

УДК: 615.38:612.357.131+61.002.5

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.35.39.014

## ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОБМЕННОЙ ТРАНСФУЗИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ С ПОМОЩЬЮ ОБЪЯСНИМОГО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА. СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Чорноус Д. В., Борисова Я. В., Линчевский Г. Л., Головки О. К.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет  
имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк,  
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

### Аннотация

Проведен анализ ретроспективного исследования новорожденных с гипербилирубинемией, перенесших ЭТ в течение 30 дней после рождения в период с 2015 по 2020 г. в одной из детских больниц. Для выявления факторов риска использовали как традиционный статистический анализ, так и современный объясняемый искусственный интеллект (ОИИ).

**Цель:** определить факторы риска, связанные с неблагоприятными последствиями при проведении обменной трансфузии (ОТ) при тяжелой неонатальной гипербилирубинемии.

**Результаты:** Всего было включено 188 случаев гипербилирубинемии (ГБ); выявлено 7 основных нежелательных явлений, включая гипергликемию (86,2%), переливание крови после ЭТ (50,5%), гипокальциемию (42,6%), гипонатриемию (42,6%), тромбоцитопению (38,3%), метаболический ацидоз (25,5%) и гипокалиемию (25,5%), и факторы риска их развития. Некоторые новые и интересные результаты были выявлены с помощью ОИИ.

**Выводы:** ОИИ не только показал лучшие результаты в прогнозировании неблагоприятных событий во время ЭТ, но и помог клиницистам глубже понять нелинейные взаимосвязи.

**Ключевые слова:** обменное переливание крови, неблагоприятные события, объяснимый искусственный интеллект, факторы риска

## ASSESSMENT OF ADVERSE EFFECTS DURING EXCHANGE TRANSFUSION FOR THE TREATMENT OF NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA USING EXPLICABLE ARTIFICIAL INTELLIGENCE. STATISTICAL OVERVIEW

Chernous D. V., Borisova Ya. V., Lynchevsky G. L., Golovko O. K.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk  
State Medical University named after M. Gorky," Donetsk, Russian Federation,  
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Neonatology

**Abstract Objective:** To understand the risk factors associated with adverse events during exchange transfusion (ET) in severe neonatal hyperbilirubinemia.

**Study design:** We conducted a retrospective study of infants with hyperbilirubinemia who underwent ET within 30 days of birth from 2015 to 2020 in a

children's hospital. Both traditional statistical analysis and state-of-the-art explainable artificial intelligence (XAI) were used to identify the risk factors.

**Results:** A total of 188 ET cases were included; 7 major adverse events, including hyperglycemia (86.2%), top-up transfusion after ET (50.5%), hypocalcemia (42.6%), hyponatremia (42.6%), thrombocytopenia (38.3%), metabolic acidosis (25.5%), and hypokalemia (25.5%), and their risk factors were identified. Some novel and interesting findings were identified by XAI.

**Conclusions:** XAI not only achieved better performance in predicting adverse events during ET but also helped clinicians to more deeply understand nonlinear relationships and generate actionable knowledge for practice.

**Key words:** *Exchange transfusion, Adverse events, Explainable artificial intelligence, Risk factors*

## ВВЕДЕНИЕ

Желтуха – часто встречающееся состояние у новорожденных. Примерно у 60% доношенных и 80% и недоношенных новорожденных, соответственно, клиническая желтуха проявляется в первую неделю после рождения, но лишь у небольшой части из них (0,02% и 0,16% доношенных и недоношенных новорожденных) развивается тяжелая гипербилирубинемия [1]. При отсутствии эффективного лечения тяжелая гипербилирубинемия новорожденных может привести к неврологическим нарушениям, таким как энцефалопатия, или к летальному исходу [2].

Основными методами лечения билирубиновой энцефалопатии являются фототерапия и обменная трансфузия [3, 4]. Обменное переливание крови — это переливание крови, при котором кровь удаляется и заменяется кровью донора. Хотя в большинстве развитых стран ЭТ стала редким явлением, она остается частой процедурой экстренного спасения при тяжелой неонатальной гипербилирубинемии, особенно во многих развивающихся странах [5, 6]. ОТ эффективна и считается безопасной процедурой, однако она не лишена риска, и смертность варьирует от 0,5 до 3,3%, о чем сообщалось в одном из исследований [7]. Поэтому современные рекомендации по проведению ОТ основаны на балансе между риском энцефалопатии и неблагоприятными событиями, связанными с этой процедурой.

К распространенным нежелательным явлениям во время ОТ относятся гипергликемия, гипокальциемия, тромбоцитопения, гипокалемия или гиперкалиемия, метаболический ацидоз, которые можно контролировать и своевременно корректировать [8]. Хотя некоторые факторы риска этих нежелательных явлений были описаны в ряде исследований [7-10], при традиционном анализе данных были выявлены только факторы риска с линейной зависимостью для этих нежелательных явлений во время ОТ. Потенциальные преимущества новых технологий искусственного интеллекта (ИИ), применяемых в клинике, в последние годы стали захватывающими и глубокими [11]. Это также оказывает значительное влияние на оказание помощи новорожденным [12]. Целью данного исследования была оценка неблагоприятных событий во время ОТ при неонатальной гипербилирубинемии и выявление потенциальных факторов риска этих осложнений на основе современной технологии объяснимого искусственного интеллекта (ОИИ).

Хотя линейные модели исторически были популярны из-за их интерпретируемости, современные сложные модели машинного обучения часто достигают более высокой точности прогнозирования, поскольку они отражают сложные взаимодействия между переменными, а также отмечают нелинейные зависимости [13, 14]. В

дополнение к более высокой производительности современных моделей машинного обучения некоторые объясняющие методы искусственного интеллекта, такие как SHAP (SHapley Additive exPlanations), могут лучше продемонстрировать нелинейные взаимосвязи (например, U-образные) [15, 16], а новые взаимосвязи, обнаруженные моделью, даже более ценны, чем применение самой модели [17]. В частности, обнаружение новых взаимосвязей может помочь медицинским работникам контролировать некоторые избегаемые риски или заранее подготовиться к определенным неизбежным рискам.

#### ПРЕДМЕТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы медицинские карты новорожденных, которым проводились обменные трансфузии для лечения тяжелой гипербилирубинемии в отделениях новорожденных детской больницы (Zhejiang University School of Medicine) в течение шести лет (с января 2015 г. по декабрь 2020 г.). Показания к ОТ и метод ОТ соответствовали китайским клиническим рекомендациям [18], в соответствии с которыми проводился двойной объемный обмен (150-160 мл/кг) в течение примерно 90-120 мин. Во время ОТ проводился мониторинг газов крови, глюкозы крови, электролитов, кальция крови и количества клеток крови. Характеристики пациента: пол, срок беременности, способ родов, оценка по шкале Апгар при рождении, вес при рождении, вес при поступлении, возраст при поступлении, группа крови родителей и ребенка, режим питания до ОТ, артерия и вена, используемые для ОТ, соответствующие лабораторные исследования: прямой билирубин (DBIL), непрямой билирубин (IBIL) и общий билирубин (TBIL), кальций, глюкоза, натрий, калий, лейкоциты, гемоглобин, pH, HCO<sub>3</sub>, собирали в разные моменты времени до, во время и после ОТ.

В основу определения неблагоприятных событий положено

определение ВОЗ: "неожиданный и нежелательный инцидент, непосредственно связанный с уходом или услугами, предоставляемыми пациенту" [19], неблагоприятные события во время ОТ определялись по следующим количественным критериям, которые выходили за пределы нормального диапазона для новорожденных. Гипергликемия возникала при содержании глюкозы в сыворотке крови  $> 7,2$  ммоль/л, метаболический ацидоз - при HCO<sub>3</sub>  $< 18$  ммоль/л, гиперкалиемия - при содержании калия в сыворотке крови  $\geq 5,5$  ммоль/л, гипокалиемия - при содержании калия в сыворотке крови  $< 3,0$  ммоль/л, гипокальциемия - при содержании кальция в сыворотке крови  $< 0,9$  ммоль/л, тромбоцитопения, если количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$ /л, гипонатриемия, если натрий в сыворотке крови  $< 135$  ммоль/л, цианоз, если SpO<sub>2</sub>  $< 90\%$ , и доза трансфузии, если снижение гемоглобина соответствовало клиническим показаниям к трансфузии. Мониторинг всех показателей во время ОТ проводился в соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в Китае.

Новорожденные были разделены на группы в соответствии с наличием/отсутствием специфических нежелательных явлений во время ОТ. Непрерывные переменные (такие как возраст и вес) пациентов были представлены как среднее  $\pm$  SD и сравнивались с помощью U-теста Манна-Уитни. Категориальные переменные (например, пол) представлялись в виде количества (процентов) и сравнивались с помощью теста хи-квадрат. Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ .

Несколько широко распространенных методов машинного обучения, таких как Random Forest, XGBoost, логистическая регрессия, Gaussian naïve Bayes и K-neighbors, были использованы для обучения модели машинного обучения на 70% данных и тестирования их на резервных 30% данных, которые были разделены

случайным образом. Эти пять моделей машинного обучения были взяты из пакета scikit-learn Python. Random Forest и XGBoost - алгоритмы на основе дерева решений. Логистическая регрессия - широко распространенный алгоритм контролируемого обучения, использующий логистические функции для прогнозирования вероятности бинарного исхода. Гауссовский байес - классификатор, основанный на теореме Байеса. K-соседи - это непараметрический классификатор, использующий метод контролируемого обучения, в котором для классификации или прогнозирования группировки отдельных точек данных используется близость.

В данном исследовании модель, показавшая наилучшие результаты, была усовершенствована с помощью метода интерпретации SHAP, который представляет собой теоретико-игровой подход для объяснения вывода любой модели машинного обучения путем вычисления каждого признака для предсказания. При этом вычисляются точные значения SHAP для каждого признака. Значения SHAP аддитивны, они суммируются с выходом модели. Они также последовательны, то есть признаки, которые однозначно более важны, гарантированно будут иметь более высокое значение SHAP. Таким образом, значения SHAP являются последовательным и точным расчетом вклада каждого признака в прогноз модели. Сайт SHAP для алгоритмов на основе дерева решений (таких как Random Forest, XGBoost), называемый TreeExplainer, также расширяет локальные объяснения для непосредственного отражения парных взаимодействий. В данном исследовании более высокие значения SHAP означают большой вклад в риск неблагоприятных событий. Эта объясняемая модель машинного обучения помогает врачам понять факторы риска для одного прогноза, для одной переменной и для всего набора данных на разных уровнях с помощью подходов визуализации. Эти объяснения

способны генерировать знания, пригодные для практического применения человеком, для улучшения клинических исходов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании у 185 новорожденных было проведено 188 обменных трансфузий, что отражено в табл. 1. Среди них 112 (59,6%) были мужского пола. В целом 34 (18,1%) новорожденных были недоношенными, а средний гестационный возраст составил  $37,93 \pm 1,63$  недели. Средний возраст при поступлении составил  $6,42 \pm 3,97$  дня, а обменное переливание было проведено через  $6,63 \pm 3,40$  ч после поступления. Из 188 случаев несовместимость по АВО была выявлена у 65 младенцев (34,6%), по резус-фактору - у 21 (11,2%), по G6PD - у 30 (16,0%), по MN - у 1 (0,5%), что является еще одной несовместимостью антигенов, которая встречается крайне редко. Билирубиновая энцефалопатия была диагностирована в 63 (33,5%) случаях, сепсис - в 22 (11,7%), анемия - в 15 (8%), НЭК (некротизирующий энтероколит) и гнойный менингит - в 2 (1,1%). Среди всех случаев у 185 (98,4%) наблюдались различные нежелательные явления, наиболее частыми из которых были гипергликемия (86,2%), затем анемия, потребовавшая дополнительного переливания крови после ОТ (50,5%), гипокальциемия (42,6%), гипонатриемия (42,6%), тромбоцитопения (38,3%), ацидоз (25,5%), гипокалиемия (25,5%), гиперкалемия (3,2%), судороги (2,7%) и цианоз (2,7%). Учитывая объем выборки, в данном исследовании были рассмотрены только 7 наиболее часто встречающихся нежелательных явлений.

