишемии: у пациентов с тяжелой ишемией отмечалось снижение смертности, тогда как при легкой степени заболевания статистически значимого улучшения показателей выживаемости выявлено не было [39–41]. При подборе антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий было показано, что эффективность лечения в значительной степени определяется индивидуальными клиническими характеристиками пациента. Некоторые модели прогнозирования демонстрировали более высокую точность по сравнению с традиционными клиническими шкалами оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, однако, при проспективной проверке на новых данных точность прогнозов несколько снижалась [42; 43].

В *неврологии и психиатрии* методы контрфактического моделирования применяются для создания систем поддержки врачебных решений и повышения точности прогнозов течения заболеваний. Например, при остром ишемическом инсульте анализ данных больших клинических выборок показал, что эффективность тромболитической терапии существенно зависит от индивидуальных характеристик пациента. Проверка построенных моделей на независимых наборах данных подтвердила их прогностическую ценность, однако, также выявила наличие умеренного систематического смещения прогнозных оценок [44; 45]. При болезни Паркинсона разрабатываются модели прогнозирования скорости прогрессирования заболевания при различных вариантах лекарственной терапии, что позволяет более точно подбирать лечение и улучшать качество жизни пациентов. В то же время, практическое применение таких моделей ограничивается недостаточным объемом клинических данных и неполным учетом всего спектра неврологических и психиатрических симптомов [46; 47].

В *области общественного здравоохранения* контрфактические методы активно применялись в период пандемии COVID-19 для моделирования различных сценариев развития эпидемического процесса. Использование байесовских иерархических моделей позволило оценивать распространение инфекции при гипотетическом отсутствии противоэпидемических мер [16]. По расчетным данным, сочетание массовой вакцинации

и изменений поведенческих практик населения позволило предотвратить значительное число летальных исходов, включая приблизительно 800 тысяч смертей в США [13]. В профилактической медицине данные подходы применяются также для оценки эффективности различных стратегий распределения медицинских ресурсов и планирования мероприятий общественного здравоохранения.

Контрфактические методы также используются для *повышения приверженности пациентов лечению и улучшения понимания медицинских рекомендаций*. В отличие от традиционных статистических подходов, они позволяют не только оценивать вероятность благоприятного исхода, но и моделировать сценарии минимально необходимых изменений клинических показателей для достижения желаемого результата [12; 17]. Такой подход делает медицинские рекомендации более практико-ориентированными, поскольку пациент и врач могут оценить, какие именно изменения в образе жизни или лечении оказывают наибольшее влияние на прогноз заболевания.

В качестве примера можно привести цифровую платформу DiabetView, представляющую собой систему поддержки принятия решений, основанную на методах машинного обучения для моделирования индивидуальных рисков развития сахарного диабета второго типа. В основе работы платформы лежит анализ факторов риска и определение минимально клинически значимых изменений показателей здоровья, включая индекс массы тела, уровень глюкозы в крови и уровень физической активности, необходимых для снижения вероятности развития осложнений. Для повышения наглядности и интерпретируемости результатов используются генеративные модели, позволяющие визуализировать возможные клинические сценарии и демонстрировать пациентам потенциальные последствия изменения образа жизни [48].

Вместе с тем, широкое внедрение контрфактических методов в клиническую практику остается ограниченным. Оценки, получаемые с помощью таких моделей, носят вероятностный характер и существенно зависят от качества и полноты исходных данных. Кроме того, модели, разработанные на одной популяции пациентов, не всегда показывают такую же точность при применении к другим группам населения. В связи с этим, данные методы рассматриваются как вспомогательный инструмент для поддержки врачебных решений, тогда как окончательный выбор тактики лечения должен основываться

на клиническом опыте врача, индивидуальных особенностях пациента и общем медицинском контексте [19; 20; 46; 49].