Переменные, имеющие значимые различия между пациентами с 7 распространенными нежелательными явлениями во время ОТ и без них, представлены в табл. 2. Обратите внимание, что непосредственно связанные с этими побочными явлениями переменные, такие как уровень глюкозы крови при гипергликемии и уровень кальция сыворотки крови при

гипокальциемии, в данной таблице не приведены. Младший возраст является общим фактором риска этих нежелательных явлений, и существуют значительные различия между младенцами с тромбоцитопенией, гипокалиемией, дозированной трансфузией и гипокальциемией. Однако у доношенных и недоношенных новорожденных существенных различий по этим нежелательным явлениям не выявлено. У новорожденных женского пола чаще встречается гипокалиемия. Грудное вскармливание может снизить риск развития гипокалиемии и гипокальциемии. Отказ от кормления является фактором риска развития метаболического ацидоза и гипокальциемии. Вскармливание молочной смесью повышает риск развития гипокальциемии. Также не было отмечено существенной разницы в способе

родоразрешения и баллах по шкале Апгар в отношении нежелательных явлений во время ОТ. Различные этиологии гипербилирубинемии имеют разный риск развития различных побочных реакций. Несовместимость по системе АВО ассоциируется с более высоким риском метаболического ацидоза, но меньшим риском гипергликемии и гипонатриемии. Rh-несовместимость ассоциируется с повышенным риском гипокальциемии. Дефицит G6PD снижает риск гипокальциемии и гипокалиемии. Необходимо отметить - ОТ через бедренную артерию повышает риск развития гипокальциемии, в то время как ОТ через подмышечную артерию, бедренную вену и подколенную вену снижает риск развития гипергликемии, гипонатриемии и гипокалиемии.

Таблица 1

## Исходные демографические данные

Характеристика	Значение
Общее количество ОТ	188
Мужской пол	112 (59,6%)
Гестационный возраст (недели)	37,93 ± 1,63
Преждевременные роды	34 (18,1%)
Роды путем кесарева сечения	66 (35,1%)
Оценка по шкале Апгар	9,88 ± 0,48
Масса тела при рождении (г)	3201,30 ± 429,75
Вес при поступлении (г)	3036,97 ± 430,53
Возраст при поступлении (дни)	6,42 ± 3,97
Продолжительность пребывания	9,31 ± 3,93
<b>Этиология</b>	
Неизвестная	96 (51,1%)
Несовместимость по системе АВО	65 (34,6%)
Дефицит G6PD	30 (16,0%)
Rh-несовместимость	21 (11,2%)
Несовместимость MN	1 (0,5%)
<b>Другой диагноз</b>	
Билирубиновая энцефалопатия	63 (33,5%)
Сепсис	22 (11,7%)
Анемия	15 (8%)
Некротизирующий энтероколит	2 (1,1%)
Гнойный менингит	2 (1,1%)
<b>Обменная трансфузия (ОТ)</b>	
Объем ЭТ (мл)	495,27 ± 78,59
Время ЭТ (минуты)	96,77 ± 18,82
TSB перед ЭТ	388,70 ± 107,66

<i>Продолжение таблицы 1</i>	
TSB во время ЭТ	253,41 ± 80,29
TSB после ЭТ	198,75 ± 62,13
TSB через 1 день после ЭТ	220,60 ± 58,95
Скорость обмена билирубина	0,48 ± 0,10
<b>Нежелательные явления во время ЭТ</b>	
Гипергликемия	162 (86,2%)
Требуется дополнительная трансфузия после ЭТ	95 (50,5%)
Гипокальциемия	80 (42,6%)
Гипонатриемия	80 (42,6%)
Тромбоцитопения	72 (38,3%)
Метаболический ацидоз	48 (25,5%)
Гипокалиемия	48 (25,5%)
Гиперкалиемия	6 (3,2%)
Судорги	5 (2,7%)

Среди пяти моделей машинного обучения наилучшие результаты в задачах предсказания 7 неблагоприятных событий показала модель XGBoost (подробная информация приведена в дополнительных таблицах S1 и S2). XGBoost расшифровывается как "Extreme Gradient Boosting" и представляет собой масштабируемую, распределенную модель машинного обучения с градиентным усилением дерева решений (GBDT), которая быстро и точно решает многие задачи науки о данных [20]. XGBoost широко используется специалистами в области машинного обучения для создания передовых решений в области науки о данных и доминирует над структурированными или табличными наборами данных в задачах классификации и регрессионного прогнозирования.

С помощью SHAP на рис. 1a-g показаны 10 лучших признаков (ранжированных от наиболее до наименее важных), способствовавших возникновению 7 неблагоприятных событий.

Каждая точка в каждом признаке соответствует отдельному случаю в наборе данных. Положение точки на горизонтальной оси указывает на влияние признака (значение SHAP, в данном

исследовании более высокие значения SHAP означают большой вклад в риск неблагоприятного события) на прогноз модели, а цвет точки отражает значение признака для данного случая (красный - более значимые, синий - менее). Толщина линии, состоящей из отдельных точек, определяется количеством примеров с данным значением. Отрицательное значение SHAP (вытянутое влево) свидетельствует о снижении риска неблагоприятных событий, положительное (вытянутое вправо) - о повышении риска неблагоприятных событий. Неудивительно, что все показатели, непосредственно связанные с неблагоприятными событиями (например, уровень глюкозы крови перед ОТ и гипергликемия), играли наиболее важную роль в прогностических моделях для каждого неблагоприятного события. Помимо переменных, имеющих статистически значимые, в интерпретируемой модели ИИ был выявлен ряд нелинейных взаимосвязей, которые помогут клиническому персоналу глубже понять эти риски. Подробные взаимосвязи 10 лучших признаков, выявленных с помощью ОИИ, представлены на дополнительных рисунках.

Таблица 2

Сравнение переменных с наличием и отсутствием неблагоприятных событий при обменной трансфузии

Неблагоприятное событие	Переменные	Нет	Да	Значение P	
<b>Гипергликемия 162 (86,2%)</b>	Несовместимость по системе АВО	15 (57,7%)	50 (30,9%)	0,014	
	Время ОТ	104,88 ± 20,81	95,47 ± 18,22	0,017	
	ОТ артерия аксиллярная	5(19,2%)	5 (3,1%)	0,003	
	Калий в сыворотке крови	3,87 ± 0,39	3,65 ± 0,53	0,046	
<b>Дополнительное переливание крови после от 95 (50,5%)</b>	Церебральное кровоизлияние	1(3,8%)	42(25,9%)	0,025	
	Возраст поступления	7,00 ± 4,04	5,85 ± 3,83	0,046	
	Этиология не установлена	57(61,3%)	39(41,1%)	0,009	
	IVIL при поступлении	431,34 ± 99,24	394,97 ± 113,56	0,021	
	ТВILbga при поступлении	528,25 ± 111,54	465,65 ± 122,34	< 0,001	
	ТВILbga перед ОТ	407,01 ± 107,13	370,78 ± 105,68	0,021	
	Гемоглобин	142,83 ± 33,67	121,18 ± 29,40	< 0,001	
	<b>Гипокальциемия 80 (42,6%)</b>	Возраст поступления	7,51 ± 3,64	4,94 ± 3,93	< 0,001
		Грудное вскармливание	76(70,4%)	37(46,2%)	0,001
		Кормление молочными смесями	9(8,3%)	21(26,2%)	0,002
Отсутствие питания		0(0,0%)	7(8,8%)	0,006	
Несовместимость RH		3(2,8%)	18(22,5%)	< 0,001	
Дефицит G6PD		25(23,1%)	5(6,2%)	0,003	
Этиология не установлена		64(59,3%)	32(40,0%)	0,014	
Время ОТ		99,31 ± 19,56	93,35 ± 17,32	0,032	
Скорость ОТ		5,09 ± 0,93	5,44 ± 1,02	0,014	
Бедренная артерия ОТ		21(19,4%)	29(36,2)	0,016	
	ТВILbga при поступлении	528,69 ± 95,60	453,31 ± 137,64	< 0,001	
	ТВILbga перед ОТ	409,50 ± 103,33	360,62 ± 107,63	0,002	
	Бикарбонат сыворотки крови	21,83 ± 2,60	20,64 ± 2,71	0,003	

<i>Продолжение таблицы 2</i>				
	Количество лейкоцитов	12,97 ± 4,77	17,01 ± 10,59	0,001
<b>Гипонатриемия 80 (42.6%)</b>	Несовместимость по системе АВО	45(41,7%)	20(25,0%)	0,026
	Бедренная вена ОТ	21(19,4%)	5(6,2%)	0,017
	Скорость обмена билирубина	046 ± 0,11	0,51 ± 0,08	0,004
<b>Тромбоцитопения 72 (38.3%)</b>	Возраст поступления	6,93 ± 4,14	5,58 ± 3,55	0,023
	ТВІL при поступлении	453,56 ± 119,07	403,52 ± 102,60	0,004
	ТВІLbga Перед ОТ	404,76 ± 109,88	362,83 ± 99,35	0,009
	Гемоглобин	137,72 ± 32,73	122,49 ± 32,29	0,002
<b>Метаболический ацидоз 48 (25.5%)</b>	Беременность	G2(34,8%); G3(15,6%)	G2(13,3%); G3(31,1%)	0,021
	Не кормить	2 (1,4%)	5 (10,4%)	0,017
	Несовместимость по системе АВО	40(28,6%)	25(52,1%)	0,005
	Кальций сыворотки крови	1,17 ± 0,12	1,13 ± 0,11	0,025
	Количество лейкоцитов	13,98 ± 6,92	16,75 ± 10,43	0,039
<b>Гипокалиемия 48 (25.5%)</b>	Пол (женский)	50(35,7%)	26(54,2%)	0,038
	Возраст поступления	7,00 ± 3,98	4,73 ± 3,42	0,001
	Грудное вскармливание	91(65,0%)	22(45,8%)	0,030
	Дефицит G6PD	28(20,0%)	2(4,2%)	0,018
	Попliteальная вена ОТ	20(14,5%)	0(0,0%)	0,010
	ТВІLbga перед ОТ	398,06 ± 105,39	361,42 ± 110,65	0,042
	Кальций сыворотки крови	1,18 ± 0,11	1,11 ± 0,14	0,001

a - переменная с подстрочным индексом bga указывает на то, что переменная измерялась с помощью анализатора газов крови, чтобы отличить ее от биохимических показателей

Для статистического анализа и ОИИ показали, что высокий уровень глюкозы в крови перед ОТ, несовместимость по АВО, время ОТ и содержание калия в сыворотке крови являются важными факторами риска. ОИИ также показал, что количество тромбоцитов и объем ОТ

являются факторами риска развития гипергликемии. На рис. 2a-b эти две переменные демонстрируют нелинейную зависимость и взаимодействие с другой связанной переменной. Как большие, так и малые объемы ЭТ увеличивают риск гипергликемии. Только небольшой

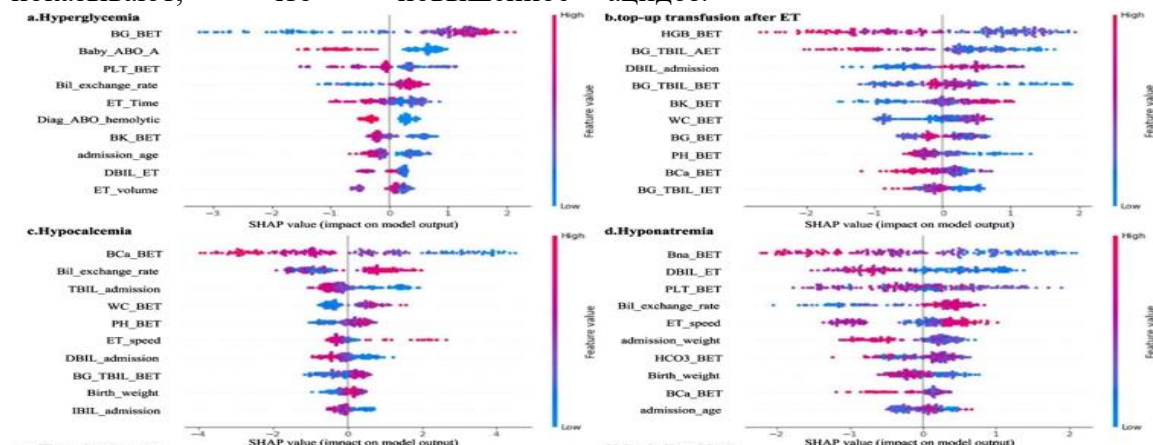


диапазон -около 500 мл - снижает риск. Неожиданно низкое количество тромбоцитов, особенно при более низком уровне глюкозы в крови, коррелирует с более высоким риском гипергликемии. Однако более высокое количество тромбоцитов при более низком уровне глюкозы в крови может снизить риск.

В отношении донорской трансфузии после ОТ статистический анализ показал только, что более низкие IBIL и TBIL способствуют этому неблагоприятному событию, но ОИИ выявил, что более высокий DBIL у младенцев и более низкий TBIL способствуют этому неблагоприятному событию.