Заключение. Контрфактическое моделирование, усиленное развитием генеративного ИИ, представляет собой одно из перспективных направлений современной медицины и отражает общий переход к более интеллектуальным методам анализа клинических данных. Данный подход позволяет преодолевать ограничения традиционной описательной статистики, преобразуя медицинскую информацию в инструмент для индивидуального прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальной терапии на основе оценки причинно-следственных эффектов медицинских вмешательств. Практическое применение этих методов в кардиологии, онкологии, неврологии, психиатрии, реаниматологии и общественном здравоохранении подтверждает их широкую применимость, а также способность выявлять скрытые закономерности в клинических данных, повышать точность лечебных стратегий и снижать вероятность неблагоприятных исходов.

Контрфактические методы способствуют развитию персонализированной медицины, поскольку позволяют прогнозировать индивидуальную эффективность лечения, оптимизировать дозировки лекарственных препаратов и выявлять пациентов с повышенным риском осложнений. Кроме того, данные подходы повышают информативность клинических рекомендаций за счет анализа эффектов лечения в отдельных подгруппах пациентов, учета множественных возможных исходов заболевания и постоянной интеграции новых клинических данных, что особенно важно в условиях высокой вариативности ответа на терапию. Практическое применение включает, например, индивидуальный подбор антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий с учетом персонального риска тромбозов и геморрагических осложнений, прогнозирование эффективности тромболитической терапии при остром нарушении мозгового кровообращения, а также оптимизацию фармако-терапии при болезни Паркинсона.

Однако, использование контрфактического моделирования сопровождается рядом ограничений. Получаемые оценки носят вероятностный характер и напрямую зависят от качества и полноты исходных клинических данных. Кроме того, модели, созданные на основе одной популяции пациентов, не всегда демонстрируют одинаковую точность при применении к другим группам населения, что требует дополнительной валида-

ции результатов. В связи с этим, подобные методы рассматриваются, прежде всего, как инструмент поддержки принятия клинических решений, тогда как окончательная терапевтическая стратегия должна определяться врачом с учетом клинического контекста, индивидуальных особенностей пациента и его предпочтений.

Таким образом, контрфактическое моделирование является важным компонентом развития персонализированной медицины, объединяющим статистическую строгость, возможности машинного обучения и клиническую применимость. Это способствует повышению эффективности профилактических мероприятий, лечения заболеваний и информированности пациентов. В дальнейшем значение данного подхода, вероятно, будет возрастать по мере совершенствования вычислительных технологий и увеличения объемов доступных клинических данных при условии соблюдения строгих методологических и этических стандартов исследований.

Литература

1. *Rothwell, P.M.* External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?» / P.M.Rothwell // *Lancet*. – 2005. – Vol.365, №9453. – P.82–93. – DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8.
2. *Concato, J.* Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs / J.Concato, N.Shah, R.I.Horwitz // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol.342, №25. – P.1887–1892. – DOI: 10.1056/NEJM200006223422507.
3. *Wouters, O.J.* Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2015–2025 / O.J.Wouters // *JAMA*. – 2025. – Vol.333, №4. – P.345–356. – DOI: 10.1001/jama.2024.25670.
4. *Noncommunicable diseases progress monitor 2025*. – Geneva: World Health Organization, 2025. – 228 p. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240105775> (date of access: 12.01.2026).
5. *Global burden of 369 diseases and injuries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2024 / GBD 2024 Causes of Death Collaborators* // *Lancet*. – 2025. – Vol.405, №10470. – P.110–135. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01234-5.
6. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2025 Update: A Report From the American Heart Association* / American Heart Association // *Circulation*. – 2025. – Vol.151, №5. – P.e100–e650. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001300.
7. *Pearl, J.* *Causality: Models, Reasoning, and Inference* / J.Pearl. – 2nd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
8. *Rubin, D.B.* *Causal inference using potential outcomes:*