Хотя между различными режимами кормления и при наличии гиперкальциемией и без нее имелись существенные различия, ОИИ не включил их в число значимых факторов прогноза гипокальциемии. При традиционном статистическом анализе основное внимание уделялось короткому времени ОТ и более высокой скорости ОТ, в то время как ОИИ показал, что скорость обмена билирубина при ОТ > 0,5 является более важным фактором риска гипокальциемии, как показано на рис. 3а. Риск гипокальциемии первоначально снижается с увеличением скорости ОТ, но значительно возрастает, когда скорость ОТ превышает 6,3 мл/мин, как показано на рис. 3б. Как ОИИ, так и традиционный анализ показывают, что повышенное

количество лейкоцитов является фактором риска развития гипокальциемии. ОИИ также выявил связь между рН крови и гиперкальциемией. За исключением скорости обмена билирубина среди 3 рисков, выявленных статистическим анализом для гипонатриемии, ОИИ показал более сложные взаимосвязи между переменными и гипонатриемией, такие как скачкообразное изменение паттерна при количестве тромбоцитов около  $300 \times 10^9/л$ . HCO<sub>3</sub> также показала обратную U-образную зависимость от гипонатриемии. Кроме снижения гемоглобина, выявленного с помощью статистического анализа, тромбоцитопения способствует повышению бикарбоната сыворотки крови, повышение уровня калия в сыворотке крови, повышение уровня лейкоцитов и снижение уровня кальция в сыворотке крови по данным ОИИ. Была выявлена неожиданная зависимость между метаболическим ацидозом и временем ожидания ОТ после поступления, как показано на рис. 4а. По-видимому, проведение ОТ через 5 ч после поступления позволит контролировать возникновение ацидоза. С более высоким риском развития ацидоза во время ЭТ была связана третья степень тяжести (рис. 4б). По исходным данным, в этой когорте 40% новорожденных с третьей беременностью против 11% со второй беременностью имели метаболический ацидоз.



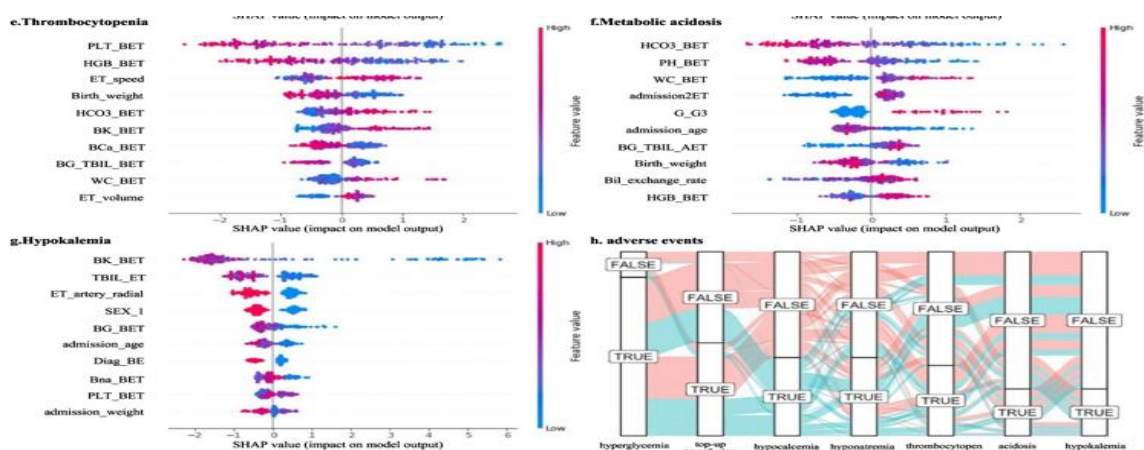


Рисунок 1 – 10 наиболее важных переменных, определенных по ОИИ для 7 неблагоприятных событий во время ЭТ при гипербилирубинемии у новорожденных. а гипергликемия; б переливание крови после ЭТ; с гипокальциемия; д гипонатриемия; е тромбоцитопения; ф метаболический ацидоз; г гипокалиемия; h аллювиальная диаграмма среди этих неблагоприятных событий. Младенцы с гипокальциемией и без нее представлены разными цветами

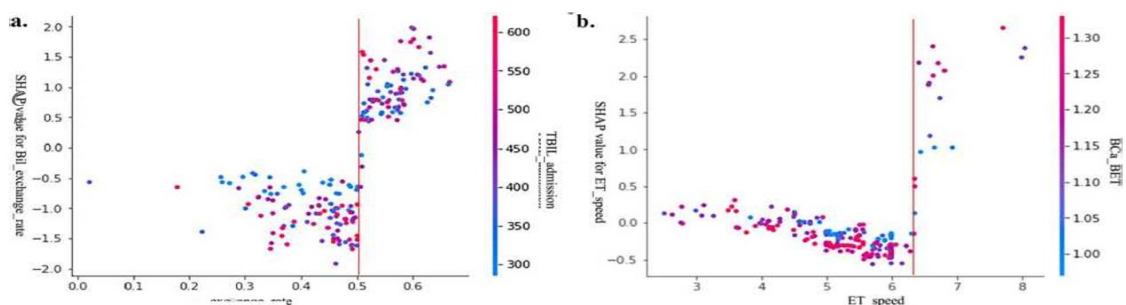


Рисунок 2 – Два нелинейных фактора риска развития гипергликемии во время ЭТ, выявленные с помощью объясняемого искусственного интеллекта. а объем ЭТ с зависимостью в виде ямы; б низкий уровень глюкозы в крови у младенцев с низким уровнем тромбоцитов - фактор риска развития гипергликемии. Случаи окрашены в соответствии со значением переменной взаимодействия, показанной

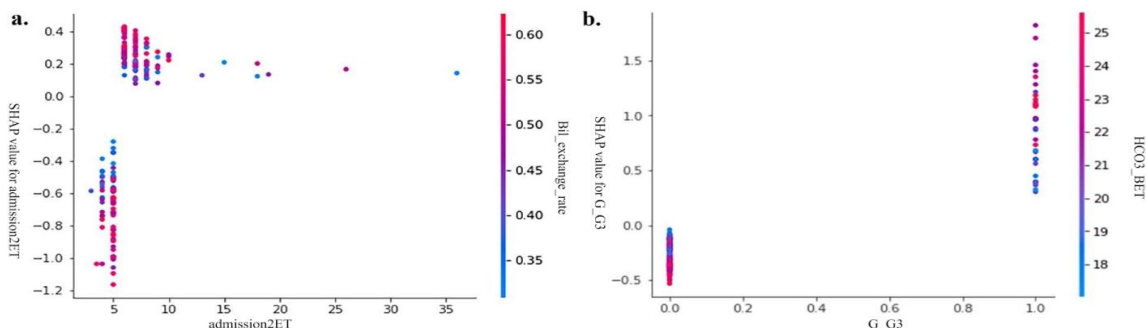


Рисунок 3 – Два фактора риска, для которых ХАИ обеспечивает четкий порог (красная линия) для контроля риска на практике. а Показатель обмена билирубина < 0,5 может эффективно снизить риск гипокальциемии; б контроль скорости ЭТ до менее 6,3 мл/мин также может снизить риск гипокальциемии

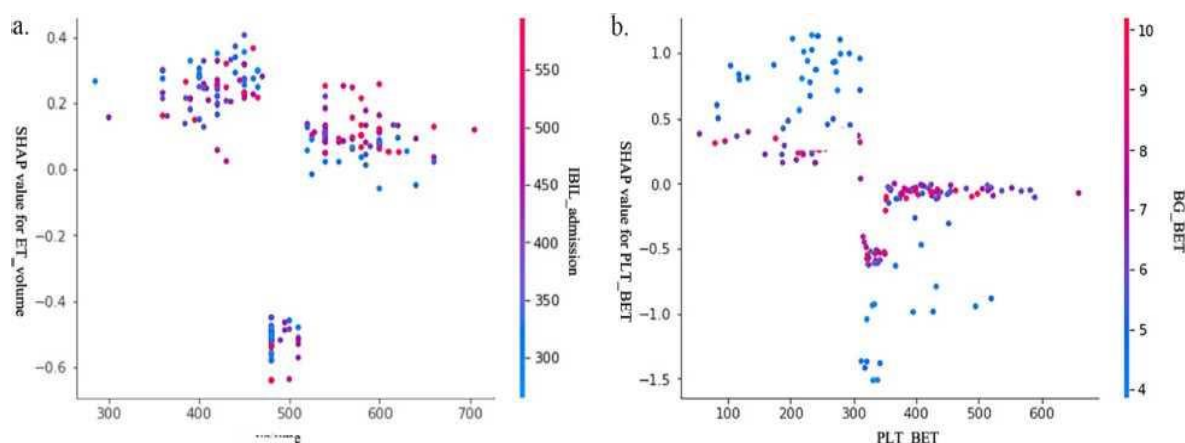


Рисунок 4 – Два неожиданных фактора риска развития метаболического ацидоза. **а** Время ожидания ЭТ, по-видимому, связано с метаболическим ацидозом. **б** Третья беременность имеет более высокий риск совпадения с метаболическим ацидозом во время ЭТ

## ВЫВОДЫ

С развитием медицины в области методов профилактики эритроblastоза и широким распространением фототерапии количество проводимых ОТ снизилось [21, 22]. Следствием этого является то, что клинический опыт выполнения данной процедуры очень мал несмотря на то, что во многих экстренных случаях она является необходимым мероприятием для спасения жизни [23]. Это также затрудняет точный учет случаев ОТ в клинике. Число случаев в данном исследовании ( $n = 188$ ) невелико, но это все же самая большая когорта из всех опубликованных за последние годы [7-10]. Для моделей машинного обучения размер обучающей выборки имеет решающее значение. В данном исследовании среднее значение AUC XGBoost составило 0,71, что не является идеальным показателем из-за ограниченного объема обучающих данных. Однако полученные результаты значительно лучше, чем у широко используемой модели логистической регрессии. Таким образом, мы считаем, что дополнительные знания могут быть получены при углубленном объяснении такой модели с помощью SHAP.

Обменная трансфузия, как особый вид переливания крови, может иметь как возможные неблагоприятные события, присущие обычной трансфузии, так и свои специфические неблагоприятные события, особенно при проведении ее у новорожденных. Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой частоте неблагоприятных событий, связанных с ОТ при гипербилирубинемии новорожденных.

Большинство из них являются бессимптомными, преходящими и поддающимися лечению лабораторными отклонениями. Игнорировать эти побочные явления - несерьезно, поскольку эти лабораторные отклонения могут привести к таким тяжелым осложнениям, как остановка сердца и судороги [24]. Вопрос о том, в какой степени можно предотвратить неблагоприятные события, связанные с ОТ, является спорным [25]. Данное исследование показало, что объясняющий искусственный интеллект не только обеспечивает более высокую эффективность, но и может помочь врачам глубже понять нелинейные взаимосвязи между различными клиническими показателями и неблагоприятными событиями, связанными с ОТ.

В данном исследовании мы объединили высокоточные ML-модели и современные методы локального объяснения, что позволило систематически изучать риски неблагоприятных событий во время ОТ. В данном исследовании высокая точность необходима, но недостаточна; объяснение моделей также важно для построения гипотез. ОИИ неоднократно выявлял ряд факторов риска, которые также были определены с помощью традиционных статистических моделей [7-10]. Однако некоторые факторы не показали существенных различий при традиционном статистическом анализе, например, выявленное с помощью ОИИ повышение прямого билирубина увеличивало риск повторной трансфузии после ОТ. Этот результат также подтверждается результатами базового исследования, в котором было показано, что прямой билирубин провоцирует развитие анемии [26]. Поскольку прямой билирубин и общий билирубин оказывают противоположное влияние на риск повторной трансфузии, соотношение прямого и общего билирубина может быть использовано в качестве более значимого показателя связанного с этим риска.

Четкий порог, а не традиционная корреляция, в большей степени способствует получению действенных клинических знаний для эффективного контроля рисков. ОИИ, который может представлять четкий порог, как показано на рис. 3, дает еще одно преимущество при использовании его для анализа клинических данных. Знания о том, как контролировать скорость ОТ, чтобы она не превышала 6,3 мл/мин является четким, однозначным и применимым для клиницистов, в отличие от традиционного анализа только одного коэффициента корреляции.

ОИИ может выявить некоторые новые взаимосвязи, которые могут быть пропущены при традиционном статистическом анализе из-за нелинейных связей или простого дисбаланса распределений. Такие новые связи должны

вдохновить исследователей на их дальнейшее изучение. Многие из этих связей показаны на дополнительных рисунках.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, для построения ИИ-модели использовалось ограниченное число случаев, и общая производительность модели не очень высока. Поэтому в будущем необходимо проводить обучение и валидацию на внешних данных.