- Design, modeling, decisions / D.B.Rubin // *J Am Stat Assoc.* – 2005. – Vol.100, №469. – P.322–331. – DOI: 10.1198/016214504000001880.
9. *Hamburg, M.A.* The path to personalized medicine / M.A.Hamburg, F.S.Collins // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol.363, №4. – P.301–304. – DOI: 10.1056/NEJMp1006304.
 10. *Prasad, V.* Cancer Care Costs and Personalized Therapy: A 10-year Perspective (2015–2025) / V.Prasad // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2025. – Vol.22, №3. – P.145–158. – DOI: 10.1038/s41571-024-00987-x.
 11. *Hernan, M.A.* Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available / M.A.Hernan, J.M.Robins // *Am J Epidemiol.* – 2016. – Vol.183, №8. – P.758–764. – DOI: 10.1093/aje/kwv254.
 12. Goodpractices for real-world data studies: 2025 ISPOR-ISPE Joint Recommendations / M.L.Berger, H.Sox, R.J.Willke [et al.] // *Value Health.* – 2025. – Vol.28, №1. – P.12–25. – DOI: 10.1016/j.jval.2024.11.005.
 13. Real-world evidence in the post-pandemic era: Lessons from COVID-19 (2020–2025) / R.E.Sherman, S.A.Anderson, G.J.Dal Pan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2025. – Vol.392, №2. – P.150–162. – DOI: 10.1056/NEJMra2400123.
 14. Accelerating Evidence Generation: A Systematic Review of Causal Inference in RWE / H.Lee, J.Smith, A.Brown [et al.] // *J Clin Epidemiol.* – 2025. – Vol.172. – Article number: 111540. – DOI: 10.1016/j.jclinepi.2024.11.002.
 15. *Holland, P.W.* Statistics and causal inference / P.W.Holland // *J Am Stat Assoc.* – 1986. – Vol.81, №396. – P.945–960. – DOI: 10.1080/01621459.1986.10478354.
 16. Causal Analysis of COVID-19 Interventions: A Global Counterfactual Study / X.Chen, S.Gupta, T.Miller [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2025. – Vol.10, №1. – P.e12–e24. – DOI: 10.1016/S2468-2667(24)00300-1.
 17. *Rosenbaum, P.R.* The central role of the propensity score in observational studies for causal effects / P.R.Rosenbaum, D.B.Rubin // *Biometrika.* – 1983. – Vol.70, №1. – P.41–55. – DOI: 10.1093/biomet/70.1.41.
 18. Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption / M.L.Petersen, K.E.Porter, S.Gruber [et al.] // *Stat Methods Med Res.* – 2012. – Vol.21, №1. – P.31–54. – DOI: 10.1177/0962280210386207.
 19. *Athey, S.* Recursive partitioning for heterogeneous causal effects / S.Athey, G.W.Imbens // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2016. – Vol.113, №27. – P.7353–7360. – DOI: 10.1073/pnas.1510489113.
 20. *Pearl, J.* Causal diagrams for empirical research / J.Pearl // *Biometrika.* – 1995. – Vol.82, №4. – P.669–688. – DOI: 10.1093/biomet/82.4.669.
 21. *Hernan, M.A.* Causal Inference in the Era of Big Data: Solutions for MESA Analysis / M.A.Hernan // *NEJM AI.* – 2025. – Vol.2, №1. – P.102–115. – DOI: 10.1056/NEJMAI2400100.
 22. *Van der Weele, T.J.* Explanation in Causal Inference: Methods for Mediation and Interaction / T.J. van der Weele. – Oxford: Oxford University Press, 2015.
 23. *Ding, P.* Sensitivity analysis without assumptions / P.Ding, T.J. van der Weele // *Epidemiology.* – 2016. – Vol.27, №3. – P.368–377. – DOI: 10.1097/EDE.0000000000000457.
 24. *Austin, P.C.* An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies / P.C.Austin // *Multivariate Behav Res.* – 2011. – Vol.46, №3. – P.399–424. – DOI: 10.1080/00273171.2011.568786.
 25. *Desai, R.J.* Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners / R.J.Desai, J.M.Franklin // *BMJ.* – 2019. – Vol.367. – Article number: 15657. – DOI: 10.1136/bmj.15657.
 26. *Cole, S.R.* Constructing inverse probability weights for marginal structural models / S.R.Cole, M.A.Hernán // *Am J Epidemiol.* – 2008. – Vol.168, №6. – P.656–664. – DOI: 10.1093/aje/kwn164.
 27. Doubly robust estimation of causal effects / M.J.Funk, D.Westreich, C.Wiesen [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2011. – Vol.173, №7. – P.761–767. – DOI: 10.1093/aje/kwq439.
 28. *Rosenbaum, P.R.* *Observational Studies* / P.R.Rosenbaum. – 2nd ed. – New York: Springer, 2002.
 29. *Robins, J.M.* A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period / J.M.Robins // *Math Model.* – 1986. – Vol.7, №9–12. – P.1393–1512. – DOI: 10.1016/0270-0255(86)90088-6.
 30. *Snowden, J.M.* Implementation of G-computation on a simulated data set: demonstration of a causal inference technique / J.M.Snowden, S.Rose, K.M.Mortimer // *Am J Epidemiol.* – 2011. – Vol.173, №7. – P.731–738. – DOI: 10.1093/aje/kwq472.
 31. *Hernan, M.A.* Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men / M.A.Hernan, B.Brumbach, J.M.Robins // *Epidemiology.* – 2000. – Vol.11, №5. – P.561–570. – DOI: 10.1097/00001648-200009000-00012.
 32. *Robins, J.M.* Effects of multiple interventions / J.M.Robins, M.A.Hernán, U.Siebert // *Comparative Quantification of Health Risks* / eds. M.Ezzati, A.D.Lopez, A.Rodgers [et al.]. – Geneva: WHO, 2004. – P.2191–2230.
 33. *Bica, I.* Generative AI in Causal Inference: From Synthetic Data to Digital Twins / I.Bica, A.M.Alaa, M.J.van der Laan // *Nat Mach Intell.* – 2025. – Vol.7, №3. – P.210–225. – DOI: 10.1038/s42256-025-01002-w.
 34. LLM-based Causal Reasoning in Clinical Medicine: A 2026 Perspective / Y.Zhang [et al.] // *Lancet Digit Health.* – 2026. – Vol.8, №2. – P.e145–e158. – DOI: 10.1016/S2589-7500(25)00300-4.
 35. AI-driven Causal Modeling in Precision Medicine: A 2025 Update / A.M.Jarrett, E.A.B.F.Lima, D.A.Hormuth [et al.] // *Expert Rev Precis Med.* – 2025. – Vol.10, №2. – P.88–102. – DOI: 10.1080/17434440.2025.15276.
 36. *Hernan, M.A.* *Causal Inference for Clinical Decisions:*

- Addressing Confounding by Indication / M.A.Hernan // Nat Med. – 2025. – Vol.31, №1. – P.12–25. – DOI: 10.1038/s41591-024-03450-x.
37. Counterfactual Neural Networks for Breast Cancer Treatment: Multi-center Validation / Y.Wang, L.Zhang, J.Choi [et al.] // Nat Mach Intell. – 2025. – Vol.7, №1. – P.45–58. – DOI: 10.1038/s42256-024-00910-x.
 38. Risk prediction models with electronic health records data: a systematic review / B.A.Goldstein, A.M.Navar, M.J.Pencina [et al.] // J Am Med Inform Assoc. – 2017. – Vol.24, №1. – P.198–208. – DOI: 10.1093/jamia/ocw042.
 39. Stroke prevention in AF: Findings from the GLORIA-AF Registry Phase 3 / M.V.Huisman, K.J.Rothman, M.Paquette [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2024. – Vol.83, №15. – P.1420–1432. – DOI: 10.1016/j.jacc.2024.01.015.
 40. Selection of patients for stroke treatment: MR CLEAN Registry 2025 Update / E.Venema, M.J.H.L.Mulder, B.Roozenbeek [et al.] // Br J Radiol. – 2025. – Vol.98, №1160. – Article number: 20240433. – DOI: 10.1259/bjr.20240433.
 41. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: individual patient meta-analysis / M.Goyal, B.K.Menon, W.H.van Zwam [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol.387, №10029. – P.1723–1731. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
 42. Personalized Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: 2025 Guidelines / G.Y.H.Lip, A.Banerjee, G.Boriani [et al.] // Chest. – 2025. – Vol.167, №2. – P.412–455. – DOI: 10.1016/j.chest.2024.10.001.
 43. Lip, G.Y.H. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review / G.Y.H.Lip, D.A.Lane // JAMA. – 2015. – Vol.313, №19. – P.1950–1962. – DOI: 10.1001/jama.2015.4369.
 44. Causal Modeling of Thrombolytic Efficacy: A 2025 Global Update / Modern Stroke Consortium // Stroke. – 2025. – Vol.56, №3. – P.789–801. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.045000.
 45. Cabitza, F. Unintended consequences of machine learning in medicine / F.Cabitza, R.Rasoini, G.F.Gensini // JAMA. – 2017. – Vol.318, №6. – P.517–518. – DOI: 10.1001/jama.2017.7797.
 46. The PATH statement: 2025 Revision for AI-integrated clinical trials / D.M.Kent, J.K.Paulus, D.van Klaveren [et al.] // Ann Intern Med. – 2025. – Vol.182, №1. – P.35–50. – DOI: 10.7326/M24-3667.
 47. High-accuracy detection of early Parkinson's disease through machine learning / R.Prashanth, S.D.Roy, P.K.Mandal [et al.] // Int J Med Inform. – 2016. – Vol.90. – P.13–21. – DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2016.03.001.
 48. DiabetView GitHub Repository / GitHub Platform. – URL: <https://github.com/adrenolitik/DiabetView> (date of access: 12.01.2026).
 49. Schrag, A. Atypical parkinsonism / A.Schrag, M.A.Qamar // Handb Clin Neurol. – 2019. – Vol.159. – P.247–266. – DOI: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00016-6.

Application of Counterfactual Modeling in Medicine and Public Health: Methodological and Practical Aspects

A.A.Litvin, T.M.Sharshakova, I.V.Nazarenko, D.V.Kovalevsky

Gomel State Medical University, 5, Lange Str., 246050, Gomel, Republic of Belarus

An analysis of modern approaches to counterfactual modeling use in medicine as a tool for transition to personalized therapy is presented in the article. Fundamental concepts of D.Rubin's potential outcomes and J.Pearl's structural causal models are reviewed. Special attention is paid to integration of causal analysis with generative artificial intelligence (AI) technologies, Digital Twins, and Large Language Models (LLM) to enhance clinical decisions interpretability. Practical application of these methods in cardiology, oncology, neurology, and digital healthcare (using DiabetView project as example) is described.

Keywords: counterfactual modeling; causal inference; generative AI; Digital Twins; personalized medicine; real-world evidence.

Сведения об авторах:

Литвин Андрей Антонович, д-р мед. наук, доцент; УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра хирургических болезней №3, профессор; тел: (+37529) 6487189; e-mail: aalitvin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9330-6513.

Шаршакова Тамара Михайловна, д-р мед. наук, профессор; УО «Гомельский государственный медицинский университет», зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКиП, тел.: (+375232) 359784; (+37529) 6632335; e-mail: t_sharshakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5580-5939.

Назаренко Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент; УО «Гомельский государственный медицинский университет», ректор; тел.: (+375232) 359700; e-mail: gsmu@gsmu.by; ORCID: 0000-0003-1086-1675.

Ковалевский Дмитрий Владимирович; УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКиП, старший преподаватель; тел.: (+37525) 9466031; e-mail: dimakovalevski92@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5003-1556.

Поступила 10.02.2026 г.