#### СОКРАЩЕНИЯ

ОТ: Обменная трансфузия; ОИИ: объяснимый искусственный интеллект; SHAP: Аддитивные объяснения SHapley; TBIL: общий билирубин; IBIL: непрямой билирубин; DBIL: Прямой билирубин; G6PD: Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watchko JF, Maisels MJ. Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. *J Perinatol.* 2022;2022:1–7. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01330-8>.
2. Brites D, Fernandes A, Falcão AS, Gordo AC, Silva RF, Brito MA. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2009 Feb;29 Suppl 1:S8-13. doi: 10.1038/jp.2008.214. PMID: 19177063.
3. Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol.* 2011 Jun;35(3):175-84. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.013. PMID: 21641492.
4. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Jun;11(3):214-24. doi: 10.1016/j.siny.2006.02.002. PMID: 16603425.
5. Owa JA, Ogunlesi TA. Why we are still doing so many exchange blood transfusion for neonatal jaundice in Nigeria. *World J Pediatr.* 2009 Feb;5(1):51-5. doi: 10.1007/s12519-009-0009-2. Epub 2009 Jan

27. Erratum in: *World J Pediatr.* 2009 May;5(2):88. Ogunlesi, Titus A [corrected to Ogunlesi, Tinuade A]. PMID: 19172333.
6. Zahed Pasha Y, Alizadeh-Tabari S, Zahed Pasha E, Zamani M. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020 Oct;16(5):480-493. doi: 10.1007/s12519-020-00339-3. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052364.
7. Sabzehei M K, Basiri B, Shokouhi M, Torabian S. Complications of Exchange Transfusion in Hospitalized Neonates in Two Neonatal Centers in Hamadan, A Five-Year Experience. *J Compr Ped.* 2015;6(2):e20587. <https://doi.org/10.17795/compred-20587>.
8. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr.* 2004 May;144(5):626-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.054. PMID: 15126997.
9. Chacham S, Kumar J, Dutta S, Kumar P. Adverse events following blood exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A prospective study. *J Clin Neonatol.* 2019;8:79. DOI:10.4103/jcn.JCN\_96\_18.
10. Behjati Sh, Sagheb S, Aryasepehr S, Yaghmai B. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 2009 Jan;76(1):83-5. doi: 10.1007/s12098-009-0033-1. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19391007.
11. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1347-1358. doi: 10.1056/NEJMra1814259. PMID: 30943338.
12. McAdams RM, Kaur R, Sun Y, Bindra H, Cho SJ, Singh H. Predicting clinical outcomes using artificial intelligence and machine learning in neonatal intensive care units: a systematic review. *J Perinatol.* 2022 Dec;42(12):1561-1575. doi: 10.1038/s41372-022-01392-8. Epub 2022 May 13. PMID: 35562414.
13. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, Moreira AL, Razavian N, Tsirigou A. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1559-1567. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224757; PMCID: PMC9847512.
14. Tomašev, N., Harris, N., Baur, S. et al. Use of deep learning to develop continuous-risk models for adverse event prediction from electronic health records. *Nat Protoc* 16, 2765–2787 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00513-5>.
15. Zhang K, Zhang Y, Wang M. A unified approach to interpreting model predictions. *Scott. Nips.* 2012;16:426–30.
16. Lundberg SM, Erion G, Chen H, DeGrave A, Prutkin JM, Nair B, Katz R, Himmelfarb J, Bansal N, Lee SI. From Local Explanations to Global Understanding with Explainable AI for Trees. *Nat Mach Intell.* 2020 Jan;2(1):56-67. doi: 10.1038/s42256-019-0138-9. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32607472; PMCID: PMC7326367.
17. Hu Y, Gong X, Shu L, Zeng X, Duan H, Luo Q, Zhang B, Ji Y, Wang X, Shu Q, Li H. Understanding risk factors for postoperative mortality in neonates based on explainable machine learning technology. *J Pediatr Surg.* 2021 Dec;56(12):2165-2171. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.057. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33863558.
18. Subspecialty Group of Neonatology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. [The experts consensus on the management of neonatal hyperbilirubinemia]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014 Oct;52(10):745-8. Chinese. PMID: 25537539.
19. World Alliance For Patient Safety Drafting Group; Sherman H, Castro G, Fletcher M; World Alliance for Patient Safety; Hatlie M, Hibbert P, Jakob R, Koss R, Lewalle P, Loeb J, Perneger T, Runciman W, Thomson R, Van Der Schaaf T, Virtanen M. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. *Int J Qual Health Care.* 2009 Feb;21(1):2-8. doi: 10.1093/intqhc/mzn054. PMID: 19147595; PMCID: PMC2638753.

20. Peter Gachoki, Moses Mburu, Moses Muraya. Predictive Modelling of Benign and Malignant Tumors Using Binary Logistic, Support Vector Machine and Extreme Gradient Boosting Models. *American Journal of Applied Mathematics and Statistics*. 2019; 7(6):196-204. doi: 10.12691/ajams-7-6-2.

21. Zhang M, He Y, Tang J, Dong W, Zhang Y, Zhang B, Wan H, Deng Q, Guan L, Xia B, Chen Z, Ge M, Zhao J, Li W, Pei J, Qu Y, Mu D. Intensive phototherapy vs. exchange transfusion for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a multicenter retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Feb 15;135(5):598-605. doi: 10.1097/CM9.0000000000001962. PMID: 35274627; PMCID: PMC8920423.

22. Arnolda, G., Thein, A.A., Trevisanuto, D. et al. Evaluation of a simple intervention to reduce exchange transfusion rates among inborn and outborn neonates in Myanmar, comparing pre- and post-intervention rates. *BMC Pediatr* 15, 216 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0530-5>.

23. Falciglia HS. Past and present in neonatal exchange transfusion. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Apr;114(2):191-2. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.eng.191. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27079400.

24. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivily C, Glenn M, Jones L, Kpa M, McMannen T, Reyes I, Zimmerman KO, Clark RH, Greenberg RG. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2020 Oct;40(10):1506-1512. doi: 10.1038/s41372-020-0642-0. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152492; PMCID: PMC8021453.

25. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*. 1997 May;99(5):E7. doi: 10.1542/peds.99.5.e7. PMID: 9113964.

26. Lang E, Gatidis S, Freise NF, Bock H, Kubitz R, Lauermaann C, et al. Conjugated bilirubin triggers anemia by inducing erythrocyte death. *Hepatology*. 2015;61:275–84. DOI:10.1002/hep.27338.

27. Zhu, S., Zhou, L., Feng, Y. et al. Understanding the risk factors for adverse events during exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia using explainable artificial intelligence. *BMC Pediatr* 22, 567 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03615-5>.

#### REFERENCES

1. Watchko JF, Maisels MJ. Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. *J Perinatol*. 2022;2022:1–7. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01330-8>.

2. Brites D, Fernandes A, Falcão AS, Gordo AC, Silva RF, Brito MA. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009 Feb;29 Suppl 1:S8-13. doi: 10.1038/jp.2008.214. PMID: 19177063.

3. Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol*. 2011 Jun;35(3):175-84. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.013. PMID: 21641492.

4. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Jun;11(3):214-24. doi: 10.1016/j.siny.2006.02.002. PMID: 16603425.

5. Owa JA, Ogunlesi TA. Why we are still doing so many exchange blood transfusion for neonatal jaundice in Nigeria. *World J Pediatr*. 2009 Feb;5(1):51-5. doi: 10.1007/s12519-009-0009-2. Epub 2009 Jan 27. Erratum in: *World J Pediatr*. 2009 May;5(2):88. Ogunlesi, Titus A [corrected to Ogunlesi, Tinuade A]. PMID: 19172333.

6. Zahed Pasha Y, Alizadeh-Tabari S, Zahed Pasha E, Zamani M. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2020 Oct;16(5):480-493. doi: 10.1007/s12519-020-00339-3. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052364.

7. Sabzehei M K, Basiri B, Shokouhi M, Torabian S. Complications of Exchange Transfusion in Hospitalized Neonates in Two



Neonatal Centers in Hamadan, A Five-Year Experience. *J Compr Ped*. 2015;6(2):e20587. <https://doi.org/10.17795/compreped-20587>.

8. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr*. 2004 May;144(5):626-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.054. PMID: 15126997.

9. Chacham S, Kumar J, Dutta S, Kumar P. Adverse events following blood exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A prospective study. *J Clin Neonatol*. 2019;8:79. DOI:10.4103/jcn.JCN\_96\_18.

10. Behjati Sh, Sagheb S, Aryasepehr S, Yaghmai B. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr*. 2009 Jan;76(1):83-5. doi: 10.1007/s12098-009-0033-1. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19391007.

11. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1347-1358. doi: 10.1056/NEJMra1814259. PMID: 30943338.

12. McAdams RM, Kaur R, Sun Y, Bindra H, Cho SJ, Singh H. Predicting clinical outcomes using artificial intelligence and machine learning in neonatal intensive care units: a systematic review. *J Perinatol*. 2022 Dec;42(12):1561-1575. doi: 10.1038/s41372-022-01392-8. Epub 2022 May 13. PMID: 35562414.

13. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, Moreira AL, Razavian N, Tsirigos A. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*. 2018 Oct;24(10):1559-1567. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224757; PMCID: PMC9847512.

14. Tomašev, N., Harris, N., Baur, S. et al. Use of deep learning to develop continuous-risk models for adverse event prediction from electronic health records. *Nat Protoc* 16, 2765–2787 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00513-5>.

15. Zhang K, Zhang Y, Wang M. A unified approach to interpreting model predictions. *Scott. Nips*. 2012;16:426–30.

16. Lundberg SM, Erion G, Chen H, DeGrave A, Prutkin JM, Nair B, Katz R, Himmelfarb J, Bansal N, Lee SI. From Local Explanations to Global Understanding with Explainable AI for Trees. *Nat Mach Intell*. 2020 Jan;2(1):56-67. doi: 10.1038/s42256-019-0138-9. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32607472; PMCID: PMC7326367.

17. Hu Y, Gong X, Shu L, Zeng X, Duan H, Luo Q, Zhang B, Ji Y, Wang X, Shu Q, Li H. Understanding risk factors for postoperative mortality in neonates based on explainable machine learning technology. *J Pediatr Surg*. 2021 Dec;56(12):2165-2171. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.057. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33863558.

18. Subspecialty Group of Neonatology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. [The experts consensus on the management of neonatal hyperbilirubinemia]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014 Oct;52(10):745-8. Chinese. PMID: 25537539.

19. World Alliance For Patient Safety Drafting Group; Sherman H, Castro G, Fletcher M; World Alliance for Patient Safety; Hatlie M, Hibbert P, Jakob R, Koss R, Lewalle P, Loeb J, Perneger T, Runciman W, Thomson R, Van Der Schaaf T, Virtanen M. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. *Int J Qual Health Care*. 2009 Feb;21(1):2-8. doi: 10.1093/intqhc/mzn054. PMID: 19147595; PMCID: PMC2638753.

20. Peter Gachoki, Moses Mburu, Moses Muraya. Predictive Modelling of Benign and Malignant Tumors Using Binary Logistic, Support Vector Machine and Extreme Gradient Boosting Models. *American Journal of Applied Mathematics and Statistics*. 2019; 7(6):196-204. doi: 10.12691/ajams-7-6-2.

21. Zhang M, He Y, Tang J, Dong W, Zhang Y, Zhang B, Wan H, Deng Q, Guan L, Xia B, Chen Z, Ge M, Zhao J, Li W, Pei J, Qu Y, Mu D. Intensive phototherapy vs. exchange transfusion for the treatment of neonatal

hyperbilirubinemia: a multicenter retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Feb 15;135(5):598-605. doi: 10.1097/CM9.0000000000001962. PMID: 35274627; PMCID: PMC8920423.

22. Arnolda, G., Thein, A.A., Trevisanuto, D. et al. Evaluation of a simple intervention to reduce exchange transfusion rates among inborn and outborn neonates in Myanmar, comparing pre- and post-intervention rates. *BMC Pediatr* 15, 216 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0530-5>.

23. Falciglia HS. Past and present in neonatal exchange transfusion. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Apr;114(2):191-2. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.eng.191. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27079400.

24. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivily C, Glenn M, Jones L, Kpa M, McMannen T, Reyes I, Zimmerman KO, Clark RH, Greenberg RG. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2020 Oct;40(10):1506-1512. doi: 10.1038/s41372-020-0642-0. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152492; PMCID: PMC8021453.

25. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*. 1997 May;99(5):E7. doi: 10.1542/peds.99.5.e7. PMID: 9113964.

26. Lang E, Gatidis S, Freise NF, Bock H, Kubitz R, Lauermaun C, et al. Conjugated bilirubin triggers anemia by inducing erythrocyte death. *Hepatology*. 2015;61:275–84. DOI:10.1002/hep.27338.

27. Zhu, S., Zhou, L., Feng, Y. et al. Understanding the risk factors for adverse events during exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia using explainable artificial intelligence. *BMC Pediatr* 22, 567 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03615-5>.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Чорнос Дмитрий Владимирович**

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

- ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

- Телефон: +7(949)-327-74-96

- e-mail: dimon.black@mail.ru

**Борисова Яна Владимировна**

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

- ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

**Линчевский Георгий Леонидович**

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

- к.мед.н.

- доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

**Головко Ольга Кузьминична**

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

- к.мед.н.

- доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии